

Kwalifikacja do leczenia neurochirurgicznego padaczki

Andrzej Rysz

Katedra i Klinika Neurochirurgii,
Warszawski Uniwersytet Medyczny,
Diagnostyka przedoperacyjna padaczki z pracownią wideo EEG

Adres do korespondencji:
dr n. med. Andrzej Rysz
Katedra i Klinika Neurochirurgii
Samodzielny Publiczny Centralny Szpital Kliniczny
ul. Banacha 1a
02-097 Warszawa

Neurologia po Dyplomie
2012; 7 (3): 36-40

„W nowoczesnej medycynie jest niewiele powszechnie akceptowanych metod leczenia i równie rzadko zalecanych jak leczenie chirurgiczne padaczki.”

Jerome Engel, były przewodniczący Międzynarodowej Ligi Padaczkowej (N Engl J Med 2001)

Wprowadzenie

Na podstawie badań epidemiologicznych ocenia się, że od 0,4 do 0,8% Europejczyków choruje na padaczkę.¹ Najprawdopodobniej w Polsce jest około 200 000-300 000 takich osób. Tylko u nieco ponad dwóch trzecich z nich udaje się uzyskać kontrolę napadów przy leczeniu farmakologicznym przez czas dłuży niż 5 lat. U pozostałych ok. 20-30% nie udaje się uzyskać pełnej kontroli napadów.² Należy oczekiwać, że 25-50% pacjentów, u których nie uzyskało się kontroli napadów, zwykle z zespołami padaczkowymi opornymi na leki, kwalifikuje się do leczenia operacyjnego padaczki.³ Niewiele zmieniło wprowadzanie nowych leków przeciwpadaczkowych,⁴ na przykład opracowanych w ostatnich 20 latach do leczenia napadów pierwotnie uogólnionych, które okazały się mniej skuteczne od kwasu walproinowego.⁵ Wieloletnia nieskuteczna farmakoterapia wywiera niekorzystny wpływ psychospołeczny wywołany przewlekłą chorobą, którego może nie zmienić nawet ustąpienie napadów po leczeniu neurochirurgicznym. Brak kontroli napadów upoważnia do rozpoznania oporności na leczenie i rozważenia możliwości leczenia operacyjnego padaczki, zwłaszcza w zespołach padaczkowych, w których najczęściej leki przeciwpadaczkowe są nieskuteczne.

Padaczka oporna na leczenie farmakologiczne, co dalej?

Ze względu na konieczność podejmowania decyzji terapeutycznych, m.in. w celu ustalenia wskazań do leczenia neurochirurgicznego padaczki,⁶ podejmowane były wielokrotnie próby zdefiniowania lekooporności.⁷ W 2010 roku Międzynarodowa Liga Padaczkowa zaproponowała definicję padaczki opornej oraz odpowiadającej na leczenie, uwzględniając przebieg choroby (tab. 1).⁸

Wiadomo od dawna, że istota oporności na leczenie farmakologiczne sprowadza się do braku kontroli napadów mimo odpowiedniego leczenia farmakologicznego przez co najmniej kilka lat od rozpoznania padaczki. Powyższą definicję warto byłoby uzupełnić o skuteczne leczenie padaczki z kontrolą napadów, ale za cenę istotnego obniżenia jakości życia w związku z objawami polekowymi.⁹ Warto dodać, że w wielu zespołach padaczkowych z napadami ogniskowymi

TABELA 1. PRZEBIEG LECZENIA ZACHOWACZEGO PADACZKI

Padaczka bez zdefiniowanego wyniku leczenia farmakologicznego

Zbyt krótka obserwacja do zdefiniowania postaci padaczki

Padaczka odpowiadająca na farmakoterapię

Bez napadów przez okres trzy razy dłuższy od najdłuższej przerwy przed leczeniem, ale nie krócej niż 12 miesięcy

Padaczka oporna na leczenie farmakologiczne

Niemożność uzyskania kontroli napadów przy próbach leczenia dwoma odpowiednimi i dobrze tolerowanymi lekami w mono- lub biterapii

(częściowymi) początkowa dobra odpowiedź na farmakoterapię w dzieciństwie i okresie dorastania niekoniecznie będzie utrzymywała się w wieku dorosłym.¹⁰

Ważną przyczyną braku kontroli napadów są widoczne w badaniach neuroobrazowych zmiany strukturalne prowadzące do powstania obszaru padaczkorodnego z ogniskiem padaczkowym (rycina). W ocenie statystycznej w grupie pacjentów z napadami ogniskowymi (częściowymi) oporność na leczenie może występować częściej niż u połowy dorosłych chorych ze zmianami strukturalnymi i u prawie 40% w grupie bez jakichkolwiek zmian w badaniach obrazujących mózgowie.¹¹ Zmiana strukturalna widoczna w badaniu rezonansu magnetycznego mózgowia nie zawsze ma bezpośredni związek z ogniskiem padaczkowym.¹²

Innym czynnikiem wpływającym na rozwój oporności na leczenie przeciwpadaczkowe jest hipotetyczny tzw. gen lekooporności, którego aktywność prowadzi do nadmiernej produkcji białek utrudniających penetrację leków przez barierę krew-mózg.¹³ W miejscu kontaktu astrocytów z naczyniami w obszarze padaczkorodnym występuje więcej białek, takich jak P-glikoproteiny, które utrudniają dotarcie leków do neuronów odpowiedzialnych za wystąpienie napadów.¹⁴

Na skutek braku pełnej kontroli napadów następuje stygmatyzacja, wzrasta zagrożenie nagłym niespodziewanym zgonem związanym z padaczką (sudden unexpected death in epilepsy, SUDEP). W gronie kandydatów do leczenia neurochirurgicznego SUDEP występuje u 1 na 150 osób w ciągu roku.¹⁵ Oporność na leczenie oznacza też większe ryzyko samobójstw i zgonów wywołanych urazami lub utonięciem.¹⁶ Utrzymujące się napady pogarszają na tyle jakość życia, że w przypadku klinicznej poprawy pacjenci nie oceniają zmniejszenia częstości napadów jako skuteczne leczenie. Tylko całkowite ustąpienie napadów ma znaczenie dla poprawy psychospołecznego i ekonomicznego funkcjonowania.¹⁷ Nieskuteczna farmakoterapia dotyczy przede wszystkim padaczki ogniskowej.¹⁸ Pacjenci o takim przebiegu leczenia choroby stają się potencjalnymi kandydatami do diagnostyki przedoperacyjnej, ale nie wszyscy z nich mogą być leczeni operacyjnie.¹⁹ W każdym przypadku należy potwierdzić rozpoznanie padaczki źle kontrolowanej farmakoterapią.^{4,20}

Do ośrodków prowadzących diagnostykę przedoperacyjną padaczki często kierowani są pacjenci z rzekomą opornością na leczenie (tab. 2).²¹ Nierzadko rzekoma lekooporność

TABELA 2. PRZYCZYNY ZŁEJ KONTROLI NAPADÓW NIEZWIĄZANE Z LEKOOPORNOŚCIĄ

- Niestosowanie zalecanego leczenia farmakologicznego
- Nieodpowiednia dawka leku
- Niewłaściwy wybór leku
- Interakcje leków (złe zestawienie)
- Obecność czynników wywołujących (np. pozbawienie snu)
- Napady rzekomopadaczkowe i zaburzenia psychotyczne
- Nierozpoznane postępujące choroby neurologiczne (metaboliczne, uwarunkowane genetycznie, neurodegeneracyjne)

Na podstawie:²¹

związana jest z nieprawidłowym rozpoznaniem postaci napadów, nieodpowiednią farmakoterapią, zbyt małymi lub za dużymi dawkami leków. Zdarza się, że część pacjentów nie stosuje zalecanej terapii.²² Niemniej w przypadku potwierdzonej oporności na farmakoterapię występowanie niezbyt częstych napadów (nawet bez utraty przytomności) jest wskazaniem do leczenia operacyjnego. Dotyczy to zwykle osób ze zmianami strukturalnymi w obszarze padaczkorodnym. Leczenie neurochirurgiczne w wybranych zespołach padaczkowych opisanych poniżej może całkowicie wyeliminować napady padaczkowe, niestety jest nadal zbyt rzadko proponowane nawet w bogatych krajach.²³

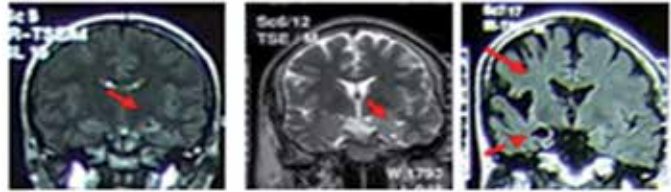
Identyfikacja pacjentów kwalifikujących się do leczenia operacyjnego

Lekarze opiekujący się chorymi na padaczkę niewiele wiedzą o skuteczności chirurgicznego leczenia pewnych zespołów padaczkowych opornych na leczenie farmakologiczne padaczki.²⁴ Uważają, że zabieg operacyjny jest leczeniem ostatniego wyboru.²⁵ Leczenie operacyjne niekiedy jest nie ostatnią, ale kolejną i często wczesną metodą leczenia w zespołach padaczkowych możliwych do wyleczenia tylko chirurgicznie.²⁶

Przy planowaniu ewentualnego leczenia operacyjnego padaczki należy identyfikować pacjentów z zespołami

Zmiany w skroni

Stwardnienie hipokampa (hippocampal sclerosis [HS])
 Łagodne guzy, np. ganglioglioma
 Rozległa wielopłatowa dysplazja oraz podwójna patologia w skroni:
 FCD typ IIA i stwardnienie hipokampa

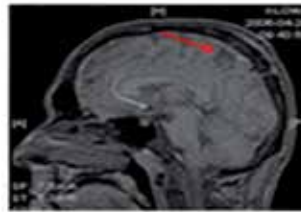


Stwardnienie hipokampa Ganglioglioma FCD IIA i HS

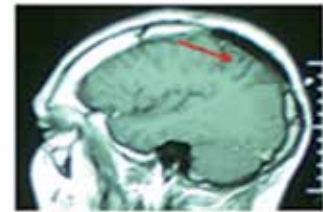
Dysplazja korowa

Ogniskowa, np. FCD (focal cortical dysplasia) typ IIB wg Taylora

Zmiany pourazowe



FCD IIB



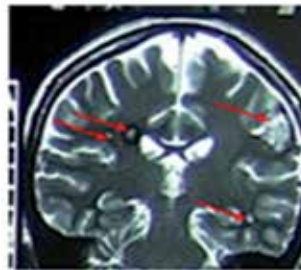
Zmiany po krwaku

Wielogniskowa epileptogeneza

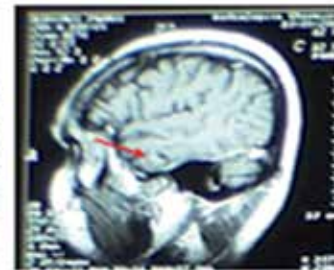
Np. mnogie naczyniaki jamiste

Zmiany progresywne

Np. guzy



4 naczyniaki jamiste



Astrocytoma GII/GIII

RYCINA. Zmiany strukturalne mogące wpływać na epileptogenezę i lekooporność.

padaczkowymi o potwierdzonych złych wynikach leczenia zachowawczego z oczekiwanym dobrym wynikiem operacji. Niekiedy całkowite ustąpienie napadów możliwe jest aż u 80% operowanych. Dodatkowym czynnikiem sprzyjającym podjęciu decyzji o leczeniu operacyjnym jest niewielka szansa powikłań związanych z leczeniem.²⁷ Istotny jest też wybór zespołu padaczkowego niewymagającego skomplikowanej inwazyjnej diagnostyki przedoperacyjnej.

Na podstawie wieloletniego doświadczenia w leczeniu padaczki zdefiniowano zespoły padaczkowe, które mogą być leczone operacyjnie ze zdecydowanie lepszym wynikiem w porównaniu z innymi metodami leczenia.²⁸ Zespoły te charakteryzują się:

- dobrze poznaną patofizjologią,
- niemożnością uzyskania pełnej kontroli napadów za pomocą leczenia farmakologicznego,
- brakiem konieczności wykonywania inwazyjnej diagnostyki, ponieważ standardowe badania wideo EEG i neuroobrazowanie pozwalają zdiagnozować ognisko padaczkowe,
- dużym prawdopodobieństwem ustąpienia przynajmniej ciężkich napadów po leczeniu chirurgicznym.

Zespoły padaczkowe skutecznie leczone wyłącznie operacyjnie resekcją obszaru padaczkorodnego

PADACZKA PRZYŚRODKOWEJ CZĘŚCI PŁATA SKRONIOWEGO

W tego typu padaczce (mesial temporal lobe epilepsy, MTLE) napady padaczkowe mają początek w przyśrodkowej części płata skroniowego – w okolicy struktur hipokampa. Stwardnienie hipokampa może być jedyną zmianą patologiczną widoczną w obrazach rezonansu magnetycznego w tym zespole padaczkowym. Brak zmian strukturalnych w tej okolicy nie wyklucza rozpoznania, decyduje rozpoznanie zespołu elektroklinicznego, czyli semiologii napadów w korelacji ze zmianami w EEG (tab. 3).²⁸

PADACZKA BOCZNEJ CZĘŚCI SKRONI

Napady wychodzące z bocznej części skroni (lateral temporal lobe epilepsy, LTLE) są dużo rzadsze od napadów typu MTLE. Niekiedy pojawiają się trudności z ich różnicowaniem ze względu na ich szerzenie się do przyśrodkowej części skroni (tab. 4). LTLE występuje u nie więcej niż 10%

pacjentów z padaczką skroniową. Często występują zmiany strukturalne w płacie skroniowym. Ich obecność w obszarze epileptogenezy poprawia rokowanie, wyniki leczenia operacyjnego są wtedy bardzo dobre i porównywalne z padaczką przyśrodkowej części płata skroniowego.²⁹ Natomiast wyniki leczenia operacyjnego pacjentów bez zmiany strukturalnej, po usunięciu korowej strefy epileptogenezy są gorsze w porównaniu z padaczką skroniową typu MTLE.³⁰

Padaczka ogniskowa związana ze zmianami organicznymi

Uwidocznienie zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego w okolicy prawdopodobnego ogniska padaczkowego pozwala oczekiwać dobrego wyniku leczenia operacyjnego padaczki.³¹

Okolo 30% pacjentów operowanych z powodu padaczki ogniskowej ma zmiany strukturalne, które korelują z obszarem padaczkorodnym, np. łagodne guzy mózgu (ganglioglioma czy dysembrioplastyczny nowotwór neuroepitelialny [dysembryoplastic neuroepithelial tumor, DNET]), zaburzenia rozwojowe (dysplazje kory) lub malformacje naczyniowe, najczęściej naczyniak jamisty (rycina).

W grupie tej występują zawsze odporne na leczenie farmakologiczne objawowe zespoły padaczkowe i choroby, których głównym objawem są napady padaczkowe z rozległymi uszkodzeniami półkulowymi, niekiedy ze zmianami ograniczonymi do jednej półkuli, np.:

- zespół Rasmusena i uszkodzenia pozapalne,
- fakovatozy: zespół Sturge-Webera i stwardnienie guzowate,
- rozległe wady mózgu (np. pachygyria),
- hemimegalencefalia.

Przeciwwskazania do leczenia operacyjnego – kto i kiedy nie powinien być kwalifikowany do leczenia operacyjnego padaczki?

Przeciwwskazaniem do leczenia operacyjnego jest rzekoma lekooporność będąca konsekwencją niewłaściwego rozpoznania lub leczenia (tab. 2).

Opisano wiele zespołów padaczkowych o dobrym rokowaniu mimo wieloletniej obserwacji napadów padaczkowych. Najczęstszymi jej przyczynami są łagodne zespoły padaczkowe, mogące wykazywać rzekomą lekooporność przy nieodpowiednim leczeniu farmakologicznym. Przykładami mogą być padaczki okresu dziecięcego, łagodna padaczka rolandyczna,³² idiopatyczne (genetycznie uwarunkowane) padaczki ogniskowe z płata potylicznego³³ czy

TABELA 3. PADACZKA PRZYŚRODKOWEJ CZĘŚCI PŁATA SKRONIOWEGO

Etiologia

Drgawki gorączkowe
Urazy w pierwszych latach życia
Rodzinne występowanie padaczki

Dwufazowy przebieg choroby

Początek po połowie pierwszej dekady życia, niekiedy wieloletnia remisja

Napady

Częste, wielokrotnie izolowane aury z objawami wegetatywnymi, lękiem, niekiedy z wrażeniami węchowymi i smakowymi
Dalszy przebieg napadu pod postacią automatyzmów oralnych lub rąk po stronie ogniska, dystonii przeciwstronnej
Rzadko wtórne uogólnienie napadów

Między napadowe EEG

Ognisko fal ostrych, iglic w przedniej części skroni

MR mózgowia

Jednostronnie mniejszy lub inny hipokamp

Na podstawie:³⁹

TABELA 4. RÓŻNICOWANIE PADACZEK SKRONIOWYCH LTLE VS MTLE

Padaczka z bocznej części kory skroni (LTLE)

Aura

Stuchowa, proste i złożone omamy
Omamy i iluzje wzrokowe
Stan snopodobny, lęk, niepokój, deja vu
Zaburzenia mowy (półkula dominująca)

Przebieg napadu

Szybko szerzą się do przyśrodkowej części skroni (objawy jak w MTLE) lub płata czołowego
Mniej częste w porównaniu z MTLE
Aury epigastryczne, węchowe
Objawy przeciwstronnej dystonii
Automatyzmy rąk i oroalimenterne
Hiperwentylacja
Ponapadowy kaszel

Częściej w porównaniu z MTLE

Deja vu
Stan snopodobny, lęk, niepokój

łagodna padaczka z iglicami w okolicy skroniowo-centralnej.³⁴ Ta ostatnia jest uważana za łagodną postać padaczki skroniowej, ustępującą we wczesnym dzieciństwie. Trudności diagnostyczne w różnicowaniu tej postaci padaczki z potencjalnie lekoopornymi postaciami padaczki skroniowej składają wiele ośrodków do zaniechania jej leczenia operacyjnego w tym okresie życia.

Nierzadko u pacjentów z łagodnymi uogólnionymi uwarunkowanymi genetycznie zespołami padaczkowymi oraz początkiem w dzieciństwie i okresie dojrzewania błędnie

TABELA 5. KWALIFIKACJA DO RESEKCJI OGNISKA PADACZKOWEGO

Pacjenci z napadami ogniskowymi z uogólnieniem lub bez niego
 Z IQ nie mniejszym niż 70* (niski IQ sugeruje dysfunkcję mózgu)
 W wieku poniżej 55 lat**

* Obecnie kryteria mniej rygorystycznie przestrzegane, wiadomo o wpływie zmiany strukturalnej na występowanie ciężkiej postaci padaczki i niskie IQ.

** Obecnie mniej rygorystyczne podejście, wyniki u osób starszych są jedynie nieco gorsze.
 Na podstawie:⁴⁰

rozpoznaje się padaczkę ogniskową. Podawanie leków o wąskim zakresie terapeutycznym, takich jak karbamazepina i jej pochodne, z reguły nasila napady w młodzieńczej padaczce mioklonicznej, młodzieńczej padaczce z napadami nieświadomości oraz dziecięcej padaczce nieświadomości.

Innym czynnikiem utrudniającym decyzję o operacji padaczki jest padaczka pozaskroniowa bez zmian strukturalnych. Ostatnio wykazano, że po zlokalizowaniu ogniska padaczkowego na podstawie semiologii napadów i elektroencefalograficznych zmian w czasie napadu, przy zgodności z badaniami PET/CT mózgu, wyniki leczenia mogą być porównywalne z wynikami u pacjentów, u których uwidoczniono w rezonansie magnetycznym subtelne zmiany strukturalne.³⁵ Nadal nie kwalifikują się do resekcji obszaru padaczkorodnego chorzy na padaczkę wieloogniskową z obustronnymi rozlanymi uszkodzeniami w obrębie mózgowia. Należy ostrożnie podejmować decyzje o leczeniu operacyjnym w padaczce skroniowej w przypadku obecności czynników mogących świadczyć o rozlanym uszkodzeniu mózgowia. Dobrym wykładnikiem może być niski iloraz inteligencji (tab. 5).³⁶

Pacjenci z zaburzeniami psychotycznymi lub z psychospołecznymi zaburzeniami funkcjonowania, związanymi z długotrwałą przewlekłą padaczką rzadko uzyskują poprawę jakości życia, nawet po ustąpieniu napadów padaczkowych.³⁷

Opóźnienie rozwoju umysłowego nie może być przeciwwskazaniem do operacji resekcyjnych lub kalozotomii przedniej, w przeciwieństwie do przewlekłych, utrwalonych zaburzeń psychotycznych. Natomiast obserwowane bezpośrednio po napadzie zaburzenia psychotyczne nie są uważane za przeciwwskazanie.³⁸

Wykluczenie z zabiegu neurochirurgicznego nie zawsze jest ostateczne. Dynamika przebiegu niektórych padaczek, rozwój badań wideo EEG i wprowadzenie magnetoencefalografii (MEG) oraz poprawa jakości neuroobrazowania strukturalnego i czynnościowego, a także nowe możliwości techniki operacyjnej, pozwalają przypuszczać, że ponowna ocena wskazań do leczenia zabiegowego jest zawsze możliwa.

Podsumowanie

Okolo 10% pacjentów z przewlekłą, bezskutecznie kontrolowaną farmakologicznie padaczką mogłoby być kandydatami do leczenia chirurgicznego. Stały wzrost zainteresowania leczeniem operacyjnym padaczki wynika z poprawy diagnostyki i poznania zespołów padaczkowych, które może wyliczyć jedynie metodami operacyjnymi.

Do diagnostyki przedoperacyjnej kwalifikowani są pacjenci z padaczką ogniskową najczęściej z przysrodkowej lub bocznej części płata skroniowego. Ponadto zmiany strukturalne, takie jak łagodne guzy mózgu lub anomalie naczyniowe w padaczce ogniskowej, są wskazaniem do rozpoczęcia diagnostyki. Wyniki operacji są najlepsze przy zgodności wyników badań wideo EEG i badań obrazujących lokalizujących ognisko padaczkowe, po usunięciu całego obszaru padaczkorodnego kory mózgowej.

PIŚMIENNICTWO

- Sander JW, Shorvon S D. Epidemiology of the epilepsies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61:433-443.
- Anngers J F, Hauser WA, Elveback LR. Remission of seizures and relapse in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1979; 31; 802-805.
- Engel J Jr. Etiology as a risk factor for medically refractory epilepsy: a case for early surgical intervention. *Neurology* 1998; 51:1243-1244.
- Kwan P, Brodie M J. Early identification of refractory Epilepsy. *N Engl J Med* 2000; 342: 314-315.
- Perucca E. 10th Eilat Conference on new antiepileptic drugs. 2010; p. 25-29. Abstract 30.
- Halasz P. Discussion. *Acta Neurol Scand* 1994; 152: 184-192.
- Bourgeois B. General concepts of medical intractability. *Luders H.O. Epilepsy surgery New York, Reven Press* 1991; p. 77-81.
- Kwan P, Arizmanogglou A, Berg A T, et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Forces of ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010; 51 (9): 1922.
- Blume WT. Drug-resistant epilepsy. In: *Epilepsy*. Engel J, Pedley TA (red.). Lipincott, Williams&Wilkins, 2008; 1365-70.
- Berg AT, Langfitt J, Shinnar S, et al. How long does it take for partial epilepsy to become intractable? *Neurology* 2003; 60: 186-190.
- Gilioli I, Vignoli A, Visani E, et al. Focal epilepsies in adult patients attending two epilepsy centers: Classification of drug-resistance, assessment of risk factors, and usefulness of "new" antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2012; 53: 733-704.
- Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology 2005-2009. *Epilepsia*, 2010,51(4):676-685
- Potschka H, Loscher W. In vivo evidence for P-glycoprotein-mediated transport of phenytoin at the blood-brain barrier of rats. *Epilepsia* 2001; 42: 1231-1240.
- Sanjay M. Mechanisms of drug resistance. In: *Epilepsy. A comprehensive textbook*. Engel J, Pedley TA (red.). Lipincott, Williams & Wilkins 2008; p. 1279.
- So EL, Bainbridge J, Buchhalter FR, et al. Report of the American Epilepsy Society and the Epilepsy Foundation Joint Task Force on Sudden Unexplained Death in Epilepsy. *Epilepsia* 2009; 50; 917-920.
- Nashef L, Sander JW, Schorvon SD. Mortality in epilepsy. In: *Pedley, Meldrum. red. Recent advances in epilepsy. 6th edition*. Edinburgh, Churchill Livingstone 1995.
- Pfafflin M, May T, Stefan H, et al. Epilepsiebedingte Beeinträchtigungen im taglichen Leben und in der Erwerbstätigkeit: Querichnittstudie an Patienten niedergelassener Ärzte. *Neural Rehabil* 2000; 6: 140-8.
- Kwan P, Sander W J. The natural history of epilepsy: an epidemiological view. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75: 137-81.

Ciąg dalszy piśmiennictwa na str. 15