

Uwarunkowania diagnostyczno- -terapeutyczne w padaczce wieku rozwojowego

Wojciech Służewski¹, Monika Służewska-Niedźwiedz²

¹Klinika Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej I Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

²Katedra i Klinika Neurologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

STRESZCZENIE

Autorzy przedstawili najnowsze dane dotyczące różnych aspektów padaczki wieku rozwojowego o znaczących implikacjach dla występowania padaczki i zespołów padaczkowych również w wieku dorosłym. Uwzględniono zarówno proces diagnostyczny z zastosowaniem najnowszych metod neuroobrazowania i elektroencefalografii, jak i podstawy terapeutyczne oparte na zrozumieniu zmian zachodzących w ośrodkowym układzie nerwowym w zakresie neuroprzeżywalności podczas procesu dojrzewania.

Polski Przegląd Neurologiczny 2010; 6 (3): 121–130

Słowa kluczowe: padaczka, diagnostyka, terapia

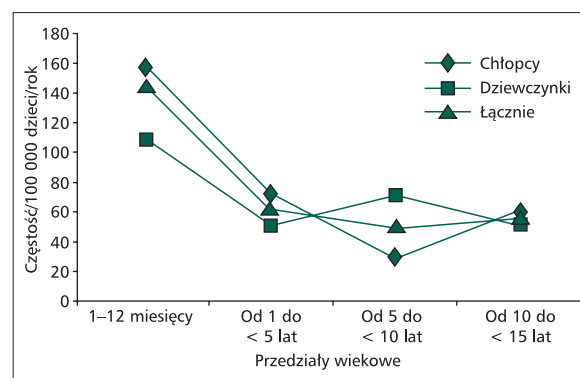
Wprowadzenie

Uwarunkowania diagnostyczno-terapeutyczne w padaczce wieku rozwojowego są specyficzne i odmienne w porównaniu z późniejszymi okresami życia człowieka, dlatego ich poznanie stanowi klucz do dalszego, właściwego i skutecznego postępowania z tymi chorymi. Padaczka w wieku rozwojowym zajmuje istotne miejsce w praktyce neurologa dziecięcego przede wszystkim ze względu na znaczną częstość, wynikającą z różnych przyczyn etiologicznych i czynników związanych

z dojrzewaniem ośrodkowego układu nerwowego (OUN).

Padaczka to głównie choroba wieku dziecięcego i w porównaniu z wiekiem dorosłym występuje w tym okresie życia nieporównanie częściej. Częstość padaczki w europejskiej populacji dzieci jest szacowana na 146 przypadków na 100 000 dzieci rocznie wśród dzieci w wieku poniżej pierwszego roku życia i 63 przypadki na 100 000 dzieci rocznie wśród dzieci w wieku do 10. roku życia (ryc. 1) [1].

Skuteczne podejście diagnostyczno-terapeutyczne w padaczce wieku dziecięcego wymaga zrozumienia wielu istotnych uwarunkowań wynikających z rozwoju OUN w pierwszych latach życia dziecka i związanej z tym bardzo zróżnicowanej w czasie semiotyki napadów padaczkowych. Dotyczy to również wrażliwości chorych z padaczką



Rycina 1. Częstość padaczki w poszczególnych przedziałach wiekowych w zależności od płci (zaadaptowano wg Freitag i wsp. [1])

Adres do korespondencji: prof. zw. dr hab. n. med. Wojciech Służewski
Klinika Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej
I Wydział Lekarski
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań
e-mail: sluzewski@post.pl
tel./faks: 61 84 91 362

Polski Przegląd Neurologiczny 2010, tom 6, 3, 121–130
Wydawca: „Via Medica sp. z o.o.” sp.k.
Copyright © 2010 Via Medica

na właściwie dobrane leczenie przeciwpadaczkowe lub jej braku.

Ta swoista „filozofia leczenia” padaczki w wieku rozwojowym ma solidne podstawy w coraz lepiej znanych mechanizmach biologicznych zachodzących w dojrzewającym w szybkim tempie mózgu dziecka i w związku z tym jest odrębna od sposobu leczenia padaczki u osób w wieku dorosłym. Z tego względu istotne jest przedstawienie poszczególnych zjawisk występujących podczas dojrzewania OUN w celu lepszego zrozumienia zasad diagnostyki i terapii tej najczęstszej w wieku rozwojowym choroby neurologicznej.

Najcięższe zespoły padaczkowe występują właśnie w wieku dziecięcym, ponieważ powstają w wyniku nakładania się wielu czynników etiologicznych, wśród których do najważniejszych należy zaliczyć dojrzewanie OUN, wewnątrzmaciczne lub okołoporodowe uszkodzenie OUN oraz zaburzenia dojrzewania o podłożu genetycznym.

Można wyróżnić dwa istotne etapy mające decydujący wpływ na występowanie i postać kliniczną padaczki wieku dziecięcego — okres płodowy i noworodkowy (umownie do 4. tyg. życia) oraz dalszy okres życia zamykający się w przedziale do 10.–12. roku życia.

„Przejście” z życia wewnątrzłonowego w okres noworodkowy

Z punktu widzenia funkcjonowania mózgu człowieka „przejście” z życia wewnątrzłonowego w okres noworodkowy stanowi nieprawdopodobny i absolutnie unikalny w życiu osobniczym moment, którego zrozumienie jest kluczem do podejścia diagnostyczno-terapeutycznego w padaczce wieku dziecięcego.

Mózg w okresie rozwojowym różni się znacząco od mózgu człowieka dorosłego, między innymi słabą mielinizacją nadnamiotową oraz zaledwie rozpoczynającym się dojrzewaniem dróg długich, stosunkowo nielicznymi jeszcze połączeniami wewnątrzkorowymi i słabym zróżnicowaniem poszczególnych pól korowych. Wynika to zarówno z dopiero początkowego rozwoju i mielinizacji dróg długich nadnamiotowo, jak i bardzo słabych i nielicznych połączeń międzykorowych oraz specjalizacji poszczególnych obszarów kory mózgu.

Należy podkreślić znaczącą odrębność mechanizmów neurotransmisji w pierwszym etapie neurorozwojowym w porównaniu z wiekiem dorosłym. Proces pobudzenia układu neuronalnego glutaminergicznego przez receptory NMDA i AMPA jest prawie całkowicie neutralizowany przez wy-

sokie stężenie białek neurotransportowych. Częsteczki te, poprzez wychwytywanie uwolnionego w szczelinie synaptycznej astrocytów glutamianu, hamują funkcje neuroprzebieżnictwa wymienionych wyżej receptorów. Natomiast neurotransmisja GABA-ergiczna, która u dorosłych ma charakter hamujący, w mózgu niedojrzałym działa pobudzająco [2, 3].

Receptor GABA jest w rzeczywistości kanałem chlorowym, którego działanie zależy od gradientu elektrochemicznego jonów chloru. W mózgu człowieka dorosłego stężenie jonów chloru jest zdecydowanie wyższe w środowisku pozakomórkowym niż w wewnątrzkomórkowym. Otwarcie kanału chlorowego powoduje więc wejście anionu chloru do komórki neuronalnej i jej hiperpolaryzację, a następnie wygaszenie potencjałów czynnościowych i zmniejszenie napływu jonów wapnia do komórki. Odwrotna sytuacja ma miejsce w przypadku neurocytów niedojrzałych, w których występuje wysokie stężenie chloru wewnątrzkomórkowego — otwarcie kanału chlorowego powoduje wyjście jonów chloru z komórki nerwowej i jej depolaryzację związaną z utratą ładunków ujemnych. To zjawisko wiąże się między innymi z dojrzewaniem tak zwanej pompy KCC2, odpowiedzialnej za wyjście jonów chloru z neurocytów osób dorosłych, która utrzymuje ich wysokie stężenie w środowisku pozakomórkowym i jest mało aktywna w niedojrzałych neurocytach.

Stopniowo, w miarę dojrzewania, gdy przebieżnictwo w układzie glutaminergicznym staje się coraz ważniejsze, pompa chlorowa progresywnie zwiększa swą funkcjonalność, przez co GABA nabiera cech neuroprzebieżnika hamującego. Do czasu, aż to nie nastąpi, efekt pobudzający GABA, jaki występuje w niedojrzałym mózgu człowieka, pozwala na napływ do komórek nerwowych jonów wapnia, niezmiernie ważnych dla różnicowania i migracji neurocytów we wczesnym okresie procesu rozwojowego.

W trakcie porodu, pod wpływem wysokiego stężenia matczynej oksytocyny, dochodzi do masywnego „uciekania” jonów chloru z neurocytów płodu, co w sposób radykalny prowadzi do zmiany roli GABA, czyniąc z niego neurotransmitter hamujący. W efekcie tej nagłej zmiany powstają silne mechanizmy chroniące neurocyty płodu i noworodka przed uszkodzeniem w trakcie porodu i okresu poporodowego. Dodatkowym elementem ochronnym jest bogaty w tłuszcz pokarm kobiecy, dzięki któremu w organizmie noworodka powstają ciała ketonowe, chroniące i zapobiegające wystę-

powaniu czynności napadowej w tych trudnych i pełnych obciążeń okresach, jakimi są poród i okres okołoporodowy.

Analiza tych elementów patofizjologicznych pozwala lepiej zrozumieć niektóre zespoły padaczkowe obserwowane w okresie noworodkowym, do których należą encefalopatia noworodkowa o typie salwa–stłumienie (*suppression–bursts*), występująca u noworodków z wadami rozwojowymi kory mózgowej, takimi jak: schizencefalia, dysplazja korowe, hemimegaencefalia, oraz encefalopatia miokloniczna noworodkowa związana z różnymi wrodzonymi blokami metabolicznymi (np. pirydozynozależnymi) wynikającymi z bloku drogi katabolizmu lizyny.

Te cechy niedojrzałej neurotransmisji mózgowej mogą również występować w późniejszym wieku u dzieci, a także w okresie życia dorosłego, w szczególności w niektórych przypadkach lekoopornej padaczki lub w stanie padaczkowym. W obu tych przypadkach homeostaza jonów chlorowych jest poważnie zaburzona, prowadząc do gromadzenia chloru w cytoplazmie neuronów i czyniąc GABA neuroprzekaznikiem pobudzającym. Wprawdzie nie wyjaśniono wszystkich patomechanizmów odpowiedzialnych za „powrót” neuroprzekaznictwa mózgowego do stanu niedojrzałego, ale wykazano dominującą rolę zaburzeń funkcji pompy chlorowej KCC2, pozwalającej na wyjście chloru z cytoplazmy do środowiska pozakomórkowego. Pompa KCC2 niejako traci swoje własności w niektórych rodzajach lekoopornej padaczki skroniowej, w przebiegu stwardnienia przyśrodkowej części płata skroniowego lub staje się niewydolna w stanie padaczkowym. W takiej sytuacji otwarcie kanałów chlorowych przez GABA powoduje, że gromadzące się jony chlorowe wychodzą z komórki nerwowej, prowadząc do jej depolaryzacji [4].

Okresy niemowlęcy i późniejszy

Występowanie różnego typu napadów padaczkowych jest tym częstsze, im młodsze jest dziecko. Mechanizmy tego zjawiska nie są dostatecznie poznane, wiadomo jednak, że nie dotyczy to wyłącznie człowieka — zjawisko to obserwuje się również u innych ssaków. Do najważniejszych elementów patofizjologicznych w tym okresie należą między innymi czynniki związane z rozwojem mózgu. W OUN odpowiada za to między innymi funkcjonowanie w sposób okresowy sieci niedojrzałych neurocytów, co sprzyja zjawisku synchronizacji. Aktywność w niedojrzałej sieci neuronalnej jest przerywana i wpływa niekorzystnie na rozległe obszary

mózgu. Ponadto niedojrzałe neurocyty cechuje podwyższona oporność międzynaopadowa i łatwiej emitują potencjały czynnościowe.

Receptory NMDA, wysoce przepuszczalne dla jonów wapnia, odpowiedzialne za zjawisko zapamiętywania i uczenia się oraz synchronizację sieci neuronalnych, występują w zdecydowanie większej liczbie u dzieci niż w mózgu człowieka dorosłego. Jest to kompensowane przez nadreprezentację transmisji GABA-ergiczną.

W mózgu, począwszy od pierwszych tygodni życia, pojawiają się połączenia synaptyczne pobudzające, śródkorowe, zwiększające pobudliwość neuronalną według gradientu tylnoprzodnego, rozpoczynając się od obszaru wokół szczeliny Sylwiusza, a okolica ciemieniowo-potyliczna staje się aktywna około 3.–7. miesiąca życia. Okolica przedczołowa w płatach czołowych uaktywnia się w sposób ciągły, począwszy od końca pierwszego roku życia, do zakończenia pierwszej dekady.

W wyniku tej nadpobudliwości w wieku niemowlęcym i u małego dziecka generowana aktywność padaczkowa komórek nerwowych i wyładowania napadowe są szerzej propagowane w mózgu i trwają dłużej. Ze względu na brak całkowitej mielinizacji między obu półkulami mózgu zmiany te nie są synchroniczne. W wyniku tego zjawiska ogniskowe wyładowanie epileptogenne może prowadzić do aktywowania regionów znacznie rozleglejszych w nadpobudliwym i niedojrzałym mózgu, powodując prawie ciągłe, asynchroniczne wyładowania między obu półkulami, nazywane hipsarytmią. Wyładowania te często dominują w obszarze potylicznym, ponieważ jest to obszar mózgu rozwijający się najszybciej w pierwszym roku życia. Ta nieprawidłowa, praktycznie ciągła aktywność znacząco zaburza prawidłowe funkcjonowanie struktur mózgu, będących w tym okresie życia w trakcie dynamicznego dojrzewania, i przerywa nabywanie podstawowych w wieku niemowlęcym umiejętności, jakimi są zdolność śledzenia obiektów wzrokiem i utrzymanie głowy. Ponadto stała czynność napadowa powoduje odhamowanie struktur podkorowych, pozwalając im aktywować drogi ruchowe, prowadząc tym samym do wystąpienia napadów zgięciowych. Właśnie połączenie tych trzech elementów, jakimi są napady zgięciowe, cofanie się lub brak postępu rozwoju niemowlęcia oraz charakterystyczne zmiany w zapisie elektroencefalograficznym (EEG), określane jako hipsarytmia, stanowi podstawę rozpoznania zespołu Westa, będącego najczęstszą formą encefalopatii padaczkowej w wieku niemowlęcym [5].

Postępująca mielinizacja struktur nadnamiotowych mózgu staje się coraz bardziej widoczna w pierwszych 18 miesiącach życia dziecka. Pozwala ona na powstanie tak zwanej synchronizacji czynności napadowej i na wystąpienie w zapisie EEG kompleksów iglica–fala wolna.

Połączenie iglicy–fali wolnej w zapisie EEG z cofaniem się dziecka w rozwoju oraz napadów atonicznych i tonicznych pozwala dokonać rozpoznania zespołu Lennox-Gastauta, który — jeśli nie jest poprzedzony innym zespołem padaczkowym — pojawia się po 5. roku życia. Przewaga morfoelementów w zapisie EEG w postaci iglicy–fali wolnej ma miejsce głównie w okolicy czołowej, ponieważ właśnie ten obszar mózgu dojrzewa w tym okresie najbardziej dynamicznie.

Inna częsta forma padaczki wieku dziecięcego jaką jest padaczka rolandyczna, określana inaczej mianem łagodnej padaczki częściowej, pojawia się w wieku kilku do kilkunastu lat. Jest to okres, w którym w korze kojarzeniowej obserwuje się nadmiar synaps pobudzających i hamujących, co tłumaczy występowanie w zapisie EEG zespołów iglicy i fali wolnej, mimo niestwierdzenia w neuroobrazowaniu żadnych zmian korowo-podkorowych. Opisane wyżej zmiany bioelektryczne mają tendencję do wybitnego nasilania się we śnie, który ułatwia ich synchronizację.

Z punktu widzenia klinicznego napady w tej padaczce mają charakter częściowy, dotyczą głównie twarzy, a w szczególności mięśni ust, języka i krtani. Występują głównie w fazach zasypiania i budzenia się. Napady te ustępują całkowicie we wczesnym okresie dojrzewania.

Jeśli czynność napadowa w postaci kompleksów iglica–fala ma charakter obustronny i występuje we śnie wolnofalowym oraz obejmuje obszary kory płatów skroniowych, to prowadzi do utraty mowy i agnozji słuchowej, określanej jako zespół Landau-Kleffnera.

W analizie etiologicznej zespołu Landau-Kleffnera istotną rolę wydaje się odgrywać czynnik genetyczny, ponieważ w badaniach radiologicznych nie stwierdza się żadnych zmian w OUN. Leczenie przeciwpadaczkowe pozwala w tym zespole wyciszyć ciągle wyładowania napadowe zespołów iglicy–fali, pozwalając stosunkowo szybko zahamować agnozę słuchową, z kolei odzyskanie mowy przez pacjenta jest możliwe wyłącznie poprzez ponowne jej nauczanie i wymaga nieraz kilku miesięcy.

W tym samym przedziale wiekowym połączenie nadpobudliwości wzgórzowej i korowej pro-

wadzi do powstania obwodu zamkniętego pobudzenia wzgórzowo-korowego, którego aktywacja uzyskuje swój rytm dzięki neuronom tworzącego siatkowatego. Są to napady nieświadomości stwierdzone często u dzieci w wieku 4–8 lat.

Jeśli te same wyładowania uogólnione iglicy–fali obejmują okolicę rolandyczną w postaci krótkich rzutów, prowadzą do wystąpienia masywnych mioklonii, które pojawiają się między 2. a 5. rokiem życia, z towarzyszącymi uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi. Zrywania mięśniowe są nagłe i powodują, że dziecko upada, nie mogąc jednocześnie chronić się przed skutkiem upadku. Fale wolne, następujące po każdym kompleksie iglica–fala, odpowiadają bardzo silnemu zahamowaniu, powodując, że masywnym miokloniom towarzyszy zahamowanie ruchowe niepozwalające dziecku chronić się przed upadkiem. Ta padaczka z napadami miokloniczno-astatycznymi nosi nazwę zespołu Doose. Jej ewolucja może być dwojaka — albo w okresie 2–3 lat ulega wyleczeniu z całkowitym ustąpieniem napadów, albo rozwija się w kierunku ciężkiej padaczki ze stanami padaczkowymi mioklonicznymi, postępującą regresją rozwoju i napadami tonicznymi w nocy. Zmiany w zapisie EEG w formie zespołów iglica–fala wolna, napady toniczne i stany padaczkowe mają obraz podobny do obserwowanego w zespole Lennox-Gastauta, co powoduje trudności diagnostyczne. Za zespołem Doose przemawia brak zmian w OUN w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego (MR, *magnetic resonance*), charakterystycznych dla zespołu Lennox-Gastauta, oraz mioklonie, zespoły iglica–fala wolna w zapisie EEG o częstotliwości 3 Hz, a także ograniczony czas trwania choroby charakterystyczny dla padaczki uwarunkowanej genetycznie. Oba te zespoły łączy występowanie w zapisie EEG zespołów iglica–fala z okolicy przodogłowia, będących wynikiem nadpobudliwości bioelektrycznej neuronów okolicy czołowej u chorych w tym przedziale wiekowym.

W okresie pierwszych lat życia następuje dynamiczny proces specjalizacji półkul mózgowych. Początkowo prawa półkula mózgu rozwija się szybciej u dzieci praworęcznych. Następnie swój rozwój przyspiesza lewa półkula, wyprzedzając prawą w momencie rozwoju funkcji językowych (między 1. a 3. rż.). Z punktu widzenia epileptologii zjawisko to ma znaczenie w zrozumieniu większej podatności rozwijającej się dynamicznie półkuli mózgu na wszelkie niekorzystne czynniki prowadzące do powstania ogniska padaczkorodnego. Wykaza-

no, że lewa półkula dłużej pozostaje wrażliwa na czynniki uszkodzające niż prawa i w związku z tym padaczka ogniskowa znacznie częściej ma swój początek w lewej półkuli [6, 7].

Znajomość skomplikowanego fenomenu biologicznego, jakim jest dojrzewanie dróg piramidowych, pozwala lepiej zrozumieć naturę i semiotykę napadów w okresie wieku dziecięcego. Począwszy od 6. miesiąca życia aksony komórek piramidowych kory mózgowej docierają do rdzenia kręgowego i zaczynają go kontrolować. Pierwotne — występujące w pierwszych miesiącach życia — ruchy pochodzenia rdzeniowego zostają zastąpione ruchami pod wpływem woli indukowanymi w korze mózgowej. Ta aktywność ruchowa, sterowana dowolnie przez OUN, staje się coraz bardziej precyzyjna w miarę wzrastania dziecka i dojrzewania sieci połączeń korowych, kiedy interneurony GABA-ergiczne stają się komórkami hamującymi i kontrolują komórki piramidowe. Taka organizacja kory czuciowo-ruchowej OUN pozwala zakładać, że wada rozwojowa w obszarze kory rolandycznej utrudnia powstanie strefy ruchowej w tym obszarze, natomiast powstaje ona poza obszarem uszkodzenia, czyli poza zakrętem Rollanda, co umożliwi w przyszłości wykonanie resekcji strefy malformacji bez następowego deficytu ruchowego.

W niektórych chorobach można natomiast obserwować zjawisko odwrotne, polegające na postępującym niszczeniu tych interneuronów, prowadzące do uwolnienia spod ich kontroli struktur głębokich zakrętu Rollanda, co pozwala na ponowne wystąpienie zrywań mięśniowych obserwowanych w przebiegu postępujących encefalopatii mioklonicznych, takich jak choroba Unverrichta-Lundborga, ceroidolipofuscynoza czy choroba wtęretów ciał Lafora. Bardziej ogniskowa aktywacja neuronów w głębi zakrętu Rollanda w jednej z półkul mózgowych prowadzi do powstania padaczki częściowej ciągłej, niezależnie od tego, czy u jej podłoża leżą wrodzone zaburzenia metaboliczne o typie mitochondropatii czy czynniki zapalne, jak w podoстрыm zapaleniu mózgu typu Rasmussena.

Rozwój połączeń między hipokampem a korą nową następuje stosunkowo późno w życiu osobniczym dziecka (głównie po 4 rż.), prowadząc do powstania dróg podtrzymujących pamięć epizodyczną związaną z funkcją hipokampa, charakterystyczną dla wieku przedszkolnego i szkolnego. W okresie niemowlęcym i małego dziecka, do 3.–4. roku życia, nauka odbywa się głównie w oparciu na pamięci semantycznej, bez pomocy pamię-

ci epizodycznej, dlatego ludzkie wspomnienia nie obejmują okresu sprzed 4. roku życia. To zjawisko w warunkach fizjologicznych ma znaczenie protekcyjne w pierwszych 10 latach życia z uwagi na występującą nadpobudliwość neuronów kory nowej, w szczególności obszarów skroniowych i czołowych, ponieważ bardzo silny bodziec pobudzający miałby efekt destrukcyjny w obrębie neuronów nadpobudliwej kory mózgowej. Z tego względu masywne uszkodzenie obszaru hipokampa, mające miejsce w okresie okołoporodowym, nie będzie opóźniało nauczania semantycznego niemowlęcia i małego dziecka, podczas gdy to samo dziecko po 4. roku życia będzie miało ogromne trudności lub wręcz nie będzie mogło zapamiętywać wspomnień [8].

Ze względów patofizjologicznych dojrzewanie płatów skroniowych w wieku 4–10 lat umożliwia wystąpienie w tym okresie ciężkiego zespołu padaczkowego, określanego we współczesnej terminologii jako zespół FIRES (*febrile infection-related epilepsy syndrome*). Zespół ten objawia się napadami częściowymi szybko przechodzącymi w uogólniony stan padaczkowy z postępującą degradacją ruchową. W zapisie EEG towarzyszy mu rozlana czynność wolna, podobna do występującej w zapaleniach mózgu, a w obrazie MR obserwuje się obustronny obrzęk przyśrodkowej części płatów skroniowych, co prowadzi do trwającego niekiedy miesiącami stanu padaczkowego z następową atrofią powyższych okolic mózgu. Stan padaczkowy może trwać nawet kilka tygodni, sugerując jedną z mitochondropatii, jednak o innej ewolucji klinicznej. Niewielka skuteczność leków przeciwpadaczkowych w tym zespole zwróciła uwagę na korzystny efekt diety ketogennej, która pozwala zatrzymać na pewien okres stan padaczkowy, powracający jednak po kilku tygodniach w nieco mniejszym natężeniu. Badania neuropsychologiczne wykazują znaczne zaburzenia mowy oraz pamięci epizodycznej.

Semiologia napadów częściowych staje się coraz bogatsza w miarę wzrastania dziecka. Jednak podstawowe elementy poszczególnych napadów pozostają w dużym stopniu niezmiennione w zależności od topografii regionu epileptogennego. Począwszy od okresu niemowlęcego, okolica rolandyczna generuje napady kloniczne przeciwległej połowy ciała, a okolica potyliczna indukuje zaburzenia kloniczne okoruchowe. Napady z okolicy skroniowej prowadzą zarówno do zatrzymania aktywności, zaburzeń neurovegetatywnych, bezdechów, zaburzeń rytmu serca, jak i do zmiany koloru skóry w postaci nagłego zaczerwienienia

lub zblednięcia. Okolica czołowa z kolei generuje natomiast napady toniczne, często o dużej amplitudzie, dotyczące głównie kończyn. Postępujące dojrzewanie OUN u dziecka powoduje zwiększenie bogactwa doznań psychicznych i tym samym zwiększenie różnorodności napadów częściowych, jednak podstawowa semiologia napadów częściowych pozostaje niezmienną w trakcie dojrzewania. Napady uogólnione, napady toniczno-kloniczne, masywne napady miokloniczne czy napady nieświadomości pojawiają się dopiero w połowie 2. roku życia z uwagi na postępującą mielinizację nadnamiotową. Relatywna autonomia podkorowych struktur ruchowych, szczególnie wyraźna w przypadku zaburzeń funkcji korowych spowodowanych rozlanym uszkodzeniem lub hipsarytmią, sprzyja występowaniu napadów gromadnych o typie napadów zgięciowych.

Ciężkie postaci padaczki zwalniają lub przerywają prawidłowy proces dojrzewania OUN. Dynamiczne dojrzewanie OUN, zachodzące w pierwszych latach życia, niejako ułatwia wystąpienie padaczki, natomiast sam fakt występowania padaczki spowalnia lub nawet cofa dojrzewanie mózgu do stadium bardziej pierwotnego, prowadząc do lekooporności padaczki. Zjawisko to tłumaczy również występowanie niektórych zespołów padaczkowych i ich przetrwanie w wieku, kiedy nie pojawiają się już pierwotnie.

W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach komórki niedojrzałych neurocytów są zdecydowanie bardziej odporne na uszkodzenie w trakcie długotrwałych napadów padaczkowych niż neurocyty osobników dorosłych [9]. U dorosłego zwierzęcia długo trwający stan padaczkowy prowadzi do śmierci niektórych wybranych neurocytów z towarzyszącym powstaniem nowych połączeń aksonalnych i następowym stwardnieniem hipokampa oraz występowaniem padaczki przyśrodkowej części płata skroniowego, wtórnej do zaistniałej modyfikacji czynnościowej oraz strukturalnej sieci neuronalnej. W badaniach doświadczalnych u zwierząt w okresie wczesnorozwojowym wystąpienie stanu padaczkowego o czasie trwania porównywalnym z czasem trwania u osobników dorosłych nie prowadzi do śmierci neurocytów. Tę oporność przypisuje się kilku czynnikom występującym w okresie rozwojowym OUN, a mianowicie zachowaniu zdolności uwalniania GABA w trakcie napadu, większemu stężeniu w OUN czynników wspomagających wzrost i rozwój neuronalny działających neuroprotektoryjne, a także mniejszej toksyczności glutaminianu związanej

z niedojrzałością kaskady cytotoksycznej oraz niższego stężenia cytokin prozapalnych. Cytokiny prozapalne cechuje zdolność pogłębiania uszkodzeń spowodowanych przez trwający długo stan padaczkowy.

Wspomniany wyższy próg oporności na uszkodzenia komórek nerwowych OUN, występujący w okresie dojrzewania, nie oznacza braku negatywnego wpływu napadów padaczkowych na rozwój OUN. Wykazano to ewidentnie w badaniach doświadczalnych u szczura, u którego w okresie rozwojowym występowały drgawki gorączkowe trwające ponad 30 minut, a w wieku dorosłym pojawiła się padaczka przyśrodkowej części płata skroniowego, mimo że napady te nie były indukowane przez śmierć neurocytów lub stwardnienie hipokampa [10]. Wiadomo również z badań doświadczalnych, że nie wszystkie rodzaje napadów indukują podobne zmiany destrukcyjne w sieci neuronalnej. Na przykład, w modelu padaczki skroniowej dowiedziono, że tylko wyładowania o wysokiej częstotliwości gamma mogą prowadzić do wystąpienia następowej padaczki, natomiast wyładowania niezawierające tego wysokiego pasma częstotliwości nie indukują następowej padaczki [9].

U dzieci tego typu obserwacje są znacznie trudniejsze z uwagi na nakładanie się wielu potencjalnych czynników, które mogą poza napadami padaczkowymi ingerować w rozwój intelektualny. Przykładem jest tocząca się dyskusja na temat ewentualnego wpływu przedłużających się drgawek gorączkowych na powstanie padaczki przyśrodkowej części płata skroniowego. Niektórzy autorzy uważają, że padaczka ta jest wynikiem istniejącego wcześniej uszkodzenia w obrębie hipokampa, indukującego napady drgawek gorączkowych z następową padaczką [2].

Wydaje się więc, że zdecydowana większość napadów padaczkowych nie wpływa na rozwój OUN. Ma to ogromne znaczenie w przypadku napadów okazjonalnych, w których przedwczesne rozpoczęcie leczenia przeciwpadaczkowego modyfikuje w sposób ciągły i globalny przewodnictwo synaptyczne.

Drugim ważnym zagadnieniem jest analiza wpływu czynności międzynapadowej na rozwój OUN, szczególnie przydatna w zespole napadów zgięciowych z hipsarytmią (zespół Westa). W zespole tym wcześniejsze zastosowanie farmakoterapii zmniejsza stopień nasilenia zaburzeń poznawczych u danego pacjenta [11]. Jednak nie ma obecnie danych o bezpośrednim powiązaniu liczby i nasilenia zmian międzynapadowych widocz-

nych w zapisie EEG z występowaniem i nasileniem zaburzeń poznawczych. Poprawa zapisu EEG u osoby z istniejącymi już zaburzeniami poznawczymi najczęściej nie wiąże się ze znaczącą poprawą kliniczną w ich zakresie.

Klasyfikacja padaczek

Heterogenność różnych form padaczki zmusza do jej klasyfikacji w celu łatwiejszego zrozumienia podłoża ich patofizjologii, lepszej komunikacji w świecie medycznym oraz przede wszystkim dobierania odpowiedniego, celowanego leczenia przeciwpadaczkowego. Niezmiernie ważny jest również inny korzystny element klasyfikacji padaczek, dotyczący badań epidemiologicznych w populacji homogenicznej oraz badań porównawczych.

Początki klasyfikacji padaczek i napadów padaczkowych datuje się na koniec lat 60. XX wieku i pochodzi ona z ośrodków europejskich, a w szczególności francuskich [12]. Jej podstawą były: kliniczna forma napadów, zmiany w zapisach EEG napadowych i międzypadaczkowych, uszkodzenia różnego typu występujące w poszczególnych obszarach OUN, etiologia oraz wiek pacjenta, w którym doszło do wystąpienia padaczki. W klasyfikacji wyróżniano napady częściowe lub ogniskowe (proste, złożone i wtórnie uogólnione) oraz napady uogólnione (obustronne i symetryczne lub o dominacji jednostronnej). Napad jest określany jako ogniskowy, jeśli objawy kliniczne na początku napadu wskazują na zajęcie określonej części jednej z półkul mózgowych. Za napad uogólniony uważa się sytuację, w której *a priori* zaangażowane są obie półkule mózgowe.

Dalszą szybką ewolucję klasyfikacji padaczek i napadów padaczkowych z zastosowaniem techniki wideo-EEG oraz neuroobrazowania zawarto w jej ostatniej wersji z 1989 roku, która oficjalnie nadal obowiązuje, zgodnie z zaleceniami Międzynarodowej Ligi Przeciwpadaczkowej (ILAE, *International League Against Epilepsy*) [13].

Pojęcie „zespołu padaczkowego” w klasyfikacji padaczek zmierza do zgrupowania wszystkich elementów klinicznych i paraklinicznych, które pozwalają rozpoznać dany typ padaczki, mający tę samą charakterystykę. Klasyfikacja na podstawie zespołów padaczkowych jest zogniskowana wokół trzech głównych osi, jakimi są wiek wystąpienia pierwszych napadów, rozróżnienie między padaczką częściową (ogniskową) i uogólnioną oraz rozróżnienie między padaczką idiopatyczną i nieidiopatyczną (objawową lub skrytopochodną). Należy podkreślić, że pojęcie napadu ogniskowe-

go lub uogólnionego jest różne od pojęcia padaczki ogniskowej lub uogólnionej, ponieważ napady ogniskowe mogą występować w niektórych postaciach padaczki uogólnionej, czego przykładem jest zespół Lennoxa-Gastauta.

W przypadku padaczek idiopatycznych nie udaje się ustalić etiologii napadów współczesnymi metodami diagnostycznymi. Przyjmuje się, że najbardziej prawdopodobnym ich podłożem są genetycznie uwarunkowane zaburzenia neuroprzekątnictwa lub zaburzenia dojrzwania OUN. W zdecydowanej większości przypadków ten typ padaczek uważa się za łagodny, ale z możliwymi negatywnymi następstwami w sferze poznawczej. Padaczki objawowe są następstwem znanego lub podejrzanego uszkodzenia OUN, a padaczki skrytopochodne mają wszystkie cechy padaczki objawowej, ale nie udaje się uwidocznić miejsca uszkodzenia OUN.

Klasyfikacja ta jest stale dyskutowana, a epileptolodzy zajmujący się populacją dorosłych chorych podają w wątpliwość pojęcie zespołu padaczkowego [14]. Dla nich najważniejszym i praktycznie jedynym kryterium diagnostycznym padaczki jest rodzaj napadu padaczkowego wraz z wynikającymi z tego implikacjami etiologicznymi, prognostycznymi i terapeutycznymi. Jednak w codziennej praktyce identyfikacja określonego zespołu padaczkowego to główny element przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych u dziecka. Spowodowało to, że klasyfikacja zespołów padaczkowych przyjęła się w codziennej praktyce klinicznej, stając się podstawą działań diagnostyczno-terapeutycznych w padaczce wieku dziecięcego [15].

Diagnostyka i leczenie padaczki

Postępowanie diagnostyczne w padaczce obejmuje 5 etapów. Pierwszy z nich to staranny opis semiologiczny napadów z użyciem odpowiednich określeń fachowych, określających w terminologii medycznej zgłaszane przez chorych i ich otoczenie napady. W 2. etapie, na podstawie uzyskanych informacji, należy zmierzać do określenia rodzaju napadów występujących u danego chorego. Trzeci etap powinien prowadzić do zakwalifikowania rozpoznanej padaczki do jednego ze znanych zespołów padaczkowych, a w przypadku niemożności przeprowadzenia takiej kwalifikacji — służyć rozpoznaniu rodzaju napadów występujących u chorego. W 4. etapie, na podstawie wielu badań diagnostycznych, w tym głównie neuroobrazowych, EEG, metod biologicznych i genetycznych, powinno się zmierzać do ustalenia etiologii padacz-

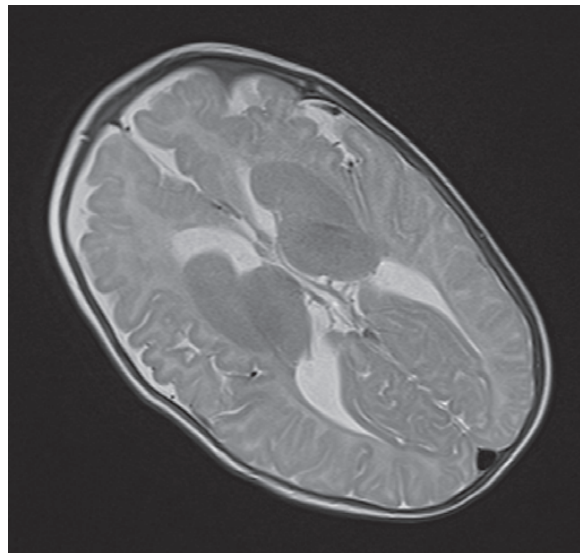
ki, uwzględniając wszystkie dodatkowe informacje (w szczególności występowanie zmian skórnych, chorób metabolicznych i in.). W ostatnim 5. etapie należy rozważyć, jaki wpływ ma występująca obecnie padaczka na dalszy rozwój intelektualny i fizyczny chorego.

Dokonanie rozpoznania padaczki jest niewątpliwie działaniem obarczonym poważnymi konsekwencjami, obejmującymi najczęściej włączenie długotrwałego leczenia przeciwpadaczkowego oraz oznacza związane z tym rozpoznaniem problemy socjalne i behawioralne. Jak wykazano w licznych badaniach populacyjnych, odsetek zawyżonych rozpoznań padaczki w populacji dzieci wynosi około 20% [16, 17]. Powszechnie znany jest fakt, że w wieku rozwojowym liczne epizody napadów nie mają charakteru padaczkowego. Obserwuje się również odwrotną tendencję — niedostrzegania niektórych objawów o charakterze napadowym, które są jednak wyrazem autentycznych napadów padaczkowych.

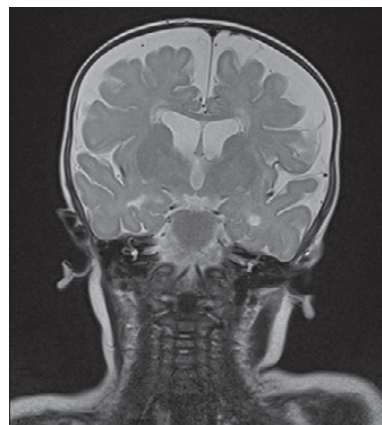
Wśród narzędzi diagnostycznych padaczki podstawowym badaniem, potwierdzającym niezmiennie swoją niezwykłą przydatność, jest zapis EEG w wersji podstawowej, lecz przede wszystkim w czasie snu u dzieci do 6. roku życia, w wieku późniejszym również zapis snu, ale najczęściej — zapis po jego deprywacji. Ogromne znaczenie ma również technika wideo-EEG pozwalająca powiązać fenomeny kliniczne i bioelektryczne. Wielokrotnie charakter zmian w zapisie EEG pozwala zakwalifikować dany typ padaczki do konkretnego zespołu padaczkowego, otwierając tym samym drogę do skutecznego i celowanego leczenia przeciwpadaczkowego.

Ogromnym „skokiem” w zrozumieniu niektórych przypadków często lekoopornej padaczki wieku dziecięcego było wprowadzenie techniki neuroobrazowania z zastosowaniem MR. Za jego pomocą zaczęto wykrywać anomalie rozwojowe kory mózgowej, między innymi dysplazję i ektopię korowe oraz zaburzenia mielinizacji, czyniąc z MR metodę z wyboru w etiologicznej diagnostyce padaczki. Stosowane techniki MR — T1, T2 oraz technika inwersji i powrotu (FLAIR, *fluid attenuated inversion recovery*) — są niezbędne w diagnostyce padaczki (ryc. 2, 3).

Natomiast technika funkcjonalnego MR pozwala dokładnie zlokalizować korę ruchową i obszary związane z mową u pacjentów z lekooporną padaczką zakwalifikowanych do leczenia neurochirurgicznego [18].



Rycina 2. Obraz rezonansu magnetycznego u 6-tygodniowego pacjenta z lekooporną padaczką ogniskową na tle masywnej dysplazji korowej w obrębie lewego płata czołowego



Rycina 3. Obraz rezonansu magnetycznego u 8-miesięcznej pacjentki z lekooporną padaczką objawiającą się napadami zgięciowymi na tle zaburzeń mielinizacji o typie pachygyrii

W ocenie funkcjonalnej kory mózgowej, do wykrywania ogniska padaczkorodnego oraz oceny jego aktywności, przydatne są tomografia emisyjna pojedynczego fotonu (SPECT, *single photon emission-computed tomography*) i pozytonowa tomografia emisyjna (PET, *positron emission tomography*).

Ustalając uwarunkowania diagnostyczno-terapeutyczne, trzeba wziąć pod uwagę wiele powyższych elementów o charakterze neurorozwojowym. Świadomość tego zjawiska oraz jego coraz lepsze poznanie dzięki rozwojowi technik badawczych,

w tym neuroobrazowania, pozwalają wykazać, jak skomplikowanym zagadnieniem jest padaczka w tym okresie życia. W patomechanizmie padaczki u dzieci uczestniczy wiele różnorodnych czynników, niewystępujących w wieku dorosłym, wpływających na wywołanie napadu, dynamikę choroby, a także efekty terapeutyczne lub ich brak. Konieczne jest poznanie wszystkich tych uwarunkowań w momencie podejmowania decyzji o wyborze odpowiedniego sposobu leczenia. Dodatkowym elementem jest konieczność stałego uwzględniania w farmakoterapii potencjalnego wpływu stosowanych leków przeciwpadaczkowych na czynność rozwijającego się OUN w odniesieniu do funkcji poznawczych, zapamiętywania i uczenia się. Biorąc pod uwagę wszystkie wspomniane uwarunkowania uważa się, że przeprowadzenie pełnej diagnostyki padaczki i wdrożenie leczenia danego zespołu padaczkowego oraz jego nadzorowanie powinno być prowadzone w wysoko specjalistycznym ośrodku zajmujących się tym zagadnieniem. W niektórych przypadkach, poza postępowaniem neurologicznym, konieczna jest również dokładna ocena neuropsychologiczna z uwzględnieniem trudności w procesie uczenia się.

Współczesna terapia padaczki zmierza do całkowitej lub najlepszej z możliwych kontroli napadów. W ostatnich 15 latach zanotowano ogromny postęp w zakresie rozwoju nowych leków przeciwpadaczkowych, których liczba zwiększyła się kilkukrotnie. Jednym z najważniejszych elementów jest właściwy wybór leku — nie tylko pod względem jego działania i skuteczności przeciwpadaczkowej, ale również pod kątem występowania ewentualnych krótko- i długoterminowych działań niepożądanych.

Rozległość tego zagadnienia nie pozwala na jego choćby krótkie omówienie w tym artykule, jednak bardzo ważnym elementem jest podkreślenie coraz lepszego, pełniejszego poznania stosowanych leków przeciwpadaczkowych, z przypisaniem niektórych z nich do konkretnych zespołów padaczkowych, w których okazują się bardzo skuteczne. Przy coraz lepszym poznaniu działania poszczególnych leków przeciwpadaczkowych ich wysoka skuteczność w niektórych zespołach może wskazywać na patomechanizm samej padaczki w tym zespole. Przykładem najnowszych doniesień w tym zakresie jest coraz lepsze zrozumienie skuteczności wigaбатыryny w zespole napadów zgięciowych u dzieci ze stwardnieniem guzowatym. Rozpoczęcie stosowania tego leku prewencyjnie u dzieci z jedną z fakomatoz — stwardnieniem guzowatym

— wyłącznie na podstawie zmienionego napadowo zapisu EEG, jeszcze przed wystąpieniem napadów zgięciowych, zapobiega rozwojowi tej ciężkiej padaczki i powstaniu zaburzeń poznawczych [19].

Bardzo ciekawymi, rokującymi duże nadzieje w terapii padaczek lekoopornych są dwa nowe leki — rufinamid w zespole Lennox-Gastauta i stiripentol w zespole Draveta. Charakteryzują się one wysoką skutecznością [20–22].

Inne, nowe, obiecujące leki przeciwpadaczkowe, stosowane głównie w padaczkach częściowych, ogniskowych z wtórnym uogólnieniem lub bez, to lewetiracetam, pregabalina, zonisamid oraz — wykazujący zupełnie inny mechanizm działania od pozostałych leków przeciwpadaczkowych — lakosamid, powodujący powolną selektywną inaktywację kanałów sodowych [23].

Dalsze poznanie leków przeciwpadaczkowych, ich farmakokinetyki, wzajemnych interakcji w przypadku stosowania w ramach politerapii oraz działań niepożądanych powinno się łączyć z zachowaniem zasad etyki badań i wprowadzania nowych leków przeciwpadaczkowych. Efektem tych działań jest między innymi nowe prawo europejskie przegłosowane w 2007 roku, nakazujące obowiązkowe równoległe prowadzenie procesu wdrażania nowych leków przeciwpadaczkowych u dorosłych i u dzieci, zapobiegając tym samym, istniejącym obecnie w stosunku do niektórych z tych leków, opóźnieniom w rejestracji do stosowania u dzieci sięgającym nawet 10–15 lat. Ponadto, jak już wspomnieliśmy, badania kliniczne w grupie dzieci są niezbędne, ponieważ wyniki badań uzyskane u dorosłych nie mogą być przenoszone na grupę dzieci z uwagi na odrębności padaczki w tym wieku, jak również inną farmakokinetykę leków.

Należy również podkreślić wzrost znaczenia metod neurochirurgicznych w leczeniu lekoopornych form padaczki, związany z ulepszeniem technik neurochirurgicznych — od hemisferektomii i lobektomii, do punktowego usuwania ognisk dysplastycznych czy ekotopowych w korze mózgu. W niektórych przypadkach lekoopornej padaczki o wybranej etiologii choroby są szczególnie dobrymi kandydatami do leczenia neurochirurgicznego. Należą do nich dysplazje korowe w formie zaburzeń migracji i/lub różnicowania komórek nerwowych oraz zespoły obejmujące dysfunkcję jednej z półkul mózgowych — zespół Sturge'a-Webera, zapalenie mózgu typu Rasmussena czy hemimegacefalia [24].

Wśród innych sposobów terapii stosowanych w przypadkach padaczki lekoopornej, w odniesieniu

do których istnieje coraz większe doświadczenie pozwalające zaliczyć je obecnie do postępowania rutynowego, należy wymienić stymulację nerwu błędnego oraz dietę ketogeniczną.

Mimo zdecydowanego pogłębienia wiedzy dotyczącej padaczki w ostatnich latach liczne pytania pozostają otwarte. Dotyczą one między innymi następstw neuropsychologicznych padaczki wieku rozwojowego oraz wyboru optymalnego leczenia, pozwalającego maksymalnie kontrolować napady padaczkowe, równocześnie bez upośledzenia normalnego funkcjonowania chorego w społeczeństwie i w rodzinie.

PIŚMIENNICTWO

- Freitag C.M., May T.W., Pfaffin M. i wsp. Incidence of epilepsies and epileptic syndromes in children and adolescent. A population based prospective study in Germany. *Epilepsia* 2001; 42: 979–985.
- Dulac O., Nabbout R., Plouin P. i wsp. Early seizures: causal events or predisposition to adult epilepsy. *Lancet Neurol.* 2007; 6: 643–651.
- Demarque M., Villeneuve N., Manent J.B. i wsp. Glutamate transporters prevent the generation of seizures in the developing rat neocortex. *J. Neurosci.* 2004; 24: 3289–3294.
- Mih M., Kaminska A., Huon C. Rapid cortical oscillations and early motor activity in premature human neonate. *Cereb. Cortex* 2007; 17: 1582–1594.
- Ben-Ari Y. Excitatory actions of GABA during development: the nature of the nurture. *Nat. Rev. Neurosci.* 2002; 3: 728–739.
- Avanzini G., Panzica F., de Curtis M. The role of the thalamus in vigilance and epileptogenic mechanisms. *Clin. Neurophysiol.* 2000; 111 (supl. 2): S19–S26.
- Taylor D.C. Differential rates of cerebral maturation between sexes and between hemispheres. Evidence from epilepsy. *Lancet* 1969; 2: 140–142.
- Vergha-Khadem F., Gadian D.G., Watkins K.E. i wsp. Differential effects of early hippocampal pathology on episodic and semantic memory. *Science* 1997; 277: 376–380.
- Cossart R., Raynaud C., Maziere B. i wsp. Dendritic but not somatic GABAergic inhibition is decreased in experimental epilepsy. *Nat. Neurosci.* 2001; 4: 52–62.
- Dube C., Richichi C., Bender R. i wsp. Temporal lobe epilepsy after experimental prolonged febrile seizures: prospective analysis. *Brain* 2006; 129: 911–922.
- Eisermann M., Ville D., Soufflet C. i wsp. Cryptogenic late onset epileptic spasms: an overlooked syndrome of early childhood? *Epilepsia* 2006; 47: 1035–1042.
- Gastaut H. Clinical and electroencephalographical classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1970; 11: 102–113.
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30: 389–399.
- Seino M. Classification criteria of epileptic seizures and syndromes. *Epilepsy Res.* 2006; 70 (supl. 1): S27–S33.
- Kinoshita M., Takahashi R., Ikeda A. Application of the 2001 diagnostic scheme and the 2006 ILAE report of seizure and epilepsy: a feedback from the clinical practice of adult epilepsy. *Epileptic Disord.* 2008; 10: 206–212.
- Desai P., Talwar D. Nonepileptic events in normal and neurologically handicapped children: a video-EEG study. *Pediatr. Neurol.* 1992; 8: 127–129.
- Scheepers B., Clough P., Pickles C. The misdiagnosis of epilepsy: findings of a population study. *Seizure* 1998; 7: 403–406.
- Chiron C., Hertz-Pannier L. Imagerie morphologique et fonctionnelle: particularités chez l'enfant. *Neurochirurgie* 2008; 54: 212–218.
- Jóźwiak S., Domańska-Pakiela D., Chmielewski D. i wsp. New approach to epilepsy in infants with tuberous sclerosis complex. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2009; 13 (supl. 1): S12.
- Wisniewski C.S. Rufinamide: a new antiepileptic medication for the treatment of seizures associates with Lennox-Gastaut syndrome. *Ann. Pharmacother.* 2010; 44: 658–667.
- Kluger G., Glauser T., Krauss G. i wsp. Adjunctive rufinamide in Lennox-Gastaut syndrome: a long-term, open-label extension study. *Acta Neurol. Scand.* 2010; 122: 202–208.
- Chiron C. Stiripentol. *Neurotherapeutics* 2007; 4: 123–125.
- Chung S., Sperling M.R., Biton V. i wsp. Lacosamide as adjunctive therapy for partial-onset seizures: a randomized controlled trial. 2010; 51: 958–967.
- Delalande O., Bulteau C., Dellatolas G. i wsp. Vertical parasagittal hemispherotomy: surgical procedures and clinical long-term outcome in a population of 83 children. *Neurosurgery* 2007; 60: 19–32.