

Stwardnienie rozsiane a padaczka – złożone zależności

Multiple sclerosis and epilepsy – the complex relationship

Katedra i Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Polska

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. n. med. Konrad Rejdak, Katedra i Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin, e-mail: k.rejdak@umlub.pl

Streszczenie

Stwardnienie rozsiane jest jedną z najczęściej występujących przewlekłych chorób neurodegeneracyjnych ośrodkowego układu nerwowego o prawdopodobnym podłożu autoimmunizacyjnym. Rozpowszechnienie napadów padaczkowych w grupie pacjentów chorujących na stwardnienie rozsiane waha się od 0,5% do ponad 10%. Z kolei w populacji ogólnej wskaźnik ten wynosi od 0,5% do 1%. Badania kliniczne dowodzą, że w przebiegu choroby mogą pojawić się wszystkie typy napadów padaczkowych. Jednocześnie należy mieć na uwadze fakt, iż nie wszystkie objawy napadowe odpowiadają napadom padaczkowym. Wśród niepadaczkowych zdarzeń napadowych wymienia się: skurcze toniczne (napadowe dystonie), napadowe akinezie i parastezje czy neuralgię nerwu trójdzielnego. Z informacji zawartych w literaturze wynika, że większość dostępnych leków przeciwpadaczkowych miała szerokie zastosowanie w leczeniu napadów u pacjentów ze stwardnieniem rozszianym. Jednakże istnieje grupa leków zarejestrowanych w terapii choroby, które w nielicznych przypadkach mogą nieznacznie obniżyć próg drgawkowy i w ten sposób wywoływać lub nasilić epizody napadów padaczkowych. Są to 4-aminopirydyna i baklofen stosowane w leczeniu objawowym stwardnienia rozsianego, a według niektórych źródeł także leki immunomodulujące (interferon beta). Najnowsze badania dowodzą, iż leki działające poprzez blokadę kanałów sodowych (m.in. lamotrygina, fenytoina) mają potencjalny udział w neuroprotekcji poprzez zahamowanie aksonalnej degeneracji będącej główną przyczyną niepełnosprawności ruchowej pacjentów. Dodatkowo fenytoina znalazła zastosowanie w leczeniu zapalenia nerwu wzrokowego, również w przebiegu stwardnienia rozsianego. Stwardnienie rozsiane jest niewątpliwie schorzeniem, którego przebiegu nie jesteśmy w stanie do końca przewidzieć, a jednoczesna koincydencja napadów padaczkowych i objawów klinicznych choroby niejednokrotnie stwarza lekarzom klinicytom trudności zarówno diagnostyczne, jak i lecznicze.

Key words: padaczka, stwardnienie rozsiane, leczenie

Abstract

Multiple sclerosis is one of the most common chronic neurodegenerative diseases of the central nervous system with autoimmune background. The prevalence of epileptic seizures in patients with multiple sclerosis ranges from 0.5% to 10%, while in the general population it ranges from 0.5% to 1%. Clinical studies have proved that all types of epileptic seizures may occur in the course of multiple sclerosis. Yet, it needs to be remembered that not all seizure symptoms are consistent with epileptic seizures. Non-epileptic seizures include tonic spasms (paroxysmal dystonias), paroxysmal akinesias and paresthesias, and trigeminal neuralgia. According to the literature of the subject, the majority of the available antiepileptic drugs have been broadly used for management of seizures in multiple sclerosis patients. However, there is a group of medications registered for multiple sclerosis treatment, that can in isolated cases slightly lower the seizure threshold thus causing or strengthening episodes of epileptic seizures. They include 4-aminopyridine and baclofen used for supportive therapy of multiple sclerosis, and according to some sources also immunomodulatory drugs such as interferon beta. The latest research has shown sodium channel blockers such as lamotrigine and phenytoin to potentially assist neuroprotection by inhibiting axonal degeneration that underlies the impaired mobility in multiple sclerosis patients. Additionally, phenytoin has found its application in the therapy of optic neuritis, also in the course of multiple sclerosis. Multiple sclerosis is indisputably a disease whose course eludes clear prognosis, whereas the coexistence of epileptic seizures and the clinical multiple sclerosis symptoms frequently poses both diagnostic and therapy-related challenges for the treating physicians.

Słowa kluczowe: epilepsja, multiple sclerosis, treatment

Stwardnienie rozsiane (*multiple sclerosis*, MS) jest jedną z najczęściej występujących przewlekłych chorób neurodegeneracyjnych ośrodkowego układu nerwowego (OUN) o prawdopodobnym podłożu autoimmunizacyjnym. Schorzenie to obserwowane jest głównie u przedstawicieli rasy białej pomiędzy 20. a 40. rokiem życia i dotyczy ponad 2,1 miliona osób na świecie. Kobiety chorują od 1,4 do 3,1 razy częściej niż mężczyźni. Dane epidemiologiczne wskazują, że częstość występowania MS w Europie i w Stanach Zjednoczonych wynosi od 40 do 150 przypadków na 100 000, natomiast częstość zachorowań – od 3 do 5 przypadków na 100 000 mieszkańców. Pierwsze światowe doniesienia dotyczące występowania padaczki w przebiegu MS pochodzą z 1871 roku, kiedy to Wilhelm Leube opisał przypadek pacjenta chorującego na MS, u którego wystąpiły zaburzenia oddychania w czasie snu z następczą utratą przytomności. Leube zdefiniował powyższe objawy jako epizod napadu drgawkowego (Leube, 1871). W Polsce pierwszego opisu napadu padawkowego u pacjenta z wywiadem MS dokonali Bychowski i Kuligowski w 1929 roku. Następnie w 1949 roku Muller w badaniach przeprowadzonych na grupie 25 chorych ocenił częstość występowania napadów uogólnionych i ogniskowych w przebiegu MS, tzn. u 19 pacjentów zarejestrował napady uogólnione, a u pozostałych chorych napady ogniskowe (Nowak *et al.*, 2006).

EPIDEMIOLOGIA

Rozpowszechnienie napadów padawkowych w grupie pacjentów chorujących na MS waha się od 0,5% do ponad 8%, a według niektórych źródeł nawet do 10%. Z kolei w populacji ogólnej wynosi od 0,5% do 1%.

W 1972 roku Cendrowski i Majkowski przedstawili analizę kliniczną obejmującą grupę 500 chorych z rozpoznaniem MS. U 17 z nich, czyli u 3,4%, zaobserwowali występowanie napadów padawkowych. Z kolei najczęstszą postacią napadów były napady wtórnie (7 pacjentów) i pierwotnie (6 pacjentów) uogólnione (Cendrowski i Majkowski, 1972). W kolejnych latach w badaniu klinicznym przeprowadzonym przez Cendrowskiego na grupie 6528 chorych padaczka występowała u 5,3% pacjentów, w tym u 3% przyczyną napadów była choroba zasadnicza, u 1% padaczka idiopatyczna, a u 1,3% inne przyczyny (Cendrowski, 1997). Podobne doniesienia pochodzą z badań podejmowanych przez innych autorów. Poser i Brinar (2003), po przeanalizowaniu publikacji pochodzących z lat 1905–2001 i obejmujących populację 17 239 pacjentów, rozpoznali padawkę u 2,3% badanych, tj. u 389 chorych.

Istnieją również ośrodki, których obserwacje wskazują na znacznie częstsze rozpowszechnienie padaczki u chorych cierpiących na MS. Sokic i wsp. (2001) stwierdzili występowanie napadów padaczki u 20 spośród 268 chorych, czyli u 7,5% badanych.

Jest wiele powodów dość dużych rozbieżności dotyczących rozpowszechnienia napadów padawkowych w różnych

grupach pacjentów z MS. Wśród najważniejszych przyczyn wymienia się: włączanie do badań klinicznych zbyt małych grup pacjentów, z pojedynczymi napadami do grupy chorych z już rozpoznaną padawką, podział pacjentów na grupy z napadami przed i po zdiagnozowaniu MS czy uwzględnianie tylko postaci aktywnej padaczki, definiowanej jako co najmniej jeden napad drgawkowy w życiu lub stosowanie leków przeciwpadawkowych w ciągu pięciu poprzedzających lat. Potwierdzenie powyższych tez stanowi duże badanie kliniczne przeprowadzone na grupie 2353 pacjentów w Centrum Badań nad MS w Mediolanie. Szczegółowe analizy wykazały, iż u 4 spośród 40 chorych z MS i towarzyszącymi napadami padawkowymi przyczyną epilepsji nie była choroba demielinizacyjna, ale uraz głowy (3 osoby) czy przebyte w wywiadzie zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (1 osoba). Dodatkowo wykazano, iż w wielu przypadkach niesłusznie włączano do badań klinicznych padaczki idiopatyczne niekorelujące z obrazem MS (Ghezzi *et al.*, 1990).

TYPY NAPADÓW PADACZKOWYCH W PRZEBIEGU MS

Według doniesień zawartych w literaturze w przebiegu MS mogą pojawić się wszystkie typy napadów padawkowych. Cendrowski i Majkowski (1972) w badaniach obejmujących grupę 17 chorych aż u 47% stwierdzili napady uogólnione, u 41% napady częściowe proste, a u 17% częściowe złożone i inne. Inni autorzy przedstawiają zupełnie odmienne statystyki. Według analiz Trouillasa i Courjona (1972) napady ogniskowe występowały u 62% pacjentów z MS. Podobne wyliczenia dotyczą obserwacji prowadzonych przez Moreau i wsp. (1998) oraz Kinnunena i Wikströma (1986). Zarówno w pierwszym, jak i w drugim badaniu dominowały napady częściowe – odpowiednio u 50% i 67% chorych. Spatt i wsp. (1994, 1995) odnotowali napady wtórnie uogólnione toniczno-kloniczne przechodzące w stan padawkowy, zaś Bolay i wsp. (1995) zaobserwowali u 38-letniej pacjentki drgawki toniczno-kloniczne z napadami nieświadomości i obecnością zespołów iglica – fala wolna w obrębie płata czołowego. Z kolei Primavera i wsp. (1996) opisali stan padawkowy napadów częściowych prostych obejmujący afazję mieszaną z towarzyszącymi zmianami w badaniu elektroencefalograficznym (EEG) o charakterze PLED (*periodic lateralized epileptiform discharges* – okresowe, zlateralizowane wyładowania padawkopodobne) w lewym płacie skroniowym. Napady padawkowe mogą również wyprzedzać pojawienie się objawów klinicznych MS, jednak jest to zjawisko dosyć rzadko odnotowywane. Znane są z literatury pojedyncze przypadki ujawnienia się padaczki na kilka dni lub lat przed rozwinięciem się pełnych objawów MS. Ogólnie przyjmuje się, iż prawdopodobieństwo przypadkowego i jednoczasowego wystąpienia objawów MS i napadu padawkowego jest tym wyższe, im dłuższy jest odstęp czasowy pomiędzy pierwszym napadem a pojawieniem się objawów choroby.

W większości przypadków padaczkę rozpoznaje się u pacjentów z wieloletnim przebiegiem MS (średnio po 3 latach od rozpoznania), głównie w postaciach rzutowo-remisyjnej oraz wtórnie postępującej z zanikiem mózgu czy upośledzeniem funkcji poznawczych.

Engelsen i Grønning (1997) na podstawie własnych badań zaobserwowali, iż średni wiek pacjentów, u których wystąpiły napady padaczkowe, wynosił 33 lata, natomiast pierwsze objawy MS pojawiały się u chorych w wieku około 25 lat. Podobne wyniki uzyskali autorzy pochodzący z innych ośrodków (Engelsen i Grønning, 1997). Dostyc często napady padaczkowe towarzyszą pogorszeniu stanu neurologicznego pacjenta, co ma miejsce podczas rzutu MS. Wtedy to najczęściej obserwowane są napady uogólnione toniczno-kloniczne z dysfazią i zmianami w zapisie EEG w obrębie lewego płata skroniowego, co pozwala rozpoznać padaczkę skroniową. Jednakże warto mieć na uwadze fakt, że napady drgawkowe mogą pojawić się również jako dodatkowy objaw w przebiegu ostrego rzutu MS (Striano *et al.*, 2003).

Jednocześnie musimy pamiętać, iż nie wszystkie objawy napadowe odpowiadają napadom padaczkowym. Wśród niepadaczkowych zdarzeń napadowych wymienia się m.in. skurcze toniczne (napadowe dystonie), napadowe akinezyje i parastezje czy neuralgię nerwu trójdzielnego. Objawy te najprawdopodobniej są wynikiem zarówno zmian podkorowych, jak i w rdzeniu kręgowym, a ponadto nie generują patologicznych wyładowań w zapisie EEG.

Napadowe dystonie po raz pierwszy zostały opisane przez Matthews'a w 1958 roku jako kilkusekundowe, jednostronne napady bolesnych skurczów tonicznych o wysokiej częstotliwości obejmujące kończynę górną, a w niektórych przypadkach również kończynę dolną, bez utraty świadomości (Matthews, 1958). Zaburzenia odpowiedzialne za wystąpienie napadów stanowią wielopoziomowe uszkodzenia drogi korowo-rdzeniowej obejmujące rdzeń kręgowy, śródmózgowie, konary mózgu, torebkę wewnętrzną, wzgórze czy jądra podstawy. Ponadto według danych pochodzących z literatury skurcze toniczne najczęściej pojawiają się przed wystąpieniem objawów MS – nawet do 10 lat poprzedzają rozpoznanie choroby. Informacja ta powinna skłaniać lekarzy klinicystów do głębszej diagnostyki neurologicznej również napadów niepadaczkowych, co w wielu przypadkach pozwoli uniknąć opóźnienia rozpoznania MS (Twomey i Espir, 1980).

ZMIANY ANATOMOPATOLOGICZNE

Od czasu ukazania się w 1868 roku pierwszej publikacji francuskiego neurologa Jeana-Martina Charcota, który na podstawie samodzielnych obserwacji klinicznych oraz doniesień naukowych przedstawił stwardnienie rozsiane jako odrębną jednostkę chorobową o nazwie *sclérose en plaques*, MS kojarzone było z procesem zapalnym i demielinizacyjnym obejmującym jedynie istotę białą mózgu. Kilkadziesiąt lat później odkryto dodatkowe obszary uszkodzeń nie

tylko w obrębie istoty białej, ale również na granicy istoty szarej i białej lub w korze mózgu. Jednakże badania nad potencjalną rolą uszkodzenia istoty szarej w przebiegu MS zostały zarzucone ze względu na niedostępność odpowiednich metod barwienia niezbędnych do analizy histopatologicznej. Dopiero w połowie XX wieku oczywisty stał się fakt, iż takie objawy MS, jak upośledzenie funkcji poznawczych czy napady padaczkowe, nie mogą wynikać jedynie z uszkodzenia istoty białej. Rozwój nowoczesnych technik obrazowania (rezonans magnetyczny, *magnetic resonance imaging*, MRI) oraz badań histopatologicznych ułatwił dalsze analizy kliniczne. Udowodniono, iż w przebiegu MS dochodzi nie tylko do pojawienia się plak demielinizacyjnych, ale również do ubytku aksonów oraz ich neuronów (Popescu *et al.*, 2015).

W 1948 roku Bronisch i Rauch na podstawie przeprowadzonych badań patomorfologicznych odkryli obecność zmian korowych oraz podkorowych u pacjentów z napadami częściowymi oraz uogólnionymi w przebiegu stanu padaczkowego, jak również u chorych z pierwotnie i wtórnie uogólnioną padaczką. Ponadto w literaturze opisano dwa przypadki pacjentów (jeden z napadami wtórnie uogólnionymi, drugi z nawracającym uogólnionym stanem padaczkowym), u których w badaniu pośmiertnym nie stwierdzono żadnych zmian zarówno w obrębie kory mózgu, jak i jąder podkorowych (Bronisch i Rauch, 1947). Interesujące wydaje się również badanie przeprowadzone przez Drake'a i Macrae w 1961 roku, którzy odnosząc się do obrazu patomorfologicznego padaczki w przebiegu częściowych napadów padaczkowych, opisali 3 przypadki pacjentów z częściowymi napadami drgawkowymi rozpoczynającymi się od ruchów głową w stronę prawą, które ostatecznie przechodziły w postać uogólnioną. W badaniu EEG zostało uwidocznione ognisko napadowe w obszarze lewego płata czołowego, natomiast badanie patomorfologiczne wykazało obecność licznych ognisk demielinizacyjnych również w powyższej lokalizacji (Drake i Macrae, 1961).

Zmiany anatomopatologiczne występujące w obrębie struktur mózgowych u chorych na MS, a tym samym mogące stanowić ogniska epileptogenne, to: świeże plaki demielinizacyjne wraz z cytotoksycznym obrzękiem mózgu, zaniki okolicy wzgórza i kory mózgu, ogniska proliferacji mikrogleju w korze mózgowej, ogniska gliozy podkorowej, rozlana gliozy rogu Ammona, martwica komórek zwojowych w jądrze migdałowatym, niedokrwienie komórek Purkiniego w mózdzku oraz odczyny zapalno-zrostowe w oponach mózgowych. Ponadto dostyc częsta manifestacja powyższych zmian sugeruje obecność dodatkowych czynników związanych z procesem epileptogenezy u pacjentów cierpiących na MS, do których należą: zaburzenia elektrolitowe, obecność reaktywnej gliozy czy wielkość plak demielinizacyjnych. Większość autorów podaje, że napady drgawkowe dotyczą głównie pacjentów z postacią mózgową MS i dostyc rzadko ujawniają się w postaci rdzeniowej. Stąd też nie jest zaskoczeniem fakt,

iż obecność zaburzeń funkcji poznawczych i emocjonalnych, jak również dysfazji czy dysleksji koreluje z postacią mózgową MS (Cendrowski, 1997).

ZAPIS EEG U PACJENTÓW Z ROZPOZNANYM MS I NAPADAMI PADACZKOWYMI

Zapisy czynności bioelektrycznej mózgu u pacjentów cierpiących z powodu MS i padaczki są bardzo zróżnicowane. Analizując dane 40 chorych, Ghezzi i wsp. (1990) stwierdzili prawidłowy wynik badania EEG u 14, zmiany napadowe u 11 – rozsiane u 9, ogniskowe u 2 – oraz aktywność fal wolnych theta/delta u 15 osób. Z kolei Drake i Macrae (1961) w wybranej populacji obejmującej 26 pacjentów uzyskali zapis w granicach normy u 9 chorych, zmiany ogniskowe pod postacią iglic, fal theta i delta u 5, uogólnione zwolnienie zapisu również u 5 oraz zmiany ogniskowe i uogólnione u ostatnich 7 osób. Analizując powyższe przykłady, można stwierdzić, iż w przebiegu MS u większości badanych pacjentów wynik zapisu EEG pozostaje prawidłowy, co nie zmienia faktu, iż u części z nich mogą pojawić się zmiany ogniskowe pod postacią fal theta, delta oraz iglic, jak również zwolnienie rytmu podstawowego zapisu oraz wyładowania padaczkowe uogólnione. Jednocześnie dosyć rzadko u pacjentów z MS opisywane są cechy zapisu EEG o charakterze zmian typu PLED (Awerbuch i Verma, 1987).

Chabolla i wsp. (1996) opisali przypadek mężczyzny z wieloletnim wywiadem MS i towarzyszącymi napadami padaczkowymi pod postacią napadów częściowych. W przeprowadzonym badaniu EEG zostały uwidocznione zmiany o typie PLED w obszarze prawej okolicy czołowej oraz okolicy czołowo-skroniowej i czołowej obustronnie odpowiednio w czasie pierwszego i drugiego epizodu drgawkowego. Jednakże po okresie 2 tygodni zmiany ustąpiły, a zapis EEG był opisywany jako prawidłowy.

BADANIA OBRAZOWE

W związku z wieloogniskowym charakterem zmian demielinizacyjnych w przebiegu MS pojawia się wiele trudności z identyfikacją patologicznych obszarów kory mózgu będących bezpośrednią przyczyną napadów padaczkowych. Należy również zaznaczyć, iż zmiany związane z uszkodzeniem istoty białej mózgu potwierdzone w badaniu histopatologicznym w większości przypadków nie mogą być uwidocznione w badaniach obrazowych, takich jak tomografia komputerowa (TK) czy MRI. W grupie badaczy analizujących nieprawidłowości w badaniu TK mózgu w przebiegu napadów padaczkowych uogólnionych byli między innymi Buttner i wsp. (1989), którzy w badaniu TK głowy przeprowadzonym u 2 pacjentów nie wykazali żadnych patologii. Następnie Engelsen i Grønning (1997) opisali zmiany w obszarze korowo-podkorowym u pacjenta z wtórnym uogólnionym stanem padaczkowym. Z kolei Thompson

i wsp. (1993) udowodnili niską wartość diagnostyczną TK w stosunku do badania MRI. Zmiany w obszarze korowo-podkorowym w badaniu tomograficznym głowy przeprowadzonym na grupie 3 pacjentów były niewidoczne i zostały zaobserwowane dopiero po wykonaniu badania MRI (Thompson *et al.*, 1993). Podobnie już wcześniej wspomniani Buttner i wsp. (1989) przedstawili 4 przypadki pacjentów, u których dopiero w badaniu MRI stwierdzono obecność specyficznych zmian w okolicy korowo-podkorowej mózgu. Zmiany te korespondowały z objawami napadowymi u 2 pacjentów z rozpoznanymi drgawkami częściowymi prostymi. U pozostałych 2 chorych z objawami drgawek uogólnionych podobnych nieprawidłowości nie wykryto (Buttner *et al.*, 1989).

W ciągu kolejnych kilkunastu lat pojawiło się szereg nowych publikacji dotyczących badań nad korelacją zmian epileptogennych w badaniu MRI w powiązaniu z napadami padaczkowymi. Wśród autorów publikacji byli Gambardella i wsp. (2003), którzy w grupie 5 pacjentów z napadami częściowymi złożonymi uwidocznili charakterystyczne zmiany w obrębie kory mózgu. Z kolei Ghezzi i wsp. (1990) zaobserwowali zajęcie obszarów korowo-podkorowych u 3 spośród 12 chorych z padaczką i MS. W przeprowadzonym nieco później badaniu obejmującym 13 pacjentów z MS i napadami drgawkowymi w porównaniu z grupą kontrolną zawierającą chorych z MS tej samej płci, lecz bez napadów Truyen i wsp. (1996) stwierdzili znacznie częstsze występowanie zmian korowo-podkorowych u pacjentów z już rozpoznaną padaczką w porównaniu z grupą chorych cierpiących na MS, ale bez wywiadu napadowego. Bardzo ciekawa okazała się również praca Sokica i wsp. (2001), którzy w badaniu obejmującym 20 pacjentów z MS i padaczką zmiany korowo-podkorowe oraz ogniska atrofii kory mózgu wykazali w MRI jedynie u 50% chorych.

LECZENIE

Z informacji zawartych w literaturze wynika, iż wszystkie dostępne leki przeciwpadaczkowe miały szerokie zastosowanie w leczeniu napadów u pacjentów z MS. Jednakże istnieje grupa leków zarejestrowanych w terapii MS, które w nielicznych przypadkach mogą nieznacznie obniżyć próg drgawkowy i w ten sposób wywoływać lub nasilić epizody napadów padaczkowych. Są to 4-aminopirydyna i baklofen stosowane w leczeniu objawowym MS. Obserwacje pacjentów, u których włączono leczenie baklofenem w wysokich dawkach, sugerują, iż lek ten w znaczący sposób podwyższa ryzyko wystąpienia napadów. Równocześnie nagle zmniejszenie dawki baklofenu może przyczynić się do wystąpienia ostrego zespołu odstawiennego, charakteryzującego się wystąpieniem epizodów napadów padaczkowych, halucynacji, majaczenia oraz gorączki. Według niektórych źródeł leki immunomodulujące zarejestrowane w terapii I linii MS (interferon beta) w rzadkich przypadkach mogą być również czynnikiem inicjującym napady

drgawkowe (Jacobs *et al.*, 1996). Jednakże są to dane pochodzące z jednego badania klinicznego, które potwierdziło wystąpienie napadów drgawkowych u 4 pacjentów w porównaniu z grupą przyjmującą placebo. Inni autorzy nie zaobserwowali istotnego wpływu interferonów na wystąpienie drgawek, co potwierdza badanie przeprowadzone na grupie 270 pacjentów, z czego 223 osoby przyjmowały interferon beta – Striano i wsp. (2003) nie odnotowali żadnego przypadku padaczki w trakcie leczenia immunomodulującego MS.

Bardzo ważny wydaje się także podział pacjentów na tych, u których wystąpiły pojedyncze napady padaczkowe w czasie rzutu MS, oraz na grupę chorych z nawracającymi napadami, pojawiającymi się niezależnie od stanu neurologicznego pacjenta. Spatt i wsp. (1994) opisali przypadki 2 chorych, u których w czasie rzutu MS doszło do kilku epizodów drgawkowych przechodzących w stan padaczkowy. W leczeniu zastosowano leki przeciwpadaczkowe, których działanie nie przyniosło poprawy, natomiast po włączeniu leczenia przeciwzapalnego efekt terapeutyczny był zadawalający – doszło do ustąpienia objawów napadowych. Powyższy przypadek pozwala wysnuć wniosek, iż napady padaczkowe związane z rzutem MS mają charakter łagodny, a nawet samoograniczający się, w związku z czym zasadniczo nie wymagają leczenia przeciwpadaczkowego w porównaniu z drgawkami nawrotowymi, które pojawiają się niezależnie od rzutu choroby i muszą być leczone w sposób bardziej agresywny (Spatt *et al.*, 1994, 1995).

Istnieje także grupa leków przeciwpadaczkowych, które mogą być źle tolerowane przez pacjentów z MS w związku z nasileniem lub wręcz wystąpieniem dodatkowych zaburzeń funkcji neurologicznych. Ramsaransing i wsp. (2000) opisali 5 chorych, u których po zastosowaniu karbamazepiny z powodu neuralgii nerwu trójdzielnego i oczopląsu doszło do znacznego osłabienia siły mięśniowej oraz zaburzeń w oddawaniu moczu. Ponadto obserwacje dotyczące zastosowania gabapentyny w leczeniu dolegliwości bólowych wskazują na dosyć częstą koincydencję objawów imitujących rzut MS, takich jak zespół mózdkowy czy piramidowy, oraz nieswoistych działań niepożądanych leków przeciwpadaczkowych, do których należą: zmęczenie, zawroty głowy czy zaburzenia funkcji poznawczych (Ramsaransing *et al.*, 2000).

Najnowsze badania dowodzą, iż inne leki działające poprzez blokadę kanałów sodowych (m.in. lamotrygina, fenytoina) mają potencjalny udział w neuroprotekcji poprzez zahamowanie aksonalnej degeneracji będącej główną przyczyną ubytku funkcji neurologicznych w MS. Lamotrygina poprzez blokadę napływu jonów Na do wnętrza komórki nerwowej uniemożliwia również aktywny dokomórkowy transport jonów Ca, które poprzez aktywację syntazy tlenu azotu (NO) mają zasadniczy udział w neurodegeneracji. Ponadto lamotrygina zapobiega uszkodzeniom istoty białej w procesie niedotlenienia mózgu (Yang *et al.*, 2015). Wprowadźcie próbę

zastosowania lamotryginy u pacjentów z wtórnie postępującym MS zakończyła się brakiem ewidentnej poprawy klinicznej (Kapoor *et al.*, 2010), jednak wykazano, że może ona redukować poziomy neurofilamentu w płynie mózgowo-rdzeniowym u chorych (Gnanapavan *et al.*, 2013), co daje nadzieję na potencjalne działanie ochronne i zachęca do dalszych badań klinicznych.

Z kolei fenytoinę zastosowano jako lek neuroprotektyny w leczeniu zapalenia nerwu wzrokowego w przebiegu MS. W sześciomiesięcznym randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym drugiej fazy, przeprowadzonym w Wielkiej Brytanii na grupie 81 pacjentów, z czego 39 chorych przyjmowało fenytoinę, natomiast 42 placebo, uzyskano znaczne zwiększenie grubości włókien nerwu wzrokowego w obrazie TK dna oka u pacjentów przyjmujących lek w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Wyniki te wiązane są z mechanizmem działania fenytoiny, która poprzez blokadę kanałów sodowych również przeciwdziała uszkodzeniom struktury aksonu (Raftopoulos *et al.*, 2016).

Interesujące są też doniesienia leczenia operacyjnego u chorych z padaczką lekooporną współistniejącą z MS. Resekcja przyśrodkowej części płata skroniowego okazała się skuteczną metodą w redukcji napadów padaczkowych, ale decyzje co do takiego postępowania muszą wynikać ze szczegółowej diagnostyki przedoperacyjnej (Smith i Elisevich, 1998).

PODSUMOWANIE

Stwardnienie rozsiane jest niewątpliwie schorzeniem, którego przebiegu nie jesteśmy w stanie do końca przewidzieć. Jednocześnie koincydencja napadów padaczkowych oraz objawów klinicznych choroby niejednokrotnie stwarza lekarzom klinicyzom trudności zarówno diagnostyczne, jak i lecznicze. Ponieważ znaczna część zmian demielinizacyjnych pojawiających się w obrębie istoty białej oraz szarej mózgu u pacjentów z MS może wywołać napady padaczkowe, musimy wiedzieć, jak należy postępować w przypadku chorych cierpiących na te schorzenia.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo

- Awerbuch GI, Verma NP: Periodic lateralized epileptiform discharges in a patient with definite multiple sclerosis. *Clin Electroencephalogr* 1987; 18: 38–40.
- Bolay H, Ay H, Saygi S *et al.*: Late onset absence seizures in multiple sclerosis: a case report. *Clin Electroencephalogr* 1995; 26: 124–130.
- Bronisch FH, Rauch HJ: Zur Pathogenese der epileptischen Anfälle bei Multipler Sklerose. *Dtsch Z Nervenheilkd* 1947; 158: 322–343.

- Buttner T, Hornig CR, Dorndorf W: Multiple Sklerose und Epilepsie. Eine Analyse von 14 Krankengeschichten. *Nervenarzt* 1989; 60: 262–267.
- Cendrowski W: Padaczka. In: Cendrowski W: *Neuroepidemiologia kliniczna*. Volumed Publications, Wrocław 1997: 363–364.
- Cendrowski W, Majkowski J: Epilepsy and multiple sclerosis. *J Neuro Sci* 1972; 17: 389–398.
- Chabolla DR, Moore JL, Westmoreland BF: Periodic lateralized epileptiform discharges in multiple sclerosis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996; 98: 5–8.
- Drake WE Jr, Macrae D: Epilepsy in multiple sclerosis. *Neurology* 1961; 11: 810–816.
- Engelsen BA, Grønning M: Epileptic seizures in patients with multiple sclerosis. Is the prognosis of epilepsy underestimated? *Seizure* 1997; 6: 377–382.
- Gambardella A, Valentino P, Labate A *et al.*: Temporal lobe epilepsy as a unique manifestation of multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 2003; 30: 228–232.
- Ghezzi A, Montanini R, Basso PF *et al.*: Epilepsy in multiple sclerosis. *Eur Neurol* 1990; 30: 218–223.
- Gnanapavan S, Grant D, Morant S *et al.*: Biomarker report from the phase II lamotrigine trial in secondary progressive MS – neurofilament as a surrogate of disease progression. *PLoS One* 2013; 8: e70019.
- Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA *et al.*: Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol* 1996; 39: 285–294.
- Kapoor R, Furby J, Hayton T *et al.*: Lamotrigine for neuroprotection in secondary progressive multiple sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet Neurol* 2010; 9: 681–688.
- Kinnunen E, Wikström J: Prevalence and prognosis of epilepsy in patients with multiple sclerosis. *Epilepsia* 1986; 27: 729–733.
- Leube W: Ueber multiple inselförmige Sklerose des Gehirns und Rückenmarks. Nach Beobachtungen aus der Erlanger medicinischen Klinik. *Dtsch Arch Klin Med* 1871; 8: 1–29.
- Matthews WB: Tonic seizures in disseminated sclerosis. *Brain* 1958; 81: 193–206.
- Moreau T, Sochurkova D, Lemesle M *et al.*: Epilepsy in patients with multiple sclerosis: radiological-clinical correlations. *Epilepsia* 1998; 39: 893–896.
- Nowak S, Kołodziejska E, Błaszczyk B *et al.*: Napady padaczkowe w stwardnieniu rozsianym z oceną czynności bioelektrycznej mózgu. *Studia Medyczne Akademii Świętokrzyskiej* 2006; 3: 69–77.
- Popescu V, Klaver R, Voorn P *et al.*: What drives MRI-measured cortical atrophy in multiple sclerosis? *Mult Scler* 2015; 21: 1280–1290.
- Poser CM, Brinar VV: Epilepsy and multiple sclerosis. *Epilepsy Behav* 2003; 4: 6–12.
- Primavera A, Gianelli MV, Bandini F: Aphasic status epilepticus in multiple sclerosis. *Eur Neurol* 1996; 36: 374–377.
- Raftopoulos R, Hickman SJ, Toosy A *et al.*: Phenytoin for neuroprotection in patients with acute optic neuritis: a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2016; 15: 259–269.
- Ramsaransing G, Zwanikken C, De Keyser J *et al.*: Worsening of symptoms of multiple sclerosis associated with carbamazepine. *BMJ* 2000; 320: 1113.
- Smith BJ, Elisievich K: Surgical treatment of intractable epilepsy attributable to multiple sclerosis. *Neurology* 1998; 51: 606–608.
- Sokic DV, Stojavljevic N, Drulovic J *et al.*: Seizures in multiple sclerosis. *Epilepsia* 2001; 42: 72–79.
- Spatt J, Goldenberg G, Mamoli B: Simple dysphasic seizures as the sole manifestation of relapse in multiple sclerosis. *Epilepsia* 1994; 35: 1342–1345.
- Spatt J, Goldenberg G, Mamoli B: Epilepsia partialis continua in multiple sclerosis. *Lancet* 1995; 345: 658–659.
- Striano P, Orefice G, Brescia Morra V *et al.*: Epileptic seizures in multiple sclerosis: clinical and EEG correlations. *Neurol Sci* 2003; 24: 322–328.
- Thompson AJ, Kermod AG, Moseley IF *et al.*: Seizures due to multiple sclerosis: seven patients with MRI correlations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 1317–1320.
- Trouillas P, Courjon J: Epilepsy with multiple sclerosis. *Epilepsia* 1972; 13: 325–333.
- Truyen L, Barkhof F, Frequin ST *et al.*: Magnetic resonance imaging of epilepsy in multiple sclerosis: a case control study. Implications for treatment trials with 4-aminopyridine. *Mult Scler* 1996; 1: 213–217.
- Twomey JA, Espir MLE: Paroxysmal symptoms as the first manifestations of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1980; 43: 296–304.
- Yang C, Hao Z, Zhang L *et al.*: Sodium channel blockers for neuroprotection in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 10: CD010422.