

# Ewolucja napadu padaczkowego w zapisie elektroencefalograficznym i czynnościowych badaniach obrazowych

Anna Pokryszko-Dragan

Katedra i Klinika Neurologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

## STRESZCZENIE

Podłożem napadu padaczkowego są nadmierne, nieprawidłowe wyładowania neuronów mózgu. Elektroencefalografia (EEG) umożliwia zarejestrowanie zjawisk bioelektrycznych towarzyszących napadom padaczkowemu i prześledzenie ich dynamiki. Czynnościowe badania obrazowe: komputerowa tomografia emisyjna pojedynczego fotonu (SPECT, *single-photon emission computed tomography*), czynnościowy rezonans magnetyczny (fMR, *functional magnetic resonance*) oraz pozytronowa tomografia emisyjna (PET, *positron emission tomography*) pozwalają natomiast uwidocznić dynamiczne zmiany perfuzji i metabolizmu w poszczególnych strukturach ośrodkowego układu nerwowego podczas napadu padaczkowego i po jego zakończeniu. Połączenie metody elektrofizjologicznej z neuroobrazowaniem, zwłaszcza przy użyciu nowoczesnych technik, umożliwiła znacznie lepszy wgląd w patofizjologię napadu padaczkowego i znajduje zastosowanie w diagnostyce i planowaniu leczenia chorych na padaczkę.

*Polski Przegląd Neurologiczny 2010; 6 (3): 137-140*

**Słowa kluczowe:** napad padaczkowy, elektroencefalografia, SPECT, fMR, PET

Napady padaczkowe powstają w wyniku nadmiernych, nieprawidłowych wyładowań neuronów mózgu będących następstwem gwałtownej i przedłużonej depolaryzacji błony komórkowej neuronów

(*paroxysmal depolarisation shift*). Wiele czynników neurofizjologicznych (m.in. zaburzona funkcja pompy sodowo-potasowej, niewłaściwe rozmieszczenie jonów potasu w przestrzeniach międzyneuralnych, niedostateczna zdolność buforowania przez głązki), hormonalnych, a także egzogennych prowadzi do sumowania się wyładowań coraz większej liczby neuronów i wystąpienia napadu klinicznego. W przypadku napadów częściowych do wyładowań dochodzi w ograniczonym obszarze kory mózgowej, jednak wobec niedostatecznego hamowania przez otaczające struktury czynność napadowa może się szerzyć na sąsiednie obszary korowe lub ulec wtórnemu uogólnieniu. W napadach pierwotnie uogólnionych wyładowania są generowane w głębszych strukturach mózgowia (twór siatkowaty, wzgórze) z pobudzeniem rozprzestrzeniającym się na całą korę obu półkul. W miarę trwania napadu uaktywniane są struktury hamujące ośrodkowy układ nerwowy (OUN), na przykład prądkowie, ciało migdałowe, nad- i podwzgórze, mózdzek, co przy udziale innych czynników (wyczerpanie się źródeł energii komórki i przekaźników pobudzających, metabolizm beztlenowy z zakwaszeniem środowiska) prowadzi do zakończenia napadu [1, 2].

Długotrwałe monitorowanie elektroencefalografii (EEG), zwłaszcza z zastosowaniem wideometrii (z równoczesnym filmowaniem zachowania pacjenta i występujących u niego objawów), umożliwia zarejestrowanie zjawisk bioelektrycznych towarzyszących napadom padaczkowemu i prześledzenie ich dynamiki. Zmiany zapisu EEG występujące w trakcie napadów (*ictal*) różnią się zazwyczaj

**Adres do korespondencji:** dr n. med. Anna Pokryszko-Dragan

Katedra i Klinika Neurologii AM

ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław

tel.: 71 73 43 100, faks: 71 73 43 109

e-mail: annapd@interia.pl

Polski Przegląd Neurologiczny 2010, tom 6, 3, 137-140

Wydawca: „Via Medica sp. z o.o.” sp.k.

Copyright © 2010 Via Medica

od zmian międzynaapadowych (*interictal*) stwierdzanych u danego pacjenta, zwłaszcza w przypadku napadów częściowych. Na początku napadu częściowego w odprowadzeniach z danego obszaru jednej półkuli obserwuje się desynchronizację czynności podstawowej, a następnie szybką (10–13 Hz) czynność rytmiczną (*fast rhythmic activity*) o małej amplitudzie, niekiedy występującą naprzemiennie z niskonapięciową czynnością theta. Amplituda fal stopniowo wzrasta, a częstotliwość — maleje. Rzadszym zjawiskiem rejestrowanym w tej fazie napadu są niskonapięciowe wielofazowe iglice. W dalszym przebiegu napadu stwierdza się wyładowania zespołów iglicy z falą wolną lub wieloiglic z falą wolną. Czas trwania wyładowań wydłuża się, amplituda iglic maleje, a fal wolnych wzrasta. Zaburzenia czynności bioelektrycznej mogą się szerzyć na sąsiednie obszary tej samej półkuli lub obu półkul — w przypadku wtórnego uogólnienia napadu. Pod koniec napadu częstotliwość wyładowań maleje, aż do ich zupełnego, zwykle nagłego, ustąpienia. Zależnie od rozległości obszaru objętego zmianami napadowymi po zakończeniu napadu klinicznego w EEG obserwuje się uogólnioną lub ogniskową depresję czynności podstawowej z obecnością fal wolnych. Stopniowo dochodzi do normalizacji zapisu i powrotu czynności bioelektrycznej sprzed napadu [3, 4].

Podczas napadu pierwotnie uogólnionego w EEG można zarejestrować zmiany o podobnej morfologii jak opisane powyżej, zlokalizowane w korespondujących obszarach obu półkul lub we wszystkich odprowadzeniach. Napad pierwotnie uogólniony toniczno-kloniczny rozpoczyna się uogólnioną depresją czynności podstawowej, trwającą do kilku sekund. Następnie przez 10–20 sekund (co odpowiada fazie tonicznej napadu) utrzymuje się rytmiczna czynność szybka (ok. 10 Hz), przerywana przez fale wolne lub iglice o małej amplitudzie. W kolejnej fazie drgawek klonicznych występują wyładowania w postaci zespołów iglicy z falą wolną, zazwyczaj częściowo zamaskowane artefaktami mięśniowymi i ruchowymi. Po zakończeniu napadu, w okresie splątania lub snu ponapadowego, obserwuje się depresję czynności podstawowej z polimorficznymi falami wolnymi, która może się utrzymywać długotrwale (nawet do kilku godzin) [3, 4].

W innych postaciach napadów pierwotnie uogólnionych zapis EEG może wykazywać zmiany charakterystyczne dla danego napadu. Na przykład w napadach nieświadomości rejestruje się uogólnione, regularne (z częstotliwością 3 Hz) zespoły iglicy z falą wolną, utrzymujące się przez

kilka–kilkanaście sekund. Podobne zmiany, o krótszym czasie trwania, są obserwowane w zapisie międzynaapadowym [3, 4].

Oprócz analizy śródnapadowego zapisu EEG przebieg napadu padaczkowego można obserwować z zastosowaniem czynnościowych badań neuroobrazowych. Najbardziej przydatną metodą do uwidaczniania dynamicznych zmian perfuzji w poszczególnych strukturach OUN podczas napadu padaczkowego i po jego zakończeniu jest komputerowa tomografia emisyjna pojedynczego fotonu (SPECT, *single-photon emission computed tomography*). Badanie wykonuje się przy użyciu substancji (HMPAO [*hexamethylpropyleno-amino-oksym*] lub ECD [*etyl cysteinat dimer*]) znakowanych radioaktywnym izotopem technetu ( $Tc^{99m}$ ). Dożylnie podanie tej substancji pacjentowi przy pierwszych klinicznych lub elektrofizjologicznych objawach napadu padaczkowego umożliwia śródnapadowe śledzenie zmian przepływu krwi w mózgu. Badania SPECT, w łączności z EEG i innymi technikami neuroobrazowania, są wykorzystywane do precyzyjnej lokalizacji ogniska padaczkorodnego u chorych na padaczkę lekooporną przygotowywanych do zabiegu operacyjnego. Z tego względu najwięcej opisów śródnapadowego badania SPECT (*ictal SPECT*) dotyczy pacjentów z napadami częściowymi, przeważnie pochodzącymi z płata skroniowego (np. chorzy ze stwardnieniem brzeźnym hipokampa) [5–10]. W tych przypadkach na początku napadu częściowego obserwuje się zwiększoną perfuzję w obrębie przyśrodkowej części płata skroniowego po stronie czynności napadowej, często przy równocześnie zmniejszonej perfuzji w otaczających tę strefę obszarach kory. Spadek perfuzji w sąsiadujących strukturach bywa interpretowany jako wynik zespołu podkradania lub odzwierciedlenie procesów hamowania w neuronach, ograniczających szerzenie się czynności napadowej [5–7]. Analogicznie do czynności napadowej w EEG zwiększenie perfuzji może obejmować sąsiadujące obszary korowe — zazwyczaj od tylnej części płata skroniowego ku przodowi oraz w kierunku płata czołowego, sporadycznie także do drugiej półkuli [10–12]. W napadach wtórnie uogólnionych obserwowano rozległe strefy wzmożonej perfuzji w obu półkulach, przy czym parametry przepływu krwi najdłużej utrzymywały się na wysokim poziomie w obszarze inicjującym napad [8]. Oprócz szerzenia się wzmożonej perfuzji na sąsiednie obszary w trakcie napadu rejestrowano także, już w jego wstępnej fazie, zmiany parametrów przepływu krwi w obszarach odległych od pierwotne-

go źródła aktywności napadowej. Podczas napadów pochodzących z płata skroniowego równoczesny wzrost perfuzji stwierdzano w przedniej części mózdzku, w obrębie wzgórza tożstronnie oraz w obrębie zwojów podstawy i w zakręcie zaśrodkowym po stronie przeciwnej. Natomiast równoczesne zmniejszenie perfuzji opisywano w płatach czołowym i ciemieniowym tożstronnie oraz w przeciwstronnej tylnej części mózdzku [10, 13, 14]. Na podstawie tych obserwacji sugerowano, że obszary wykazujące wzmożoną perfuzję mogą być wtórnymi ogniskami padaczkorodnymi; odnoszono także ich aktywność do teorii tak zwanych ognisk lustrzanych lub zjawiska diaschizy [10, 13, 14]. W kilku doniesieniach wykazano odwrotną zależność parametrów przepływu krwi w obrębie mózdzku i płata ciemieniowego do czasu trwania napadu. Rozważano także rolę tych struktur w procesie bramkowania i ograniczania czynności napadowej [10, 15, 16].

Podczas równoczesnej rejestracji SPECT i EEG zaobserwowano, że zwiększenie perfuzji w obszarze aktywności napadowej utrzymuje się jeszcze przez 60–90 sekund po zakończeniu wyładowania elektrofizjologicznego. To przedłużenie wzmożonego przepływu krwi w odniesieniu do wygasającej już nieprawidłowej czynności bioelektrycznej wiązano z dłuższym czasem trwania zmian w mikrokrążeniu w następstwie przesunięć jonowych oraz uruchomionym w czasie napadu beztlenowym metabolizmem glukozy [6, 17]. W ciągu kolejnych kilku–kilkunastu minut w SPECT stwierdzano ponapadowe zmniejszenie perfuzji (*postictal switch*) w całym płacie skroniowym lub jego przyśrodkowej części. Do normalizacji parametrów przepływu krwi dochodziło po 10–30 minutach [17].

Nieliczni autorzy opisali zmiany perfuzji mózgowej uwidocznione w SPECT podczas napadu uogólnionego. We wtórnie uogólnionych napadach toniczno-klonicznych Shin i wsp. [13] zarejestrowali zwiększenie perfuzji w licznych obszarach korowych przy braku otaczających je stref obniżonego przepływu krwi (co potwierdzałoby interpretację ich roli jako obszarów hamowania, ograniczającego rozprzestrzenianie się napadu). Blumenfeld i wsp. [18] analizowali obraz SPECT w napadach toniczno-klonicznych indukowanych przez elektrowstrząsy. Do wzrostu perfuzji podczas napadu dochodziło obustronnie w okolicach ciemieniowo-skroniowych i w korze mózdzku, a w płatach czołowych — jedno- lub obustronnie (zależnie od strony aplikowania elektrowstrząsów), natomiast obniżoną perfuzję stwierdzano obustronnie w obrębie zakrę-

tu obręczy i w przeciwległym do stosowanych elektrowstrząsów płacie skroniowym.

Obrazowanie zmian perfuzji mózgowej umożliwia także czynnościowy rezonans magnetyczny (fMR, *functional magnetic resonance*) z wykorzystaniem opcji rejestrowania sygnału utlenowanej krwi (BOLD, *blood-oxygenation level dependent*) lub technik perfuzyjnych. Opracowano technikę równoczesnego rejestrowania EEG i fMR, w której elementy napadowe w EEG automatycznie uruchamiają obrazowanie. Ze względów etycznych i technicznych (rozdzielczość czasowa badania obrazowego) fMR wykonywany jest głównie w okresie międzypadawym, kiedy czynności napadowej w EEG nie towarzyszą objawy kliniczne. W nielicznych opisach fMR zarejestrowanego podczas napadu stwierdzono, analogicznie jak w SPECT, zwiększenie perfuzji w obszarze, który był źródłem aktywności napadowej, ale także w strukturach odległych od niego, a następnie zmniejszenie perfuzji po wygaszeniu aktywności napadowej [19–21].

W określaniu lokalizacji ogniska padaczkorodnego stosuje się również pozytronową tomografię emisyjną (PET, *positron emission tomography*), najczęściej z wykorzystaniem znakowanej izotopem fluorodeoksy-D-glukozy (FDG-PET), obrazującą zmiany metabolizmu w OUN. Ze względu na metodykę badania niezwykle trudno jest uzyskać obraz metabolizmu śródnapadowego. Nawet w przypadku wystąpienia napadu w trakcie rejestracji PET na uzyskany wynik składają się zmiany zachodzące w strukturach OUN w okresie przed-, śród- i ponapadowym. Najczęściej obserwowane zjawisko to tak zwane względne obniżenie metabolizmu glukozy w obszarze generującym czynność napadową, które ma odzwierciedlać funkcjonalne zmiany aktywności neuronów. U chorych z anomaliami strukturalnymi, które są podłożem napadów (malformacje korowe, stwardnienie brzeżne hipokampa), obszar obniżenia aktywności metabolicznej jest szerszy niż nieprawidłowa struktura, co może mieć związek z szerzeniem się czynności napadowej [6, 22].

Połączenie analizy czynności bioelektrycznej mózgu w zapisie EEG z uwidocznieniem zmian funkcji struktur OUN w czynnościowych badaniach obrazowych, zwłaszcza w przypadku równoczesnego przeprowadzania tych badań, pozwala na lepsze poznanie patofizjologii napadów padaczkowych. Poza walorem poznawczym nowoczesne techniki łączące obie te metody są coraz szerzej stosowane w diagnostyce padaczki, umożliwiając precyzyjną lokalizację ogniska padaczkorodnego i ustalenie optymalnego postępowania leczniczego.

## PIŚMIENNICTWO

1. Jędrzejczak J., Zwoliński P. Padaczka. W: Kozubski W., Liberski P.P. (red.). Choroby układu nerwowego. PZWL, Warszawa 2004: 442–452.
2. Majkowski J. Patomechanizm napadów padaczkowych i etiopatogeneza padaczki. W: Michałowicz R. (red.). Padaczka i inne stany napadowe u dzieci. PZWL, Warszawa 2001: 15–29.
3. Majkowski J. Atlas elektroencefalografii. PZWL, Warszawa 1991: 151–206.
4. Fisch B.J. Fisch and Spehlmann's EEG Primer. Basic principles of digital and analog EEG. Elsevier, Amsterdam 2002: 261–306.
5. Van Paesschen W. Ictal SPECT. *Epilepsia* 2004; 45 (supl. 4): 35–40.
6. Lee D.S., Lee S.K., Lee M.C. Functional neuroimaging in epilepsy: FDG PET and ictal SPECT. *J. Korean Med. Sci.* 2001; 16: 689–696.
7. Newton M.R., Berkovic S.F., Austin M.C., Rowe C.C., McKay W.J., Bladin P.F. SPECT in the localisation of extratemporal and temporal seizure foci. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1995; 59: 26–30.
8. Spanaki M.V., Zupal I.G., MacMullan J., Spencer S.S. Periictal SPECT localization verified by simultaneous intracranial EEG. *Epilepsia* 1999; 40: 267–274.
9. Duncan R., Patterson J., Roberts R., Hadley D.M. Bone ictal/postictal SPECT in the presurgical localization of complex partial seizures. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1993; 56: 141–148.
10. Van Paesschen W., Dupont P., Van Driel G., Van Billoen H., Maes A. SPECT perfusion changes during complex partial seizures in patients with hippocampal sclerosis. *Brain* 2003; 126: 1103–1111.
11. Jibiki I., Yamagushi N., Matsuda H., Hisada K. Fluctuations of interictal brain imaging in repeated 123 I-IMP SPECT scans in an epileptic patient. *J. Neurol.* 1990; 237: 372–375.
12. Noachtar S., Arnold S., Yousry T.A. i wsp. Ictal technetium-99m ethyl cysteinate dimer single-photon emission tomographic findings and propagation of epileptic seizure activity in patients with extratemporal epilepsies. *Eur. J. Nucl. Med.* 1998; 25: 166–172.
13. Shin W.C., Hong S.B., Tae W.S., Kim S.E. Ictal hyperperfusion patterns according to the progression of temporal lobe seizures. *Neurology* 2002; 58: 373–380.
14. Spencer S.S. Neural networks in human epilepsy: evidence of and implications for treatment. *Epilepsia* 2002; 43: 219–227.
15. Krauss G.L., Fisher R.S. Cerebellar and thalamic stimulation for epilepsy. *Adv. Neurol.* 1993; 63: 231–245.
16. Menzel C., Grunwald F., Klemm E., Ruhlmann J., Elger C.E., Biersack H.J. Inhibitory effects of mesial temporal partial seizures onto frontal neocortical structures. *Acta Neurol. Belg.* 1998; 98: 327–331.
17. Newton M.R., Berkovic S.F., Austin M.C., Rowe C.C., McKay W.J., Bladin P.F. Postictal switch in blood flow distribution and temporal lobe seizures. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1992; 55: 891–894.
18. Blumenfeld H., Westerveld M., Ostroff R.B. i wsp. Selective frontal, parietal, and temporal networks in generalized seizures. *Neuroimage* 2003; 19: 1556–1566.
19. Bargallo N. Functional magnetic resonance: new applications in epilepsy. *Eur. J. Radiol.* 2008; 67: 401–408.
20. Detre J.A. fMRI: applications in epilepsy. *Epilepsia* 2004; 45 (supl. 4): 26–31.
21. Laufs H., Duncan J.S. Electroencephalography/functional MRI in human epilepsy: what it currently can and cannot do. *Curr. Opin. Neurol.* 2007; 20: 417–423.
22. Knowlton R.C. The role of FDG-PET, ictal SPECT, and MEG in the epilepsy surgery evaluation. *Epilepsy Behav.* 2006; 8: 91–101.