

Sesja 6. Zespoły padaczkowe

Przewodniczą: *prof. Jerzy Majkowski, prof. Danuta Ryglewicz, prof. Zbigniew Stelmasiak*

Koncepcja zespołów padaczkowych

Joanna Jędrzejczak 40

Zespoły dziecięce — ewolucja i rokowanie

Maria Mazurkiewicz-Betdzińska 41

Zespoły padaczkowe odporne na leczenie

Krystyna Pierzchała 42

„Naturalny” przebieg padaczki pod względem częstotliwości napadów

Jerzy Majkowski 43

Stan padaczkowy

Konrad Rejda 44

Koncepcja zespołów padaczkowych

Joanna Jędrzejczak

Klinika Neurologii i Epileptologii CMKP w Warszawie

Wprowadzenie

W codziennej praktyce diagnoza chorego z padaczką nadal bardzo często ograniczona jest do określenia „padaczka lub napady padaczkowe”. Rozpoznanie takie jest niesatisfakcjonujące zarówno dla lekarza, jak i pacjenta. Nie wnosi bowiem istotnych, z punktu widzenia przebiegu choroby, informacji o jej stopniu ciężkości, prognozach krótko- i długoterminowych, decyzjach terapeutycznych oraz genetycznych (badania i poradnictwo). Są to czynniki, które mają wpływ na osobę chorą i jej rodzinę, życie codzienne, edukację czy wybór zawodu. Rozpoznanie padaczki tylko ze względu na fakt, że u wszystkich występują napady, jest olbrzymim uproszczeniem. Dobra definicja i określenie typu padaczki powinno być obligatoryjne, ponieważ ułatwia to właściwe postępowanie oraz określenie dalszego rokowania. Praktyczną i kliniczną przydatność właściwego rozpoznania ilustruje porównanie łagodnej padaczki ogniskowej wieku dziecięcego, padaczki mioklonicznej okresu dojrzewania i padaczki płata skroniowego. U wszystkich tych pacjentów występują napady padaczkowe, czasem nawet napady uogólnione. Jednak strategia leczenia w każdym przypadku jest odmienna; od krótkotrwałego leczenia w padaczce dziecięcej, poprzez leczenie przez całe życie (padaczka miokloniczna), do być może leczenia neurochirurgicznego (padaczka płata skroniowego). W przypadku padaczki dziecięcej i skroniowej lekiem kontrolującym napady może być karbamazepina, natomiast w padaczce mioklonicznej jej zastosowanie może być błędem.

Nieuzasadnione uogólnienia w odniesieniu do terminologii, diagnozy oraz leczenia są najczęstszą przyczyną rzekomej lekooporności.

Cel

Przedstawienie podstaw klasyfikacji syndromologicznej padaczek, co stanowi pewien postęp związany z porządkowaniem algorytmów diagnostycznych i terapeutycznych.

Omówienie

Wydaje się, że dużym postępem w epileptologii jest wyodrębnienie i poznanie zespołów padaczkowych, co pozwala na odpowiednią diagnozę i leczenie napadów. Działania Międzynarodowej Ligi Przeciwpadaczkowej (ILAE) na rzecz tworzenia klasyfikacji padaczek i zespołów padaczkowych, znacząco ułatwiły porozumienie między neurologami i epileptologami na całym świecie, co korzystnie wpłynęło na rozwój badań, zarówno podstawowych, jak i klinicznych.

Wyodrębnienie zespołów padaczkowych umożliwiła większą precyzję rozpoznania dzięki większej liczbie informacji. Ważnymi, klinicznymi cechami zespołu są: typ napadu, lokalizacja ogniska padaczkowego, rodzaj zmian w EEG, częstotliwość i sekwencja napadów, ich rytm do-

bowy, czynniki wywołujące, wiek zachorowania, typ dziedziczenia, objawy fizyczne i psychiczne oraz rokowanie i odpowiedź na leki.

Koncepcja określenia padaczek jako specyficznego zespołu jest obecna od dawna i datuje się od czasu opisanego przez Addie pyknolepsji w 1924 roku. Określenie to jest nadal używane jako synonim padaczki dziecięcej z napadami nieświadomości.

W 1989 roku ILAE opracowała klasyfikację zespołów padaczkowych. Obecnie wydzielone są dwie kategorie: padaczki i zespoły padaczkowe zlokalizowane oraz padaczki i zespoły padaczkowe z uogólnionym początkiem. Każda grupa jest podzielona na padaczki o znanej przyczynie — objawowe i idiopatyczne (samoistne) oraz padaczki, w których przyczyna jest nieznana (z wyjątkiem niewyjaśnionej etiologii genetycznej lub padaczki kryptogennej). W obecnej klasyfikacji padaczek i zespołów padaczkowych wyróżnia się 4 grupy zespołów padaczkowych:

- zespoły zlokalizowane;
- zespoły uogólnione;
- zespoły niezdefiniowane pod względem ogniskowości lub uogólnienia;
- zespoły specjalne.

Zespół padaczkowy jest zespołem kliniczno-elektroencefalograficznym, charakteryzującym się zbiorem określonych cech. W większości przypadków zespoły te są genetycznie uwarunkowane i mają ścisły związek z aspektami rozwoju mózgu. Wyróżnia się je na podstawie typowego wieku zachorowania, specyficznego wzorca EEG, typu napadu i innych cech, które tworzą zespół padaczkowy. Warunkuje to sposób dalszego postępowania i leczenia pacjenta.

Określenie rodzaju zespołu padaczkowego, automatycznie wnosi informacje na temat wieku początku napadów, wzoru w zapisie EEG, odpowiedzi na leczenie oraz ewentualnych zaburzeń funkcji poznawczych.

Stosowane klasyfikacje padaczek i zespołów padaczkowych są szeroko akceptowane i mają olbrzymie znaczenie kliniczne. Istnieje jednak potrzeba wprowadzenia do nich nowych, istotnych informacji, takich jak ocena przedchirurgiczna, próby lekowe oraz badania epidemiologiczne. Postęp w technikach neurodiagnostycznych, poznanie nowych, neuronalnych mechanizmów padaczki oraz rozwój genetyki molekularnej w znaczący sposób przyczyniły się do lepszego zrozumienia istoty napadów padaczkowych i padaczek w stosunku do lat poprzednich, kiedy tworzone obecne klasyfikacje. Niektóre zespoły padaczkowe wymagają dalszego wyjaśnienia, u części pacjentów cechy kliniczno-elektrofizjologiczne nie pozwalają na jednoznaczne zakwalifikowanie ich do którejś z kategorii zespołów, co może powodować błędy diagnostyczne, pojawiają się odmiany bądź nietypowe formy zespołów już istniejących. Z tego powodu nie zawsze możliwe jest postawienie diagnozy zespołu padaczkowego. Są jednak jednostki chorobowe, które stanowią dość charakterystyczny zespół objawów, spowodowany specyficznym uszkodzeniem mózgu lub inną przyczyną. Z punktu widzenia diagnostycznego i klinicznego, ich prawidłowe rozpoznanie może mieć znaczący wpływ na wybór postępo-

wania terapeutycznego, szczególnie neurochirurgicznego, czego przykładem może być padaczka przyśrodkowej części płata skroniowego (ze stwardnieniem hipokampa). W tym przypadku wiek wystąpienia napadów nie jest cechą definiującą, tak jak ma to miejsce w zespołach kliniczno-elektroencefalograficznych.

Z powyższych powodów Międzynarodowa Liga Przewodząca podjęła prace oceniające potrzebę rewizji obecnej klasyfikacji i terminologii. Grupa Międzynarodowej Ligi do spraw Klasyfikacji i Terminologii oceniała tę klasyfikację w roku 1997 i od tego czasu zostało już wprowadzonych kilka zmian.

W zespołach padaczkowych, które nie są jednoznacznie klasyfikowane przez obraz kliniczno-elektroencefalograficzny, a są związane ze zmianami strukturalnymi lub metabolicznymi, najbardziej praktyczne i racjonalne jest ich klasyfikowanie w oparciu o przyczynę napadów. Padaczki o nieznanym przyczynie uważane za kryptogenne, często mają podłoże genetyczne, np. autosomalnie dominująca nocna padaczka płata czołowego, która jest przykładem zespołu genetyczno-elektrofizjologiczno-klinicznego. Kolejnym przykładem może być zespół Dravet, uważany obecnie za genetycznie uwarunkowany, podczas gdy w klasyfikacji z 1989 roku był klasyfikowany jako zespół idiopatyczny.

Wnioski

Na obecnym etapie wiedzy nie jest możliwe sklasyfikowanie wszystkich padaczek jako zespołów padaczkowych. Wydaje się, że wysiłki powinny iść w kierunku jak najbardziej szczegółowej, indywidualnej charakterystyki każdego pacjenta, według określonego, jednolitego schematu. Uzyskane w ten sposób informacje mogą stać się bazą do analizy i identyfikowania potencjalnych, nowych zespołów padaczkowych.

Zespoły dziecięce — ewolucja i rokowanie

Maria Mazurkiewicz-Beldzińska

Klinika Neurologii Rozwojowej, Katedra Neurologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Padaczka jest pod względem częstości występowania drugim, po bólach głowy, problemem, którym zajmują się neurologi. Jej chorobowość wynosi około 1%, a zachorowalność zmienia się w zależności od wieku i jest największa wśród dzieci oraz osób starszych. W wieku dziecięcym i młodzieńczym występują zespoły padaczkowe, które możemy podzielić ze względu na ich ewolucję na dwie grupy:

- 1) zespoły padaczkowe, które rozpoczną się i ulegną remisji w wieku dziecięcym;
- 2) zespoły padaczkowe, które przetrwają do wieku młodzieńczego i dorosłego.

Do grupy pierwszej należą zespoły łagodnych padaczek okresu niemowlęcego i dziecięcego (łagodne rodzinne drgawki noworodkowe, łagodna częściowa padaczka niemowlęca — postać nierodzinna/sporadyczna, łagodne rodzinne padaczki okresu niemowlęcego, łagodne drgawki

niemowlęce z łagodnymi objawami o typie *gastroenteritis*, łagodne rodzinne drgawki noworodkowo-niemowlęce, łagodna padaczka miokloniczna niemowląt, łagodna niemowlęca padaczka ogniskowa z wyładowaniami zespołów iglica-fala w okolicy środkowej we śnie, częściowa łagodna padaczka dziecięca o wczesnym początku z wyładowaniami w okolicy potylicznej (typ Panayiotopoulosa), łagodna dziecięca padaczka z iglicami w okolicy centralno-skroniowej, dziecięca padaczka z napadami nieświadomości) [2].

Z punktu widzenia neurologa znacznie istotniejsze wydają się zespoły padaczkowe zaliczane do drugiej grupy. Wśród nich na szczególną uwagę zasługują zespoły, które w wieku dziecięcym należą do szczególnie lekoopornych. W tych zespołach napady utrzymują się również u dorosłych, co w łączności z towarzyszącym deficytem neurologicznym sprawia, że tacy chorzy wymagają pomocy wielospecjalistycznej.

Ciężka miokloniczna padaczka niemowląt — zespół Dravet, rozpoczyna się w pierwszym roku życia uogólnionymi lub zlateralizowanymi napadami klonicznymi lub toniczno-klonicznymi, występującymi podczas lub bez gorączki u dotąd prawidłowo rozwijającego się dziecka. Następnie pojawiają się napady miokloniczne, nietypowe nieświadomości oraz częściowe, wszystkie są lekooporne. W drugim roku życia stwierdza się opóźnienie rozwoju psychoruchowego dziecka. Zapis EEG zmienia się wraz z rozwojem choroby, zmiany mogą być zarówno uogólnione, jak i zlokalizowane, nie opisano jednak typowego dla tego zespołu wzorca. Rokowanie jest złe. Napady utrzymują się, występują także zmiany w badaniu neurologicznym (uogólniona niezgrabność, drżenie, niekiedy ataksja i objawy piramidowe) oraz upośledzenie umysłowe [1].

Zespół Westa w większości przypadków rozpoczyna się w pierwszym roku życia, ze szczytem zachorowania między 3. a 7. mż. Warunkiem rozpoznania jest triada objawów: napady zgięciowe (występujące na ogół w seriach), opóźnienie rozwoju psychoruchowego i hipsarytmia w zapisie EEG. Zespół ten powstaje zwykle na podłożu organicznych zmian w obrębie mózgu, w przebiegu fkomatoz, zaburzeń migracji lub encefalopatii niedotlenieniowo-niedokrwiennnej. Nie zawsze jednak ustalenie etiologii jest możliwe. Opisane są także idiopatyczne przypadki zespołu Westa. Rokowanie jest raczej niepomyślne, często obserwuje się ewolucję do zespołu Lennox-Gastauta lub innych typów padaczki, niejednokrotnie trudno poddających się leczeniu. U większości pacjentów pozostają objawy upośledzenia umysłowego, a także objawy ogniskowe [3]. U pacjentów z zespołem Westa przedwczesna śmierć występuje u 5–31% [4].

Zespół Lennox-Gastauta rozpoczyna się między 3. a 10. rż., ze szczytem zachorowalności między 3. a 5. rż. Charakteryzuje się występowaniem polimorficznych napadów: tonicznych, nietypowych nieświadomości, atonicznych, mioklonicznych (często stanów padaczkowych napadów niedrgawkowych), zmian w zapisie EEG pod postacią zespołów wolna iglica-fala podczas czuwania i szybkich rytmów iglic podczas snu na tle nieprawidłowej czynności podstawowej, jak również deficytów w rozwoju intelektualnym. Spośród zespołów padaczkowych wieku dziecięcego zespół Lennox-Gastauta należy do zespo-

łów o najcięższym przebiegu. Napady padaczkowe o zróżnicowanej morfologii są lekooporne, a upośledzenie umysłowe, jak i zaburzenia zachowania, mają charakter postępujący. Ze względu na lekooporność, rokowanie, zarówno co do ustąpienia napadów, jak i rozwoju dziecka, jest niepomyślne. Śmiertelność w tym zespole waha się od 3 do 7%.

Padaczka z napadami miokloniczno-astatycznymi należy do padaczek uogólnionych z napadami polimorficznymi: mioklonicznymi, miokloniczno-astatycznymi, nieświadomości, toniczno-klonicznymi, niekiedy tonicznymi, pojawiającymi się u dotychczas zdrowych dzieci, częściej u chłopców, w wieku 1,5–3 lat, ze szczytem zapadalności około 3. rż. Ciężkość przebiegu choroby może być różna. W zapisie EEG stwierdza się dominację fal theta 4–7 Hz oraz uogólnione zespoły iglica–fala, niekiedy asymetryczne. Rokowanie jest trudne do przewidzenia, może być pomyślne z ustąpieniem napadów i prawidłowym rozwojem dzieci, jak również zdecydowanie niepomyślne z powstaniem lekooporności i deficytów intelektualnych.

Potrzeby pacjentów z zespołami padaczkowymi trudno poddającymi się leczeniu, zarówno w wieku dziecięcym, jak i dorosłym, są takie same, tj. optymalizacja terapii w celu osiągnięcia możliwie najlepszej jakości życia przy najmniejszej liczbie napadów oraz minimalizacji objawów niepożądanych, związanych ze stosowanym leczeniem.

Piśmiennictwo

1. Dravet C., Bureau M., Oguni H., Fukuyama Y., Cokar O. Severe myoclonic epilepsy in infancy: Dravet syndrome. *Adv. Neurol.* 2005; 95: 71–102.
2. Holmes G.L. Clinical spectrum of benign focal epilepsies of childhood. *Epilepsia* 2000; 41 (8): 1051–1052.
3. Kayaalp L., Derwent A., Saltik S. i wsp. EEG abnormalities in West syndrome: correlation with the emergence of autistic features. *Brain Dev.* 2007; 29 (6): 336–345.
4. Lagae L., Verhelst H., Ceulemans B. i wsp. Treatment and long term outcome in West syndrome: The clinical reality. A multicentre follow up study. *Seizure* 2010; 19 (3): 159–164.

Zespoły padaczkowe odporne na leczenie

Krystyna Pierzchała

Katedra i Klinika Neurologii w Zabrze
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Wprowadzenie

Prawidłowe rozpoznanie zespołu padaczkowego ułatwia określenie naturalnego rozwoju choroby, typu dziedziczenia, podjęcia krótko- lub długotrwałych decyzji terapeutycznych oraz oszacowanie skuteczności leczenia i rokowania. Niektóre zespoły padaczkowe łatwo jest rozpoznać, ponieważ obraz ich jest stały i dobrze opisany. Inne ewoluują w czasie, mogą przebiegać atypowo lub wzajemnie się nakładać, co utrudnia rozpoznanie i leczenie. Aktualna klasyfikacja zespołów padaczkowych jest oparta na ustaleniach z 1983 roku i adaptacjach ILAE z 1989 i 2001 roku. Zespoły padaczkowe są opisane i skategoryzowane dla różnych przedziałów wiekowych i w każdej kategorii są zespoły **przebiegające łagodnie lub ciężko**.

Cel

Celem wystąpienia jest omówienie zespołów padaczkowych opornych na leczenie.

Omówienie zespołów

Wczesna encefalopatia miokloniczna. W tym zespole występują ruchowe, uogólnione lub ogniskowe, toniczne lub kloniczne napady, przy czym wcześniej dołączają się mioklonie. W przypadkach encefalopatii mioklonicznej obserwuje się nieprawidłowy rozwój psychoruchowy i obustronne objawy piramidowe. Etiologia zespołu jest wieloczynnikowa, sugeruje się autosomalnie dominujący typ dziedziczenia. Leczenie jest nieskuteczne. U połowy niemowląt szybko dochodzi do zgonu.

Zespół Westa występuje najczęściej między 4.–6. mż; w 90% zaczyna się przed 1. rż. i charakteryzuje się specyficznym typem napadów, tzw. napadów zgięciowych, nazywanych również: „spazmem niemowlęcym”, „spazm salaam”. Napady trwają 10–12 sekund; w EEG występują typowe zmiany w postaci tzw. „hipsarytmii”. Rozwój psychoruchowy dziecka w tym zespole jest zmieniony w różnym stopniu, zależnie od etiologii, która bywa określana jako idiomatyczna, chociaż niekiedy badania rezonansu magnetycznego wykrywają drobne zmiany strukturalne w mózgu. Lekami z wyboru są kortykosteroidy i wigabatryna.

W tym samym okresie życia może wystąpić **ciężka encefalopatia miokloniczna (zespół Dravet)**, prawdopodobnie uwarunkowana genetycznie, rozpoczynająca się od połowicznych, wydłużających się w czasie, drgawek gorączkowych nawet przy wzroście temperatury ciała < 38°, do których dołączają się mioklonie, napady nieświadomości, napady ogniskowe złożone lub toniczno-kloniczne z częstymi stanami padaczkowymi. Zespół ma przebieg progresywny, zarówno co do częstotści napadów, jak i objawów neurologicznych, prowadząc do zgonu. Leczenie przeciwdrgawkowe jest mało skuteczne.

Zespół Lennox-Gastauta występuje we wczesnym dzieciństwie (2.–7. rż.), z niewielką przewagą u chłopców. Zespół charakteryzuje triada objawów: 1) różne typy napadów (toniczne, atoniczne, napadowe upadki i nietypowe napady nieświadomości); 2) zaburzenia zachowania i intelektu; 3) rozlana czynność iglica–fala wolna (< 2,5 Hz) oraz napadowa czynność szybka (ok. 10 Hz) w EEG. W badaniach obrazowych mózgu nie zawsze udaje się wykryć czynnik sprawczy, którym mogą być choroby zaburzenia rozwojowe. Genetycznej predyspozycji dotychczas nie ujawniono. Większość pacjentów (90%) ma napady w ciągu całego życia, ponieważ leki nie kontrolują w pełni napadów, a kłopoty intelektualno-behawioralne wymagają stałej opieki nad chorym.

Okolo 7. rż. może wystąpić **padaczka napadów nieświadomości z miokloniami**, której częstość jest określana na 0,5–1% wszystkich padaczek. Napady trwają kilka do kilkadziesiąt sekund, występują kilkakrotnie w ciągu dnia i są odporne na leczenie. U połowy chorych napady nieświadomości z miokloniami występują również w okresie dojrzalym.

Między 1. a 10. rż. może wystąpić **zespół Rasmussena** z napadami ogniskowymi, który jest ciężkim, nabytym schorzeniem, przypuszczalnie o podłożu autoimmunologicznym, prowadzącym do progresywnej, połowicznej atrofii mózgu. Z tym zespołem łączono wcześniej opisany **zespół Kożownikowa**, znany jako padaczka częściowa ciągła (**epilepsia partialis continua**). Obecnie autorzy rosyjscy uwa-

żają, że **zespół Kożownikowa** jest skutkiem zapalenia kleszczowego mózgu. Napady ruchowe początkowo mogą być częściowe proste, następnie złożone i wtórnie uogólnione. Występuje różnie nasilony niedowład połowiczy i ubytki intelektualne. Napady są odporne na farmakoterapię. Ostatecznym sposobem postępowania jest zabieg neurochirurgiczny — hemisferektomia, podobnie jak w zespole Rasmussena.

Młodzieńcza padaczka napadów nieświadomości występuje około 13. rż. (niekiedy do 70. rż.). Jest to zespół genetycznie uwarunkowany, w którym niekiedy współwystępują automatyzmy lub drobne mioklonie. Napady trwają 4–30 sekund, a subtelność objawów klinicznych nie zawsze prowadzi do poprawnego rozpoznania. U 80% nieleczonych chorych dołączają się napady toniczno-kloniczne, często okołowybudzeniowe. Czynniki wyzwalającymi napady są: deprywacja snu, alkohol lub stres. Eliminacja czynników prowokujących poprawia efektywność farmakoterapii.

Młodzieńcza padaczka miokloniczna występuje między 5. a 16. rż. Charakterystyczne są mioklonie w okresie wybudzania oraz napady toniczno-kloniczne u 1/3 chorych i typowe napady nieświadomości. Jest to heterogenicznie uwarunkowany zespół z dziedziczeniem autosomalnie dominującym. Napady bywają prowokowane zmęczeniem, deprywacją snu, emocjami i nadużyciem alkoholu. U 1/3 chorych obserwuje się aktywację zmian napadowych przez bodźce świetlne. Niekorzystny przebieg choroby dotyczy osób z 3 typami napadów. W terapii zalecany jest kwas walproinowy i lewetiracetam.

Do zespołów zaliczana jest również **padaczka z napadami z zaskoczenia (startle epilepsy)** — rodzaj padaczki odruchowej, obejmującej heterogenną grupę pacjentów, u których napady wyzwolone są różnymi, nagłymi, niespodziewanymi bodźcami (np. dźwiękowymi, wzrokowymi, somatocuciowymi). Jest to rzadki zespół, występujący między 1. a 16. rż.

W znacznym szerszym przedziale wieku (11.–56. rż.) może wystąpić **padaczka czołowa z napadami nocnym** i dziedziczona w sposób autosomalny dominujący (chromosom 20q i 15q). Napady są krótkotrwałe (20–50 s) w postaci hiperkinetyczno-dystonicznych lub tonicznych objawów ruchowych, pojawiających się w czasie snu tuż przed obudzeniem. Wtórnie mogą występować napady toniczno-kloniczne. Napady przeważnie utrzymują się przez cały okres życia, często stają się odporne na leczenie. Samostanne złagodzenie przebiegu może wystąpić w 6. dekadzie życia. W terapii lekiem 1. rzutu jest karbamazepina.

W wieku dojrzałym mogą wystąpić **zespoły płata skroniowego**, idiopatyczne lub objawowe, stanowiące 30–35% wszystkich padaczek. Zwykle chorzy ci w wywiadzie mają drgawki gorączkowe, których występowanie jest łączone ze stwierdzonym stwardnieniem hipokampa. Napady częściowe mają charakter prosty, złożony lub wtórnie uogólniony i mogą występować gromadnie. U 20% chorych napady są odporne na leczenie farmakologiczne, a remisje napadów można uzyskać przez resekcję padaczkorodnego obszaru.

W różnym wieku mogą ujawnić się napady padaczkowe w zespole Sturge'a-Webera, który charakteryzuje się

triadą głównych objawów: naczyniak płaski twarzy (w rejonie nerwu trójdzielnego), napady padaczkowe (przeważnie częściowe proste) oraz zwapnienia w obrębie kory mózgowej. Zespołowi, zwanemu także mózgowo-twarzową angiomatozą, może towarzyszyć opóźnienie rozwoju umysłowego, niedowład połowiczy, niedowidzenie połowicze jednoimienne i jaskra. Napady padaczkowe u 70–80% chorych są odporne na leczenie i wtedy w zależności od współistniejących objawów ubytkowych oraz warunków anatomicznych w układzie naczyniowym, stosowane jest leczenie operacyjne (usunięcie zmiany), przecięcie ciała modelowatego, usunięcie półkuli.

Wnioski

Koncepcja zespołów padaczkowych w epileptologii nie jest koncepcją nową, chociaż stale ulepszaną i rozwijaną, co powinno skutkować bardziej skutecznym leczeniem oraz dokładniejszą prognozą.

„Naturalny” przebieg padaczki pod względem częstości napadów

Jerzy Majkowski

Centrum Diagnostyki i Leczenia Padaczki,
Fundacja Epileptologii w Warszawie

Wprowadzenie

Padaczkę charakteryzuje duża heterogenność czynników, które wpływają na częstość napadów. Wpływ tych czynników jest trudny do badania i mało poznany, zwłaszcza że w dobie powszechnego stosowania skutecznych leków przeciwpadaczkowych (LPP), naturalny przebieg padaczki nie jest możliwy do oceny ze względów etycznych. Znajomość naturalnego przebiegu przewlekłej, nieleczonej padaczki opiera się na obserwacjach Gowersa (1885 r.), a obecnie na nielicznych badaniach chorych pozostających bez leczenia, najczęściej z powodu późnego rozpoznania padaczki. Leki przeciwpadaczkowe modyfikują aktywność ogniska padaczkowego i/lub próg pobudliwości drgawkowej oraz mechanizmy szczenia się wyładowań padaczkowych. Wpływ LPP na częstość napadów jest bardzo trudny do oceny z uwagi na różne rodzaje LPP, stosowanych u tego samego chorego, zarówno w mono-, jak i politerapii. LPP mogą różnie wpływać na różne rodzaje napadów, z uwagi na odmienne mechanizmy ich działania farmakologicznego.

Cel

Celem tej prezentacji jest ocena wpływu wieku zachorowania, czasu trwania padaczki i płci na częstość występowania różnego rodzaju napadów padaczkowych, pojawiających się jako jeden rodzaj napadów (NJR) i współwystępujących z innymi napadami — napady mieszane (NM).

Materiał i metoda

Charakterystykę chorych przedstawia tabela 1.

Analizę statystyczną zależności między częstością napadów a wiekiem zachorowania, czasem trwania padacz-

Tabela 1. Charakterystyka chorych

Liczba chorych	6183 (K — 48,1%, M — 51,9%)
Wiek	1–95 lat (średnia — 26,7; mediana — 22)
Czas trwania padaczki	(1–50 lat; średnia — 9,8; mediana — 6,3)
NJR — 71%, NM — 29%	

ki i płcią badano metodę regresji liniowej (kwadrat współczynnika korelacji Pearsona); znamienność wyników oceniano za pomocą testu χ^2 .

Analiza dotyczyła następujących rodzajów napadów: częściowych prostych (cz. pr.), częściowych złożonych (cz. zł.), 1° i 2° uogólnionych toniczno-klonicznych (uog. t-k.) nieświadomości (PUN), mioklonicznych (MIO) — występujących jako NJR i w grupie NM.

Wyniki

Wiek zachorowania:

- NJR: częstość napadów koreluje ujemnie z wiekiem zachorowania dla nap. cz. zł., uog. t-k., PUN i MIO; nie ma istotnych zmian w cz. pr.;
- NM: częstość napadów koreluje ujemnie z wiekiem zachorowania w PUN i MIO; koreluje dodatnio w cz. pr. i cz. zł. oraz nie ma istotnych zmian w uog. t-k.

Czas trwania padaczki:

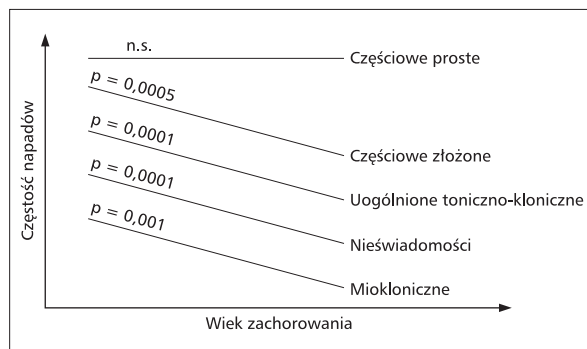
- NM: częstość napadów koreluje ujemnie z czasem trwania w uog. t-k., PUN i MIO; nie ma związku z cz. pr. i cz. zł.;
- NJR: częstość napadów koreluje dodatnio z czasem trwania cz. pr., cz. zł. i uog. t-k.; nie ma istotnych zmian dla PUN i MIO.

Analiza zależności między częstością napadów a wiekiem zachorowania i czasem trwania padaczki u kobiet i mężczyzn wykazuje różny związek w grupie NJR i NM.

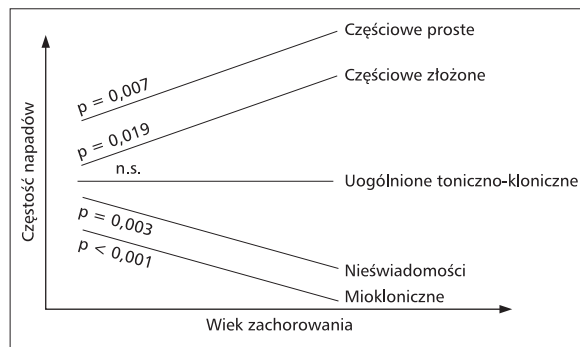
Wyniki przedstawiono na dziesięciu wykresach, z których załączono wykresy 1 i 2 (ryc. 1, 2) ilustrujące formę prezentacji podczas wykładu.

Wnioski

1. Częstości napadów padaczkowych określonego rodzaju jest zależna od wieku zachorowania, czasu trwania padaczki i płci.



Rycina 1. Korelacja między częstością napadów a wiekiem zachorowania (n = 3611); napady jednego rodzaju



Rycina 2. Korelacja między częstością napadów a wiekiem zachorowania; napady mieszane

2. Częstości napadów określonego rodzaju jest różnorodna i zależy od współwystępowania innych napadów padaczkowych.

Stan padaczkowy

Konrad Rejda

Katedra i Klinika Neurologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Stan padaczkowy (SP) jest interdyscyplinarnym problemem medycznym, ponieważ może być powikłaniem lub manifestacją różnych stanów patologicznych. Dotychczas nie ustalono jednej, uniwersalnej definicji SP, co wskazuje, że jest to nadal złożony problem patofizjologiczny oraz kliniczny. Tradycyjnie jest definiowany jako zaburzenie, w którym aktywność padaczkowa utrzymuje się lub występuje w sposób nawracający (bez odzyskania świadomości między napadami) przez co najmniej 30 minut (Shorvon, 2000). Wiadomo jednak, że spontaniczne ustąpienie napadów trwających dłużej niż 5 minut jest mało prawdopodobne, co stwarza konieczność podjęcia leczenia już po tak krótkim czasie. W ostatnim okresie dokonał się duży postęp w rozumieniu patomechanizmu SP, co wpływa również na zmianę postępowania klinicznego.

Najwięcej danych epidemiologicznych dotyczy SP napadów toniczno-klonicznych, stosunkowo mało wiarygodnych danych mamy w odniesieniu do niedrgawkowych postaci SP. Duże badania epidemiologiczne wskazują, że zapadalność może wynosić 10–41 przypadków/100 000/rok. Rozbieżność w podawanych wartościach zależy od różnych czynników, takich jak m.in. dobór populacji poddanych badaniu oraz stosowana klasyfikacja SP. Nie wszystkie przyczyny wywołujące niedrgawkowy SP są znane i z tego powodu cytowana zapadalność może być również niedoszacowana. Istnieje duża dysproporcja w zapadalności dla poszczególnych grup wiekowych, przy czym osoby po 60. rż. znajdują się w grupie najwyższego ryzyka (54/100 000/rok). Najczęstszymi przyczynami SP u osób dorosłych są choroby naczyniowe lub nowotwory (20%), przyczyny związane z samą padaczką (20%), czyn-

niki toksyczne lub metaboliczne (19%), infekcje (19%), urazy głowy (5%) i inne (6%) (Claassen i wsp., 2002).

Stan padaczkowy jest zaburzeniem dynamicznym, które stale ewoluuje w sensie patofizjologicznym i klinicznym (Kelso i Cock, 2005). Stosowane są robocze definicje, charakteryzujące poszczególne fazy SP w zależności od czasu trwania: wczesny SP (do 30 min), utrwalony SP (30–60 min) i oporny SP (dłuższy niż 60 min). Poszczególne fazy wiążą się ze złożonymi mechanizmami patofizjologicznymi. Podczas 1. fazy SP toniczno-klonicznego zapotrzebowanie metaboliczne mózgu jest wyrównane, w czasie fazy 2. dochodzi do głębokich powikłań metabolicznych, w fazie 3. uszkodzenie neuronów jest nieodwracalne, rozwijają się mechanizmy odpowiadające za powstanie farmakooporności. Oprócz istotnej śmiertelności, SP (szczególnie napadów toniczno-klonicznych) może wiązać z utrwalonym deficytem neurologicznym. Rokowanie w znacznej mierze zależy od etiologii i wieku pacjenta, ale długi czas trwania SP, związany z czynnikami etiologicznymi oraz np. hipoglikemią, hipoksją i kwasicą, rokuje niekorzystnie. Dlatego ważne jest eliminowanie lub modyfikowanie dodatkowych czynników ryzyka. Ponadto, istnieją liczne dowody, że utrzymująca się dłużej aktywność padaczkowa może być powodem uszkodzenia mózgu. Wykazano to w modelach eksperymentalnych: w następstwie SP obserwuje się charakterystyczny wzorzec uszkodzenia neuronalnego w obszarach najbardziej podatnych na uszkodzenie, co wiąże się z deficytami behawioralnymi i zaburzeniami pamięci (Holmes, 2002). Badania pośmiertne (Pohlmann-Eden i wsp., 2004) oraz serijna analiza MRI (Wieshmann i wsp., 1997) u części pacjentów potwierdza występowanie takich samych uszkodzeń. Prawdopodobne jest również, że SP odgrywa rolę w epileptogenezie, w wielu modelach zwierzęcych przewlekłej padaczki wykorzystuje się indukowany chemicznie lub elektrycznie stan padaczkowy w celu zainicjowania późniejszego rozwoju nawracających napadów, bez konieczności morfologicznego uszkodzenia tkanek (White, 2002). U 12% pacjentów z padaczką stan padaczkowy jest pierwszą manifestacją choroby, a epizody SP mogą zmieniać typ napadów w przebiegu padaczki (Shorvon, 2002).

Stan padaczkowy jest stanem nagłym i bezpośrednim zagrożeniem życia, co wymaga błyskawicznego postępowania i leczenia, zgodnie z maksymą „czas to mózg”. Rokowanie jest ściśle uzależnione od wieku pacjentów, etiologii oraz czasu trwania napadów przed rozpoczęciem leczenia. Schematy postępowania zmieniają się w związku z pojawianiem się nowych leków, w tym form dożylnych. Leczeniem I rzutu jest zastosowanie lorazepamu lub diazepamem oraz innych benzodiazepin, jak midazolam lub clonazepam. Do leków II rzutu zalicza się fenytoninę (PHE) lub podawaną w równoważnych dawkach fosfentyoinę, których zaletą jest brak efektów sedacyjnych oraz dożylną formę fenobarbitalu (dostępna w Stanach Zjednoczonych). Inne, układowe działania niepożądane powyższych leków,

takie jak arytmie, hipotensja, szczególnie u pacjentów starszych niż 40 lat, znacznie zwiększają ryzyko ich stosowania. Dożylniej infuzji PHE dodatkowo towarzyszy lokalne podrażnienie oraz zapalenie żył. Rozpuszczalny pro-lek, fosfentyoina (fPHE), został zarejestrowany w 1996 roku. Substancja ta jest częściowo pozbawiona niekorzystnych efektów ubocznych, jednak wysoka cena ogranicza jej dostępność. Pojawienie się w 1980 roku dożylniej formy walproinianu stworzyło ciekawą alternatywę, ponieważ PHE i fPHE nie mogą być stosowane u wszystkich pacjentów z powodu częstych reakcji alergicznych oraz innych, wymienionych wcześniej działań niepożądanych, jak również u pacjentów z napadami mioklonicznymi. W grupie wysokiego ryzyka znajdują się pacjenci w starszym wieku i z obciążeniami kardiologicznymi. Liczne badania kliniczne z zastosowaniem dożylnych form VPA wykazały jego skuteczność w leczeniu różnych typów SP (uogólniony toniczno-kloniczny SP, częściowy SP, *status myoclonicus*, SP napadów nieświadomości), w różnych populacjach pacjentów, od wieku dziecięcego do wieku podeszłego, obciążonych zaburzeniami sercowo-krążeniowymi. Wykazano niskie ryzyko działań niepożądanych, szczególnie tych z zakresu układu krążenia (Sinha i Naritoku, 2000), mimo że VPA był stosowany w wyższych dawkach niż standardowo zalecane (Wheless i wsp., 2004; Limidi i Faught, 2000). Dotychczas nie przeprowadzono żadnego kontrolowanego badania klinicznego porównującego skuteczność VPA z innymi lekami w leczeniu SP. Wyniki 7 prospektywnych i 10 retrospektywnych badań, w których uczestniczyło więcej niż 400 pacjentów w różnym wieku, sugerują, że forma dożylna VPA jest równie skuteczna jak PHE/fPHE w przerywaniu SP u pacjentów, którzy uprzednio nie zareagowali na leki I rzutu (benzodiazepiny) (Misra i wsp., 2006; Larch i Trink, 2006; Trink i wsp., 2006). U większości pacjentów uzyskano supresję wyładowań zaraz po rozpoczęciu wlewu lub w ciągu 20 minut. Najczęściej skuteczną dawką było 15 mg/kg w bolusie (dorośli) lub 20 mg/kg (dzieci) z następczym wlewem 1 mg/kg/h. Częstość działań niepożądanych (hipotensja, trombocytopenia) była niska (mniej niż 10%) i niezależna od szybkości wlewu.

Opisano również próby stosowania innych leków nowej generacji w leczeniu SP. Niestety takich doniesień jest jak dotychczas niewiele. Lewetiracetam (LEV) ma szerokie spektrum działania i korzystny profil farmakokinetyczny. Lewetiracetam nie ma rejestracji do leczenia SP, ale pojedyncze doniesienia wskazują na jego skuteczność w jego leczeniu. Topiramatem nie jest dostępny w formie dożylniej, podejmowano jednak próby jego stosowania w SP w formie doustnej, wykazując pewną skuteczność.

Dalsze leczenie i monitorowanie aktywności bioelektrycznej mózgu z zastosowaniem EEG chorych w SP powinno się odbywać w warunkach oddziału intensywnej terapii neurologicznej, gdyż wiąże się z koniecznością stosowania leków anestetycznych, takich jak: midazolam, tiopental, pentobarbital, propofol.

