

Diagnostyka lokalizacyjna ogniska padaczkowego

Joanna Jędrzejczak

Klinika Neurologii i Epileptologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

STRESZCZENIE

W diagnostyce padaczki podstawowym problemem jest lokalizacja ogniska padaczkowego, co decydująco wpływa na postawienie właściwej diagnozy, a zatem także na skuteczność leczenia farmakologicznego lub neurochirurgicznego. Ognisko padaczkowe i obszary objęte procesem padaczkowym cechuje swoista topografia. Obserwacje kliniczne przebiegu napadu padaczkowego pozwoliły na stwierdzenie wielu anatomoklinicznych zależności. Na lokalizację skroniową ogniska wskazują: „cichy początek” napadu, automatyzmy oralne, jednostronne cechy dystoniczne, automatyzmy ruchowe i dłuższy niż minuta czas trwania. Objawy charakteryzujące okolicę pozaskroniową, to na przykład: wyraźna, gwałtowna komponenta ruchowa, ruchy pedałowania, wokalizacja, dziwaczne zachowanie, bardzo krótki czas trwania, sugerują lokalizację w płacie czołowym.

By możliwe było określenie lokalizacji ogniska, konieczna jest zgodność lokalizacji klinicznej i elektrofizjologicznej. Najczęściej jednak w trakcie rutynowego zapisu elektroencefalograficznego (EEG) nie udaje się zarejestrować napadu padaczkowego. Dlatego też jako metodę referencyjną w diagnostyce różnicowej typu napadu uznaje się technikę wideometryczną.

Ocena ilościowa zapisu EEG (mapowanie) może być bardziej dokładna niż konwencjonalne badanie EEG. Jednak wciąż nie ma pełnej zgodności w tym względzie. Kolejnym etapem rozwoju mapowania dwuwymiarowego jest metoda 3D, łącząca dane z badań metodą rezonansu magnetycznego i EEG. Postęp metod oceny radioizotopowej pozwala mieć nadzieję na zastępowanie technik inwazyjnych metodami oceny przepływu mózgowego.

Stwierdzono czułość tomografii emisyjnej pojedynczego fotonu w określaniu ogniska padaczkowego padaczki skroniowej w zależności od fazy badania. W fazie śródnapadowej wynosi ona 95%, w międzynapadowej — 40%, a ponapadowej — 70%. Szczególnie interesujące i obiecujące znaczenie ma spektroskopia rezonansem magnetycznym (1H-MRS). Pozwala ona wykrywać stwardnienie hipokampa, a także korowe ogniska padaczkowe, wskazując na ich profil metaboliczny. Ostateczną lokalizację ogniska padaczkowego w diagnostyce przedoperacyjnej potwierdza się zwykle metodami inwazyjnymi. Wydaje się, że techniki neuroobrazowania z uwzględnieniem metod radioizotopowych, mimo że wymagają bardzo specjalistycznego sprzętu i doświadczenia personelu odgrywają i zapewne będą odgrywać coraz większą rolę w diagnostyce lokalizacyjnej ogniska padaczkowego.

Słowa kluczowe: ognisko padaczkowe, diagnostyka, metody radioizotopowe

W diagnostyce padaczki podstawowym problemem jest lokalizacja ogniska padaczkowego, która wpływa decydująco na postawienie właściwego rozpoznania, a zatem także na skuteczność leczenia farmakologicznego lub neurochirurgicznego.

Ognisko padaczkowe i obszary objęte procesem padaczkowym cechuje swoista topografia. Podstawowe definicje przedstawiono w tabeli 1 [1].

Obserwacje kliniczne przebiegu napadu padaczkowego pozwoliły na stwierdzenie wielu anatomoklinicznych zależności. Zastosowanie długotrwałego monitorowania zapisu EEG skojarzonego z obrazem zachowania się pacjenta nagrane na kasetę wideo (wideometria), pozwala dokładniej ocenić morfologię napadu oraz zachowanie chorego po napadzie i poprawnie zdefiniować elektrofizjo-

Adres do korespondencji: dr hab. med. Joanna Jędrzejczak
Klinika Neurologii i Epileptologii CMKP
SPSK im. prof. W. Orłowskiego
ul. Czerniakowska 231, 00-416 Warszawa
tel. 0 22 629 43 49
Polski Przegląd Neurologiczny 2005, tom 1, 2, 60-64
Wydawca: Wydawnictwo Via Medica

Tabela 1. Definicje obszarów epileptogennych

Nazwa	Definicja	Sposób określenia
Ognisko padaczkowe (<i>epileptogenic zone</i> , <i>epileptogenic focus</i>)	Obszar neuronalny konieczny i wystarczający, aby rozpoczął się napad padaczkowy; teoretycznie jego usunięcie powinno wystarczyć do zahamowania napadów	Koncepcja teoretyczna
Obszar podrażnienia (<i>irritative zone</i>)	Obszar, w którym występują wyładowania w trakcie napadu i w okresie międzynapadowym; zwykle większy niż obszar ogniska padaczkowego	EEG: obecność wyładowań padaczkowych (iglice, fale ostre); metody klasyczne i inwazyjne; magnetoencefalografia
Obszar rozpoczynający napad padaczkowy (<i>ictal onset zone</i>)	Krytyczna masa neuronalna (zwykle nieco większa niż ognisko padaczkowe) konieczna aby rozpoczął się napad padaczkowy; zwykle obejmuje obszary wczesnego szerzenia się wyładowań z samego ogniska padaczkowego	EEG: obecność wyładowań padaczkowych (iglice, fale ostre); metody klasyczne i inwazyjne; metody cyfrowe: pomoc w precyzyjnym ustaleniu topografii szerzenia się wyładowania
Uszkodzenie epileptogenne (<i>epileptogenic lesion</i>)	Strukturalne (organiczne) uszkodzenie neuronów jako bezpośrednia przyczyna epileptogenezy; może nie występować	Metody neuroobrazowania i histologiczne
Obszar symptomatyczny (<i>symptomatogenic zone</i>)	Obszar mózgu, którego drażnienie powoduje objawy kliniczne rozpoczynające napad padaczkowy	Obserwacja objawów klinicznych napadu (wideometria) i wywiad; często rozbieżność czasowa i topograficzna z ogniskiem padaczkowym i obszarem rozpoczynającym napad padaczkowy
Obszar deficytu funkcjonalnego (<i>functional deficit zone</i>)	Obszar uszkodzenia korowego niezwiązanego z epileptogenezą	Badanie neurologiczne, badanie neuropsychologiczne, EEG, MEG, SPECT, PET
Obszary kory funkcjonalnie czynnej (<i>eloquent cortical areas</i>)	Obszary kory mózgowej, których drażnienie powoduje objawy kliniczne	Badanie neurologiczne, badanie neuropsychologiczne, EEG, MEG, SPECT, PET
Obszary kory funkcjonalnie nieczynnej (<i>silent cortical areas</i>)	Obszary kory mózgowej, których drażnienie nie powoduje objawów klinicznych	Badanie neurologiczne, badanie neuropsychologiczne, EEG, MEG, SPECT, PET

EEG — elektroencefalografia; MEG (*magnetoencephalography*) — magnetoencefalografia; SPECT (*single-photon computed tomography*) — tomografia komputerowa pojedynczego fotonu; PET (*positron emission tomography*) — pozytronowa tomografia emisyjna

logiczne ognisko padaczkowe. Wyniki takich analiz wskazują, że niektóre cechy napadów padaczkowych mają znaczenie lokalizacyjne (region) i lateralizacyjne (strona) dla ogniska padaczkowego.

Objawami, które wskazują na lokalizację skroniową, są: „cichy początek” napadu, automatyzmy oralne, jednostronne cechy dystoniczne, automatyzmy ruchowe i dłuższy niż 1 minuta czas trwania.

Objawy charakteryzujące okolicę pozaskroniową, takie jak: wyraźna gwałtowna komponenta ruchowa, ruchy pedałowania, wokalizacja, dziwaczne zachowanie, bardzo krótki czas trwania, sugerują lokalizację w płacie czołowym.

Objawami wskazującymi na stronę ogniska (lateralizację) w przypadku napadów skroniowych są: przeciwstronne cechy dystoniczne [2], toższone

automatyzmy manualne [3], wczesny, tożsronny zwrot głowy i przeciwstronny zwrot głowy (przed wtórnym uogólnieniem) [4]. Ponadto, zachowanie mowy w czasie napadu może świadczyć o lokalizacji ogniska w półkuli niedominującej, zaś wymioty w czasie napadu — o lokalizacji w płacie skroniowym prawej półkuli [5]. Oczywiście u wielu pacjentów z napadami z ogniskiem w płacie skroniowym czy czołowym nie występuje żadna z tych cech. Przemijający jednostronny niedowład (porażenie Todda) jest objawem ponapadowym wskazującym na stronę ogniska, jednak rzadko występuje w padaczce skroniowej. Inne objawy ponapadowe, mogące wskazywać na lateralizację, to przedłużone zaburzenia orientacji co do miejsca (półkula prawa), jednostronny objaw Babińskiego i ponapadowa afazja (półkula dominująca).

Z tych względów niezwykle istotnym elementem diagnostyki lokalizacyjnej napadu padaczkowego jest umiejętne zebranie wywiadu od pacjenta, jego rodziny i świadków napadu. Wywiad ten powinien dostarczyć szczegółów dotyczących opisu napadu: jego początku (odczucia chorego i opis świadka), rozwinięcia, zakończenia i objawów występujących potem. Ważne jest ustalenie czasu trwania incydentu oraz stopnia zaburzeń świadomości czy utraty przytomności.

By właściwie rozpoznać lokalizację ogniska, konieczna jest zgodność lokalizacji klinicznej i elektrofizjologicznej.

Elektroencefalografia odgrywa istotną rolę w różnicowaniu padaczki uogólnionej i zlokalizowanej. Najczęściej jednak w trakcie rutynowego zapisu EEG nie udaje się zarejestrować napadu padaczkowego, dlatego wykorzystanie techniki wideometrycznej uważa się za metodę referencyjną w diagnostyce różnicowej typu napadu. Celem takiej rejestracji jest zapis napadu padaczkowego oraz zaobserwowanie jego objawów klinicznych, przy czym istotna jest ścisła zależność czasowo-przestrzenna obu obrazów. Umożliwia to w miarę precyzyjne określenie typu napadu padaczkowego oraz topografii ogniska padaczkowego. Warto podkreślić, że dopiero długi okres rejestracji, powyżej 24 godzin, zwiększa możliwości rejestracji incydentu padaczkowego.

Metody cyfrowe EEG są stosowane w celu precyzyjnej oceny grafoelementów napadowych lub ich automatycznej detekcji. W technikach tych wykorzystuje się przetworzenie analogowo-cyfrowe, konwertujące analogowy sygnał bioelektryczny na format cyfrowy. Ocena ilościowa zapisu EEG (mapowanie) może być bardziej dokładna niż konwencjonalne badanie EEG, jednak wciąż nie ma

pełnej zgodności w tym względzie. Jak wynika z obszernej analizy Zwolińskiego [6], lokalizacja kliniczna ogniska padaczkowego jest niemożliwa do ustalenia w 37% przypadków, a u 41% osób z napadami nie można ustalić lokalizacji ogniska padaczkowego metodą mapowania. Zgodność częściową uzyskuje się w 19% przypadków. U 41% pacjentów z napadami mapowanie jest zupełnie nieprzydatne, gdyż napad rozpoczyna się w sposób niewidoczny lub analizę uniemożliwiają artefakty (niemożliwe do wyeliminowania). Takie sytuacje mogą wystąpić w napadach częściowych prostych i napadach pochodzenia czołowego, bądź z głęboką lokalizacją ogniska.

Kolejnym etapem rozwoju mapowania dwuwymiarowego jest metoda 3D, w której połączono dane z badań MRI i EEG. Obrazy trójwymiarowe otrzymane w wyniku nakładania umożliwiają dokładną analizę punktu rozpoczęcia wyładowań napadowych. Ta metoda może mieć szczególne znaczenie w tak zwanej dwuczołowej lub dwuskroniowej synchronizacji, pozwalając precyzyjnie określić, z którego płata kory mózgowej rozpoczyna się wyładowanie. Należy podkreślić, że nieinwazyjna metoda mapowania 3D w wielu przypadkach umożliwia lokalizację ogniska porównywalną z inwazyjnymi metodami neurochirurgicznymi [7].

Magnetoencefalografia (MEG) to metoda wykorzystywana obecnie jedynie w celach poznawczych. Trudności techniczne oraz wysoki koszt badania stawiają pod znakiem zapytania jej zastosowanie kliniczne. Metoda opiera się na rejestracji zjawisk magnetycznych (pola magnetycznego) — pochodnych zjawisk bioelektrycznych. Trójwymiarowe modelowanie dipoli metodą EEG i MEG pozwala na lokalizację wewnątrzmożgową dipola, jego orientację i aktywność czasową ogniska. Uzyskane w ten sposób informacje można odnieść do specyficznych struktur anatomicznych i zależności czynnościowo-anatomicznych. Technikę tę można uznać za przydatne, nieinwazyjne narzędzie w badaniach przedoperacyjnych w padaczce.

Strukturalne i czynnościowe metody obrazowania mózgu

Według Komisji Neuroobrazowania Międzynarodowej Ligi Przeciwpadaczkowej magnetyczny rezonans mózgu (MRI, *magnetic resonance imaging*) to strukturalne badanie obrazowe z wyboru w padaczce [8]. Głównym celem wykonania rutynowego MRI w praktyce klinicznej jest uzyskanie informacji o etiologii i diagnostyce przedoperacyjnej. Metoda ta wykazuje największą czułość przy

wykrywaniu stwardnienia hipokampa, niewielkich uszkodzeń niewidocznych w badaniu tomograficznym, szczególnie w płacie skroniowym, naczynek jamistych oraz dysgenzji korowych. Należy wykonywać zarówno przekroje strzałkowe, jak i czołowe w obrazach T1- i T2-zależnych. Podanie środka kontrastowego nie zwiększa czułości wykrywania zmian, ale pozwala na lepsze zróżnicowanie możliwej patologii. Na podstawie klinicznych objawów sugerujących rozpoznanie korowych dysplazji badanie MRI w obrazach T2-zależnych umożliwia szybkie wykrycie patologii o większych wymiarach oraz zmian w zakresie istoty białej. Przekroje strzałkowe T1-zależne służą do oceny pozycji pnia mózgu, mózdzku, a szczególnie — ciała modzelowatego, natomiast T1-zależna trójwymiarowa ocena objętości (3D) — do wykrywania defektów bruzdowania kory.

Stwardnienie hipokampa stwierdza się rutynowo w sekwencji T1 (jako zmniejszenie objętości) i w sekwencjach T2 (jako wzmocnienie sygnału). Pomiar wielkości hipokampa jest możliwy poprzez ocenę powierzchni hipokampa na wolumetrycznych obrazach T1.

Metody radioizotopowe

Postęp w zakresie metod oceny radioizotopowej pozwala mieć nadzieję, że możliwe będzie zastąpienie technik inwazyjnych metodami oceny przepływu mózgowego.

Zwiększona aktywność metaboliczna jest charakterystyczna dla neuronalnej aktywności towarzyszącej napadom padaczkowemu, a przepływ mózgowy wiąże się z metabolizmem. Tomografia komputerowa pojedynczego fotonu (SPECT, *single-photon computed tomography*) umożliwiająca wizualizację miejscowych zmian w przepływie krwi zastała zastosowana w diagnostyce ogniska padaczkowego.

Gibbs i wsp. [9] jako pierwsi zmierzili przepływ mózgowy podczas prowokowanych napadów padaczkowych na modelach zwierzęcych i u człowieka, wykorzystując metody termoelektryczne. Penfield i wsp. [10] stwierdzili, że w trakcie napadu zwiększa się przepływ mózgowy w obszarze korowym, w którym występują wyładowania padaczkowe. Na tej podstawie można stwierdzić, że zmiany w przepływie mózgowym są ściśle związane ze zmianami napadowymi w zapisie EEG. Z zastosowaniem techniki SPECT wykazano zwiększony przepływ krwi w części mózgu, w której trwa wyładowanie padaczkowe. Po napadzie w tej lokalizacji obserwuje się zmniejszenie przepływu. Kilka badań dotyczących wzorca przepływu mózgowego — śródnapadowego,

międzynapadowego lub w stanie tuż ponapadowym może wskazywać na szerzenie się wyładowań. Jednak z innych badań wynika, że SPECT wykazuje fałszywą lateralizację w przypadkach często spotykanych wyładowań dwuskroniowych [11].

Kluczowym zagadnieniem wydaje się czas podania znacznika, wiedza o typie napadu, czynności bioelektrycznej, zmianach w MRI i w międzynapadowym badaniu metodą SPECT.

Potwierdzeniem użyteczności SPECT w lokalizacji ogniska padaczkowego jest powtarzalność wyników u tego samego pacjenta w różnym czasie lub w grupie chorych o podobnej lokalizacji ogniska padaczkowego. Stwierdzono czułość tej techniki w określaniu ogniska padaczkowego w padaczcze skroniowej, w zależności od fazy badania — w fazie śródnapadowej wyniosła ona 95%, w międzynapadowej — 40%, a w ponapadowej — 70% [12]. W przeciwieństwie do względnie dużej czułości w tym typie padaczki uważa się, że jest ona mniejsza u osób z padaczką płata czołowego. Jednak w badaniach Biraben [12] w grupie 22 pacjentów z napadami czołowymi wyniki czułości były korzystniejsze niż w innych badaniach. Techniki neuroobrazowania z zastosowaniem metod radioizotopowych mogą być przydatne w różnicowaniu napadów padaczkowych z ogniskiem pozaskroniowym i szerzeniem się wyładowań do płata skroniowego, z napadami rozpoczynającymi się w płacie skroniowym. Stwierdzenie lokalizacji ogniska padaczkowego w bocznej i przyśrodkowej części płata skroniowego półkuli dominującej jest istotne w przypadku padaczki lekoopornej, a także w rokowaniu odnośnie występowania napadów po zabiegu neurochirurgicznym.

Szczególnie interesującą i obiecującą rolę spełnia spektroskopia metodą rezonansu magnetycznego (1H-MRS). Za jej pomocą można wykrywać stwardnienie hipokampa, a także korowe ogniska padaczkowe wskazujące na ich profil metaboliczny. Jest oceniana jako dobra metoda w ogniskowej lateralizacji w padaczcze płata skroniowego. Rezultaty klinicznego zastosowania MRS wskazują zarówno na ognisko padaczkowe zlokalizowane w płacie skroniowym, jak i poza nim. Wyniki badań spektroskopii w stosunku do badań wolumetrycznych MRI dowodzą, że w 92% przypadków w spektroskopii wykazano lateralizację operowanych, w porównaniu do 62% stwierdzonych w badaniach wolumetrycznych [13]. Ma ona istotne znaczenie w diagnostyce malformacji rozwojowych poprzez różnego stopnia zmniejszenie wskaźnika neuronalnego *N-acetyl aspartic acid* (NAA).

Jedną z niezwykle ciekawych ról MRS jest ocena *in vivo* aktywności neurotransmiterów. Wstępne badania wykazują, że stężenie kwasu γ -aminomasłowego (GABA) jest obniżone w ognisku padaczkowym. U pacjentów z napadami częściowymi poziom GABA był niższy niż w grupie kontrolnej [14]. Stwierdzono możliwość oceny stężenia GABA podczas terapii lekami GABA-ergicznymi. Pozwala to wyodrębnić grupę chorych, którzy mogą odnieść korzystne efekty z terapii lekami powodującymi wzrost stężenia GABA

Pozytronową tomografię emisyjną (PET, *positron emission tomography*) można zastosować w diagnostyce różnicowej napadów, stosując odpowiedni znacznik radioizotopowy. Obrazowanie metodą PET ma znacznie szersze zastosowanie niż SPECT. Poza mapowaniem przepływu krwi przez mózg (przy użyciu izotopu ^{15}O) można też wyznaczyć mapę regionalnego metabolizmu glukozy (z użyciem ^{18}F -dezosyglukozy), a także poznać rozkład niektórych receptorów (przy wykorzystaniu ^{11}C -flumazenilu). Praktycznie wszystkie badania PET wykonuje się między napadami, ujawniając obszary hipometabolizmu w strefie padaczkorodnej. Wydaje się, że hipometabolizm wskazuje na ubytek neuronów w uszkodzonych strukturach.

W czynnościowym badaniu rezonansem magnetycznym (fMRI) wykorzystuje się stan wysycenia hemoglobiny tlenem do obrazowania czynności mózgu. Za pomocą tej metody można by obrazować zmiany poznawcze, a także funkcji pamięci, co stwarza nadzieję, że czynnościowe MRI zastąpi test Wady — ujawniając w sposób nieinwazyjny anatomiczne umiejscowienie funkcji mowy i swoistych funkcji pamięci.

Ostateczną lokalizację ogniska padaczkowego w diagnostyce przedoperacyjnej potwierdza się zwykle technikami inwazyjnymi. Wydaje się, że metody neuroobrazowania z uwzględnieniem technik radioizotopowych, mimo że wymagają bardzo specjalistycznego sprzętu i doświadczenia personelu, odgrywają i będą odgrywać coraz większą rolę w diagnostyce lokalizacyjnej ogniska padaczkowego i w przyszłości będą mogły zastąpić stosowane obecnie techniki inwazyjne.

PIŚMIENNICTWO

1. Jędrzejczak J., Zwoliński P. Padaczka. W: Kozubski W. Liberski P. (red.). Choroby układu nerwowego. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2004; 442–466.
2. Kotagal P., Lüders H., Morris H.H. i wsp. Dystonic posturing in complex partial seizures of temporal lobe onset: a new lateralizing sign. *Neurology* 1989; 39: 196–201.
3. Chee M.W.L., Kotagal P., Van Ness P.C. i wsp. Lateralizing signs in intractable partial epilepsy: blinded multiple-observer analysis. *Neurology* 1993; 43: 2519–2525.
4. Kernan J., Devinsky O., Luciano D.J. i wsp. Lateralizing significance of head and eye deviation in secondary generalized tonic-clonic seizures. *Neurology* 1993; 43: 1308–1310.
5. Wieser H.G., Williamson P.D. Ictal semiology. W: Engel J. Jr. (red.). Surgical treatment of the epilepsies. Raven Press, New York 1993; 161–171.
6. Zwoliński P. Praca doktorska. CMKP, Warszawa 1999.
7. Walerian P., Jędrzejczak J., Nowiński K. i wsp. Metoda trójwymiarowej lokalizacji wylądowań padaczkowych na podstawie połączonych obrazów MRI i zapisów EEG. Doniesienie wstępne. *Epileptologia* 2003; 11: 213–227.
8. ILAE Neuroimaging Commission: ILAE Neuroimaging Commission recommendations for neuroimaging of patients with epilepsy. *Epilepsia*, 1997; 38 (supl. 10): 1–2.
9. Gibbs F.A. Cerebral blood flow preceding and accompanying experimental convulsions. *Arch. Neurol. Psychiatry* 1933; 30: 1003–1010.
10. Penfield W., Von Santha K., Cipriani A. Cerebral blood flow during induced epileptiform seizures in animals and man. *J. Neurophysiol.* 1939; 2: 257–272.
11. Lee B.I., Lee J.D., Kim J.Y. i wsp. Single-photon emission computed tomography — EEG relations in temporal epilepsy. *Neurology* 1997; 49: 981–991.
12. Biraben A., Bernard A.M., Taussig J.M. i wsp. Ictal SPECT in frontal lobe epilepsies. *Epilepsia* 1998; 39 (supl. 2): 8.
13. Stefan H., Pauli E., Eberhardt K.E.W. i wsp. MRS in temporal lobe epilepsy: localization and prognosis. *Epilepsia* 1999; 40 (supl. 2): 75.
14. Theodore W.H. Measurements of CNS GABA using MRS. *Epilepsia* 1999; 40 (supl. 2): 79.