

Przegląd najważniejszych badań w dziedzinie epileptologii w 2006 roku

Urszula Fiszer

Klinika Neurologii i Epileptologii CMKP w Warszawie

STRESZCZENIE

Neurologia jest intensywnie rozwijającą się częścią medycyny; dotyczy to również badań w dziedzinie padaczek. Najistotniejsze, opublikowane w ostatnich latach, badania związane z padaczkami obejmowały następujące zagadnienia: etiopatogenezę schorzenia (zaburzenia rozwojowe kory mózgowej, czynniki immunologiczne i czynniki genetyczne), nowe techniki diagnostyczne (magnetoencefalografia), leczenie farmakologiczne (zalecenia stosowania leków przeciwpadaczkowych, wytwarzanie tolerancji) i przeciwczaszkową magnetyczną stymulację mózgu oraz problemy kliniczne (depresja, nagłe zgony u osoby z padaczką).

Słowa kluczowe: padaczki, zaburzenia rozwojowe, leki przeciwpadaczkowe, depresja, nagłe zgony

Wstęp

W artykule przedstawiono najważniejsze, według jego autorki, prace dotyczące padaczek opublikowane w latach 2005–2006.

Wybranie najważniejszych osiągnięć w badaniach naukowych dokonanych w medycynie w ubiegłych latach zawsze jest trudne, gdyż taka ocena jest subiektywna oraz zmienia się w czasie.

Etiopatogeneza

Zaburzenia rozwojowe kory mózgowej

Rozwój rezonansu magnetycznego i innych technik obrazowych oraz nowych metod badań genetycznych pozwala na lepsze poznanie zaburzeń rozwoju mózgu. Powstają one na różnych etapach rozwoju i obejmują zaburzenia proliferacji lub apoptozy, zmiany rozwojowe związane z nieprawidłową migracją komórek nerwowych oraz z nieprawidłowościami późnych faz migracji komórek nerwowych i organizacją kory mózgowej. W ciągu ostatnich lat poznano schemat migracji komórek nerwowych oraz cząsteczki, które biorą w nich udział. Są to cząsteczki szkieletu komórki, cząsteczki przekazujące sygnały i neuroprzekazniki [1, 2].

Uważa się, że u około połowy osób z padaczką lekooporną przyczyną schorzenia są zaburzenia rozwojowe kory mózgowej. W tabeli 1 przedstawiono zestawienie zaburzeń rozwojowych kory mózgowej najczęściej powodujących padaczkę. W ostatnich latach opisano kilka zespołów tych zaburzeń, a także zidentyfikowano specyficzne geny za nie odpowiedzialne [3].

Interesujące badania opublikowane w 2006 roku, związane z omawianymi zagadnieniami, to prace dotyczące uzależnienia zakończenia migracji neuronów od rilyny [4] oraz związku filaminy 1 z reorganizacją aktyny w szkielecie komórki (brak jej powoduje niemożność rozpoczęcia procesu migracji) [5].

Wciąż pozostaje nieznanym patomechanizm relacji zaburzeń rozwojowych kory z padaczką. Uważa się jednak, że u chorych z zaburzeniami rozwo-

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Urszula Fiszer
 Klinika Neurologii i Epileptologii CMKP
 ul. Czerniakowska 231, 00-416 Warszawa
 tel.: 0 22 629 43 49, faks.: 0 22 58 41 306
 e-mail: kl.neurologii@szpital-orlowskiego.pl
 Polski Przegląd Neurologiczny 2007, tom 3, 1, 5–10
 Wydawca: Wydawnictwo Via Medica
 Copyright © 2007 Via Medica

Tabela 1. Zaburzenia rozwojowe kory mózgowej najczęściej powodujące padaczkę (wg [3])

Typ zaburzenia	Sposób dziedziczenia/locus	Gen
Obustronna okołokomorowa heterotopia guzkowa	z-X/Xq28 AR/20q13.13	FLNA ARFGF2
Gładkomózgowie	AD/17p13.3 z-X/Xq22.3	LIS1, PAFAH1B1 DCX
Rozległa heterotopia podkorowa	z-X/Xq22.3 AD/17p13.3	DCX LIS1, PAFAH1B1
Gładkomózgowie i niedorozwój mózdzku	AR/7q22 AR/9p24	RELN VLDLR
Gładkomózgowie z występowaniem nieprawidłowych genitaliów	z-X/Xp22.13	ARX
Polymikrogyria	z-X/Xq28 AD/11p13 Mitochondrialny AR	? PAX6 MTTL1 GPR56
Schizencefalia	AD?/10q26.1	EMX2

z-X — związany z chromosomem X; AR — recesywny; AD — dominujący

jowymi kory i padaczką lekooporną należy rozważyć leczenie operacyjne [6].

Czynniki immunologiczne

Od dawna prowadzone są badania wyjaśniające rolę procesu immunologicznego w rozwoju padaczek; wiadomo także, że niektóre zespoły padaczkowe dobrze odpowiadają na leczenie immunomodulacyjne.

W opublikowanej przez Boer i wsp. [7] w 2006 roku pracy zawierającej wyniki badań materiału uzyskanego od osób z padaczką, poddanych zabiegom neurochirurgicznym po raz pierwszy stwierdzono obecność aktywowanych komórek mikrogleju w obszarach ogniskowych dysplazji korowych, co wspiera teorię dotyczącą udziału cząsteczek prozapalnych i odpowiedzi immunologicznej w procesie epileptogenezy. Występowanie komórek mikrogleju stwierdzono dookoła naczyń krwionośnych, ale także dookoła dysplastycznych neuronów, a ich ilość korelowała z długością choroby oraz częstością napadów. Dotychczas zwracano uwagę na rolę i funkcję komórek astrogleju w napadach padaczkowych, natomiast znaczenie komórek mikrogleju pomijano.

Już wiele lat temu u chorych na padaczkę zauważano występowanie w surowicy przeciwciał przeciwko niektórym strukturom neuronalnym. Obecnie kontynuowane są badania dotyczące obecności przeciwciał przeciwko strukturom neu-

ronalnym. W opublikowanych w ostatnich 2 latach pracach wykazano (po raz pierwszy lub potwierdzono wyniki poprzednich badań) obecność przeciwciał przeciwko: napięciowozależnym kanałom potasowym (VGKC, *voltage gated potassium channels*) [8, 9], dekarboksylazie kwasu glutaminowego (GAD, *glutamic acid decarboxylase*) [8], receptorom NMDA [10] oraz antygenowi Hu [11] w surowicy osób z padaczką. Nadal jednak nie wiadomo, czy przeciwciała te uczestniczą w patogenezie padaczki.

W 2006 roku opisano przypadek braku efektu terapii immunomodulującej u osoby z przeciwciałami przeciwko fragmentowi receptora glutaminergicznego (GluR3) w surowicy, w przeciwieństwie do wcześniejszych doniesień o pozytywnych efektach tego leczenia [12].

Od wielu lat znany jest związek między padaczką a schorzeniami o podłożu autoimmunologicznym, takich jak toczeń rumieniowaty układowy, zespół antyfosfolipidowy oraz zespół sztywnego człowieka. W 2006 roku po raz pierwszy wykazano zależność między cukrzycą typu 1 a idiopatyczną uogólnioną padaczką. W populacji 518 chorych z idiopatyczną uogólnioną padaczką w wieku 15–30 lat stwierdzono zwiększone występowanie cukrzycy typu 1 (ryzyko względne [OR, *odds ratio*] = 4,4 [95%; 2,1–9,2]) [13].

Wiadomo, że niektóre leki przeciwpadaczkowe (fenytoina, fenobarbital, primidon) powodują nie-

dobór immunoglobulin w surowicy krwi (zwłaszcza klasy IgA), natomiast leczenie karbamazepiną podwyższa stężenie immunoglobulin klasy IgG i IgA. W 2006 roku opisano zespół nadwrażliwości na lamotryginę potwierdzony za pomocą testów stymulacji limfocytów *in vitro* [14].

Czynniki genetyczne

Genetycznie uwarunkowane zespoły padaczkowe to bardzo obszerne zagadnienie. Monogeniczne padaczki są rzadkimi zespołami powodowanymi mutacjami w pojedynczym genie, najczęściej związanym z kanałami jonowymi. Klinicznie obserwuje się heterogenność genetyczną oraz fenotypową. Znane są także jednostki chorobowe o podłożu genetycznym, przebiegające z padaczką objawową. Natomiast powszechnie występujące padaczki idiopatyczne uważa się za schorzenia poligeniczne — nadal trwają badania mające na celu wskazanie tych genów [15].

Wydaje się, że czynniki genetyczne mają związek z etiologią drgawek gorączkowych. W 2006 roku opublikowano wyniki pracy Yu i wsp. [16], sugerujące związek tego typu drgawek z mutacją specyficznego genu oznaczonego SEZ-6. W badaniach na modelach doświadczalnych drgawek gorączkowych u szczurów wykazano, że występuje wówczas nadmierne wytwarzanie interleukiny 1 β w mózgu, co — według autorki niniejszej pracy — wpływa pobudzająco na występowanie tych drgawek [17].

Nowe techniki diagnostyczne

Oprócz dynamicznego rozwoju technik obrazowych należy zwrócić uwagę na mało znaną technikę — magnetoencefalografię. Jest ona techniką uzupełniającą w stosunku do elektroencefalografii, cenną zwłaszcza w ocenie zaburzeń bioelektrycznych w korze nowej. Główne zastosowanie to: dokładna lokalizacja ogniska w padaczcze skroniowej, wykrywanie dysplazji korowych oraz diagnostyka napadów po operacji neurochirurgicznej. Wadami omawianej metody są trudności w otrzymywaniu zapisu podczas napadu oraz koszty, dlatego nie stosuje się jej w powszechnej diagnostyce klinicznej. Jednak dalsze prace, mające na celu udoskonalenie techniczne tej metody, pozwalają sugerować, że będzie ona użytecznym narzędziem w nieinwazyjnej diagnostyce [18].

Leczenie farmakologiczne

W 2005 roku opublikowano wyniki trwającego kilka lat badania, którego celem była ocena, czy

natychmiastowe wdrożenie leczenia, względnie jego odroczenie w przypadkach pierwszego lub kolejnego rzadkiego napadu, wpływa na rokowanie. Wykazano, że natychmiastowe rozpoczęcie leczenia ogranicza występowanie napadów w następnych 1–2 latach, lecz nie wpływa na długotrwałą remisję napadów w tej grupie chorych [19].

W 2006 roku ukazała się praca Glausera i wsp. [20], zawierająca zalecenia dotyczące stosowania leków przeciwpadaczkowych (LPP) na podstawie wyników analizy danych naukowych (tab. 2). Dotyczą one padaczki nowo rozpoznanej i nieleczonej. Są to oczywiście zalecenia, a wybór leku należy do lekarza po przeprowadzeniu dokładnej analizy. Oprócz analizy danych klinicznych należy zwrócić uwagę także na koszty terapii i reguły prawne (w Polsce część tych leków jest zarejestrowana i refundowana jedynie w terapii padaczki odpornej na leczenie).

Ważnym zagadnieniem związanym z leczeniem padaczek jest lekooporność. Prowadzone badania obejmują: czynniki genetyczne (polimorfizm genów, dziedziczne mutacje), mechanizmy związane z istotą choroby oraz mechanizmy związane z lekami: utratę skuteczności (wytworzenie tolerancji) i nieskuteczne mechanizmy działania leków. Szczególną uwagę badaczy zajmuje utrata skuteczności (wytwarzanie tolerancji) — farmakokinetyczna (metaboliczna), przez indukcję enzymów metabolizujących LPP, oraz farmakodynamiczna (czynnościowa), przez adaptację do LPP (np. utrata wrażliwości receptora) [21]. W praktyce klinicznej należy także pamiętać o innych czynnikach powodujących zmniejszenie lub utratę kontroli napadów, takich jak: obniżenie stężenia LPP w surowicy, inne czynniki (alkohol, stres, bezsenność), progresja schorzenia, fluktuacje w zakresie częstości napadów oraz wrodzoną odporność na leki związaną z innymi mechanizmami. Inny, trudny i dyskusyjny problem to ustalenie zasad racjonalnej politerapii [22].

Przeznaczona magnetyczna stymulacja mózgu

W przeprowadzonych badaniach wykazano, że powtarzalna magnetyczna stymulacja przeznaczona mózgu może być pomocna w leczeniu napadów padaczkowych [23]. W 2006 roku opublikowano wyniki pierwszej randomizowanej próby klinicznej, obejmującej 21 pacjentów z malformacjami korowymi, powstałymi w trakcie rozwoju oraz padaczką lekooporną [24]. Stwierdzono, że przeznaczona magnetyczna stymulacja znacząco ($p < 0,0001$) zmniejsza liczbę napadów w grupie

Tabela 2. Zalecenia dotyczące stosowania leków przeciwpadaczkowych w padaczce nowo rozpoznanej i nieleczonoj (wg [20])

	Klasa dowodów	Siła zaleceń
Napady częściowe		
Dorośli	Klasa I, II, III	Poziom A: CBZ, PHT Poziom B: VPA Poziom C: GBP, LTG, OXC, PB, TPM, VGB
Dzieci	Klasa I, III	Poziom A: OXC Poziom B: brak Poziom C: CBZ, PB, PHT, TPM, VPA
Osoby starsze	Klasa I, II, III	Poziom A: GBP, LTG Poziom B: brak Poziom C: CBZ
Napady wtórnie uogólnione		
Dorośli	Klasa III	Poziom A, B: brak Poziom C: CBZ, LTG, OXC, PB, PHT, TPM, VPA
Dzieci	Klasa III	Poziom A, B: brak Poziom C: CBZ, PB, PHT, TPM, VPA
Dzieci z napadami nieświadomości	Klasa III	Poziom A, B: brak Poziom C: ESM, LTG, VPA
Łagodna padaczka z centalnoskroniowymi iglicami	Klasa III	Poziom A, B: brak Poziom C: CBZ, VPA
Młodzieńcza padaczka miokloniczna	Klasa — brak	Poziom A, B, C: brak

CBZ (*carbamazepine*) — karbamazepina; ESM (*ethosuximide*) — etosuksymid; GBP (*gabapentin*) — gabapentyna; LTG (*lamotrigine*) — lamotrygina; OXC (*oxcarbazepine*) — okskarbazepina; PB (*phenobarbital*) — fenobarbital; PHT (*phenytoin*) — fenytoina; TPM (*topiramate*) — topiramata; VPA (*valproic acid*) — kwas walproinowy; VGB (*vigabatrin*) — wigabatryna

chorych, których leczono stymulacją magnetyczną (1 Hz, 1200 pulsów) przez 5 sesji — w porównaniu z grupą kontrolną. Efekt terapeutyczny utrzymywał się przez co najmniej 2 miesiące. Autorzy sugerują, że przezczaszkowa magnetyczna stymulacja mózgu może być alternatywnym sposobem leczenia grupy osób z padaczką lekooporną, z wyraźnym ogniskiem padaczkowym. Istotne jest ustalenie zasad optymalnej stymulacji (częstość, trwanie, powtarzalność).

Problemy kliniczne

Depresja

Współwystępowanie padaczki i depresji to częsty problem kliniczny. Potwierdzono to w prowadzonych aktualnie badaniach klinicznych [25].

Wydaje się, że istnieje wiele przyczyn powodujących depresję; za ważny czynnik uważa się stosowanie leków o działaniu GABA-ergicznym [26]. Celem prowadzonych obecnie badań jest określenie sposobu prowadzenia leczenia osób z padaczką z uwzględnieniem profilaktyki depresji [27].

Nagłe zgony u osób z padaczką

Częstość występowania nagłego zgonu u osoby z padaczką (SUDEP, *sudden unexpected death in epilepsy*) określa się obecnie jako 1,2–9 przypadków na 1000 chorych z padaczką, w zależności od badanej grupy. W definicji SUDEP podkreśla się brak zmian anatomopatologicznych odpowiedzialnych za nagły zgon. W 2006 roku ukazał się intere-

Tabela 3. Strategie postępowania mające na celu zmniejszenie ryzyka śmierci w różnych grupach chorych z padaczką (wg [28])

Czynniki ryzyka	Postępowanie
Niekontrolowane napady	Optymalizacja leczenia LPP Rozważenie leczenia operacyjnego
Uogólnione toniczno-kloniczne	Optymalizacja leczenia LPP Rozważenie leczenia operacyjnego
Młody wiek	Prawidłowe leczenie
Początek w dzieciństwie	Prawidłowe leczenie
Niskie stężenie LPP w surowicy	Optymalizacja leczenia LPP i monitorowanie ich stężeń
Częste zmiany LPP	Stabilizacja dawkowania
Politerapia	Zmniejszenie liczby LPP
Substancje odurzające	Odstawienie
Upośledzenie umysłowe	Właściwy nadzór

LPP — leki przeciwpadaczkowe

sujący artykuł So i wsp. [28], w którym przedstawiono właściwe strategie postępowania, mające na celu zmniejszenie ryzyka zgonu. Przedstawiono je w tabeli 3.

Przyczyna SUDEP pozostaje niejasna. Wydaje się, że istnieje związek z zaburzeniami rytmu serca u osób z padaczką lekooporną, lecz patofizjologia tego zjawiska nadal nie jest wyjaśniona. Sugeruje się nadzór nad tymi chorymi (monitorowanie) w nocy, co jest jednak trudne do wdrożenia w praktyce klinicznej [29].

Podsumowanie

Mimo ogromnej liczby badań patomechanizm padaczek nadal nie został jeszcze wystarczająco poznany. Wprowadzenie nowych leków stanowi niewątpliwą postępowanie w kontrolowaniu napadów, ale nadal nie ma do dyspozycji w pełni skutecznych preparatów.

Niezbędne są dalsze prace mające na celu dokładniejsze poznanie etiopatogenezy schorzenia i mechanizmów działania leków.

PIŚMIENNICTWO

- Ben-Ari Y. Basic developmental rules and their implications for epilepsy in the immature brain. *Epileptic Disord.* 2006; 8 (2): 91–102.
- Francis F., Meyer G., Fallet-Bianco C. i wsp. Human disorders of cortical development: from past to present. *Eur. J. Neurosci.* 2006; 23 (4): 877–893.
- Guerrini R., Marini C. Genetic malformations of cortical development. *Exp. Brain Res.* 2006; 173: 322–333.
- D’Arcangelo G. Reelin mouse mutants as models of cortical development disorders. *Epilepsy Behav.* 2006; 8: 81–90.

- Parrini E., Ramazzotti A., Dobyns W.B. i wsp. Periventricular heterotopia: heterogeneity and correlation with *Filamin A* mutations. *Brain* 2006; 129 (Pt 7): 1892–1906.
- Lüders H., Schuele S.U. Epilepsy surgery in patients with malformations of cortical development. *Curr. Opin. Neurol.* 2006; 19: 169–174.
- Boer K., Spiet W.G.M., van Rijen P.C. i wsp. Evidence of activated microglia in focal cortical dysplasia. *J. Neuroimmun.* 2006; 173: 188–195.
- McKnight K., Jiang Y., Hart Y. i wsp. Serum antibodies in epilepsy and seizure-associated disorders. *Neurology* 2005; 65: 1730–1736.
- Harrover T., Foltynie T., Kartsounis L. i wsp. A case of voltage-gated potassium channel antibody-related limbic encephalitis. *Nat. Clin. Pract. Neurol.* 2006; 2 (supl. 6): 339–343.
- Ikedo A., Matsui M., Hase Y. i wsp. “Burst and slow complexes” in nonconvulsive epileptic status. *Epileptic Disord.* 2006; 8: 1: 61–64.
- Espay A.J., Kumar V., Sarpel G. Anti-Hu-associated paraneoplastic limbic encephalitis presenting as rapidly progressive non-convulsive status epilepticus. *J. Neurol. Sci.* 2006; 246 (supl. 1–2): 149–152.
- Feichtinger M., Wiendl H., Kormer E. i wsp. No effect of immunomodulatory therapy in focal epilepsy with positive glutamate receptor type 3-antibodies. *Seizure* 2006; 15, 5: 350–354.
- McCorry D., Nicolson A., Smith D. i wsp. An association between type 1 diabetes and idiopathic diabetes and idiopathic generalized epilepsy. *Ann. Neurol.* 2006; 59: 204–206.
- Karande S., Gogtay N.J., Kanchan S. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome to lamotrigine confirmed by lymphocyte stimulation in vitro. *Indian. J. Med. Sci.* 2006; 60 (supl. 2): 59–63.
- Tan N.C.K., Mulley J.C., Scheffer I.E. Genetic dissection of the common epilepsies. *Curr. Opin. Neurol.* 2006; 19: 157–163.
- Yu Z.L., Jiang J.M., Wu D.H. i wsp. Febrile seizures are associated with mutation of seizure-related (SEZ) 6, a brain-specific gene. *J. Neurosci. Res.* 2007; 85 (1): 166–172.
- Heida J.G., Pittman Q.J. Causal links between brain cytokines and experimental febrile convulsions in the rat. *Epilepsia* 2005; 46 (12): 1906–1913.
- Baumgartner C., Pataria E. Revisiting the role of magnetoencephalography in epilepsy. *Curr. Opin. Neurol.* 2006; 19: 181–186.
- Marson A., Jacoby A., Johnson A. i wsp. Immediate versus deferred antiepileptic drug treatment for early epilepsy and single seizures: a randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 365 (9476): 2007–2013.
- Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B. i wsp. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2006; 47 (7): 1094–1120.
- Löscher W., Schmidt D. Experimental and clinical evidence for loss of effect (tolerance) during prolonged treatment with antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2006; 47 (8): 1253–1284.

22. Kwan P., Brodie M.J. Combination therapy in epilepsy. *Drugs* 2006; 66 (14): 1817–1829.
23. Misawa S., Kuwabara S., Shibuya K. i wsp. Low-frequency transcranial magnetic stimulation for epilepsy partialis continua due to cortical dysplasia. *J. Neurol. Sci.* 2005; 234: 37–39.
24. Fregni F., Otachi P.T.M., do Valle A. i wsp. A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with refractory epilepsy. *Ann. Neurol.* 2006; 60: 447–455.
25. Kobau R., Gilliam F., Thurman D.J. Prevalence of self-reported epilepsy or seizure disorder and its associations with self-reported depression and anxiety: results from the 2004 healthstyles survey. *Epilepsia* 2006; 47 (11): 1915–1921.
26. Schmitz B. Effects of antiepileptic drugs on mood and behavior. Effects of anti-epileptic drugs on mood and behavior. *Epilepsia* 2006; 47 (supl. 2): 28–33.
27. Martinovic Z., Simonovic P., Djokic R. Preventing depression in adolescents with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2006; 9 (4): 619–624.
28. So E.L. Demystifying sudden unexplained death in epilepsy — are we close? *Epilepsia* 2006; 47 (supl. 1): 87–92.
29. Ryvlin P., Montavont A., Kahane P. Sudden unexpected death in epilepsy: from mechanisms to prevention. *Curr. Opin. Neurol.* 2006; 19: 194–199.