

# Stwardnienie rozsiane i napady padaczkowe

Hélène Catenox,<sup>1,2,3</sup> Romain Marignier,<sup>2,3,4</sup> Cecile Ritleng,<sup>4,5</sup> Marion Dufour,<sup>4,5</sup> François Mauguière,<sup>1,2,3</sup> Christian Confavreux,<sup>2,3,4,5</sup> Sandra Vukusic<sup>2,3,4,5</sup>

<sup>1</sup> Service de Neurologie Fonctionnelle et d'Epileptologie, Hôpital Neurologique Pierre Wertheimer, Hospices Civils de Lyon, Bron, Francja

<sup>2</sup> Université de Lyon, Lyon, Francja

<sup>3</sup> Institut Fédératif des Neurosciences de Lyon, Lyon, Francja

<sup>4</sup> Service de Neurologie A, European Database for Multiple Sclerosis (EDMUS) Coordinating Center

<sup>5</sup> INSERM U 842, Hôpital Neurologique Pierre Wertheimer, Hospices Civils de Lyon, Bron, Francja

Adres do korespondencji:  
Dr Hélène Catenox  
Service de Neurologie Fonctionnelle et d'Epileptologie, Hôpital Neurologique Pierre Wertheimer, 59 boulevard Pinel, 69677 Bron cedex, France

email: helene.catenox@chu-lyon.fr

Multiple Sclerosis Journal 2011  
17(1) 96-102

Neurologia po Dyplomie  
2011; 6 (4): 9-16

**SŁOWA KLUCZOWE:** niesprawność, padaczka, stwardnienie rozsiane, drgawki, stan padaczkowy, leczenie

**ZAŁOŻENIA:** Związek między padaczką a stwardnieniem rozsianym (SM) nie jest zbiegiem okoliczności.

**CEL PRACY:** Porównanie chorych na stwardnienie rozsiane z napadami padaczkowymi i bez napadów.

**METODY:** Z 5041 chorych ze stwardnieniem rozsianym wyodrębniono 102 pacjentów (2%) z napadami drgawkowymi. U 67 z nich nie znaleziono przyczyny napadów innej niż stwardnienie rozsiane.

**WYNIKI:** Mediana wieku wystąpienia pierwszego napadu padaczkowego u tych 67 chorych wynosiła 33 lata. Napad drgawkowy był pierwszym objawem stwardnienia rozsianego u siedmiu chorych. Łącznie u 62 (92,5%) pacjentów obserwowano tylko jeden lub kilka napadów drgawek, a u 18 (27%) przynajmniej raz wystąpił stan padaczkowy, w dwóch przypadkach zakończony zgonem. W porównaniu z pacjentami ze stwardnieniem rozsianym bez napadów padaczkowych nie zaobserwowano różnic pod względem płci, przebiegu choroby oraz czasu od jej wystąpienia do przejścia w fazę postępującą. Natomiast mediana wieku w chwili zachorowania była mniejsza (25 vs 30 lat,  $p < 0,0001$ ), ponadto stwierdzono związek między krótszym czasem od zachorowania do wystąpienia nieodwracalnej niesprawności.

**PODSUMOWANIE:** Badanie potwierdza zwiększone ryzyko wystąpienia napadów drgawkowych u chorych na stwardnienie rozsiane. Podkreśla także, że napad padaczkowy może być pierwszym objawem stwardnienia rozsianego, a także zwraca uwagę na częstotliwość i niebezpieczeństwo związane ze stanem padaczkowym.

## Wprowadzenie

Stwardnienie rozsiane jest najczęstszą przewlekłą zapalną chorobą ośrodkowego układu nerwowego u dorosłych. Częstość występowania napadów padaczkowych u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym jest przedmiotem dyskusji od wielu lat. Uważa się, że napady drgawkowe występują częściej u chorych z SM (0,5 do 8%)<sup>1</sup> niż w populacji ogólnej (0,27 do 1,76% w ostatnim

opracowaniu).<sup>2</sup> Patofizjologia napadów drgawkowych w stwardnieniu rozsianym pozostaje nieustalona. W badaniach neuropatologicznych i neuroobrazowych<sup>6,7,8</sup> podkreśla się znaczenie korowych ognisk zapalnych<sup>3</sup> oraz nieprawidłowego przewodzenia we włóknach zmielinizowanych.<sup>4,5</sup>

Niektórzy badacze sugerują, że pojawienie się napadów drgawkowych może być związane z ciężkością SM.<sup>9</sup> Jednak biorąc pod uwagę rzadkie występowanie napadów padaczkowych w przebiegu stwardnienia rozsianego oraz niewielką liczbę chorych we wcześniejszych badaniach, trudno jest ocenić, czy pewne cechy kliniczne stwardnienia rozsianego są powiązane z występowaniem napadów drgawkowych.

W niniejszej pracy, mającej na celu analizę cech klinicznych napadów padaczkowych występujących u chorych na SM, wykorzystano dane pochodzące z Lyon Multiple Sclerosis Cohort, bazy danych unikalnej pod względem wielkości i ilości zawartych informacji.

## Materiał i metody

### PACJENCI

Dane na temat pacjentów uzyskano z Lyon Multiple Sclerosis Cohort, rejestru założonego w Klinice Neurologicznej w Lyonie w roku 1976. Klinika Neurologiczna w Lyonie jest ośrodkiem referencyjnym dla weryfikacji rozpoznania, leczenia i dalszej obserwacji chorych na stwardnienie rozsiane z miasta Lyon i regionu Rodan-Alpy.<sup>10</sup> Lyon zlokalizowany jest w departamencie administracyjnym Rodan, zamieszkałym przez 1 670 000 mieszkańców (dane z 2006 r.) i będącym jednym z ośmiu wchodzących w skład regionu Rodan-Alpy, którego ludność liczy 6 005 000 mieszkańców (dane z 2006 r.). Populacja regionu jest w większości rasy białej i można ją uznać za stabilną do roku 2006. Rejestr obejmuje wszystkich chorych z rozpoznaniem stwardnienia rozsianego, badanych w klinice przynajmniej raz. Baza danych została skomputeryzowana w roku 1976 i włączona do European Database for Multiple Sclerosis (EDMUS) w roku 1990.<sup>11</sup>

Indywidualne opisy przypadków zawierają dane osobowe i demograficzne, wywiad chorobowy, kluczowe informacje dotyczące przebiegu choroby (rzuty, początek fazy postępującej, daty osiągnięcia kolejnych etapów niesprawności), wyniki badań biochemicznych, elektrofizjologicznych oraz neuroobrazowych, a także stosowane leczenie. Dane z wywiadu są wprowadzane retrospektywnie podczas pierwszej wizyty chorego w klinice. Następnie w trakcie kolejnych wizyt, zazwyczaj raz w roku, są one prowadzone w sposób prospektywny. Nowe dane są automatycznie sprawdzane pod względem zgodności z wcześniejszymi. Poufność i bezpieczeństwo danych są chronione zgodnie z zaleceniami Francuskiego Komitetu Narodowego „Informatique et Libertés”. Wszyscy pacjenci podpisują formularz świadomej zgody na przechowywanie swoich danych w rejestrze.

### DEFINICJA CHOROBY I GROMADZENIE DANYCH

Rozpoznanie stwardnienia rozsianego było ustalane zgodnie z kryteriami Posera.<sup>12</sup> Przebieg choroby klasyfikowano jako rzutowo-remisyjny, wtórnie postępujący oraz pierwotnie postępujący, według obowiązującej klasyfikacji.<sup>11,13</sup> Rzut SM definiowany był jako wystąpienie, nawrót lub nasilenie istniejących objawów neurologicznych trwające powyżej 24 godzin i zazwyczaj kończące się częściową lub całkowitą remisją.<sup>11,13</sup> Na każdej wizycie oceniano stopień niesprawności za pomocą skali niesprawności Kurtzkego (Kurtzke disability status scale, DSS) w celu oceny zaawansowania choroby.<sup>14</sup> Szczególną uwagę zwracano na trzy wartości punktowe, które łatwo było określić, nawet w ocenie retrospektywnej. Wynik 4 punkty we wspomnianej skali odzwierciedla ograniczenie zdolności do poruszania się bez pomocy czy odpoczynku na dystansie większym niż 500 m. Wynik 6 punktów oznacza zdolność do poruszania się z pomocą jednostronnych przyrządów pomocniczych na dystansie do 100 metrów bez odpoczynku. Wynik 7 punktów odpowiada zdolności do poruszania się na dystansie nie dłuższym niż 10 metrów bez odpoczynku z podparciem o ścianę lub meble. Niesprawność definiowano jako nieodwracalną, gdy uzyskany wynik w powyższej skali utrzymywał się przez co najmniej 6 miesięcy, nie brano pod uwagę przemijających zaostrzeń związanych z wystąpieniem rzutu choroby. Nieodwracalną niesprawność oceniano dla każdego pacjenta zawsze, gdy było to konieczne.

Napady padaczkowe są rejestrowane w bazie EDMUS jako objaw SM. Pozwoliło to na automatyczne wyodrębnienie tej grupy pacjentów spośród wszystkich włączonych do bazy oraz potwierdzenie występowania napadów drgawkowych i określenia ich charakteru. Analizowano semiologię napadów, występowanie stanu padaczkowego, zmiany w zapisie elektroencefalograficznym (EEG) oraz odpowiedź na leczenie przeciwpadaczkowe. We wszystkich przypadkach poszukiwano ewentualnych czynników współistniejących, które mogły być odpowiedzialne za wystąpienie drgawek. Na tej podstawie oceniano związek między napadami padaczkowymi a SM jako prawdopodobny lub nieprawdopodobny. Z dalszej oceny wykluczano chorych z innymi objawami napadowymi, takimi jak neuralgia nerwu trójdzielnego lub skurcze toniczne, które mogły być mylnie uznane za napady padaczkowe.

### ANALIZA STATYSTYCZNA

Convafreux i Vukusic w kwietniu 1997 szczegółowo przedstawili charakterystykę pierwszych 1844 chorych ze stwardnieniem rozsianym włączonych do bazy danych.<sup>15</sup> Aby porównać chorych z SM z padaczką i bez padaczki, autorzy zdecydowali o zestawieniu danych pacjentów włączonych do badania z grupą 1844 pacjentów bez napadów drgawkowych, wyodrębnioną z powyżej omawianego rejestru ( $n=1817$ ), ponieważ dane w obu tych populacjach były podobnej jakości. Spośród chorych z tej grupy do dalszej analizy statystycznej włączono jedynie tych, u których związek

między stwardnieniem rozianym a padaczką uznano za prawdopodobny. Dla porównania wieku chorych w chwili zachorowania, płci i przebiegu choroby zastosowano test T oraz chi kwadrat. Za pomocą krzywych przeżycia Kaplana-Meiera przedstawiono mediany czasu do osiągnięcia nieodwracalnego wyniku 4, 6 i 7 punktów w skali DSS oraz czasu do progresji. Krzywe przeżycia porównano przy zastosowaniu testu logarytmicznych rank. Wszystkich obliczeń dokonywano za pomocą oprogramowania SAS (SAS dla Windows, wersja 9.2).

## Wyniki

### CHARAKTERYSTYKA PACJENTÓW

Do czerwca 2007 roku do bazy danych chorych na stwardnienie roziane w Lyonie włączono 5633 pacjentów. Łącznie u 5041 z nich, zgodnie z kryteriami Posera, rozpoznano prawdopodobne lub pewne stwardnienie roziane. Pozostałych 592 wykluczono z końcowej analizy, ponieważ rozpoznanie choroby było u nich jedynie możliwe. U 102 (2%) z 5041 pacjentów wystąpił przynajmniej jeden napad padaczkowy w życiu. W grupie tej było 68 kobiet i 34 mężczyzn. Mediana wieku zachorowania na SM wynosiła u nich 26,0 lat (średnio 26,7, zakres 7-49), a mediana wieku wystąpienia pierwszego napadu padaczkowego 29,0 lat (średnio 29,6, zakres 1-70).

Napady padaczkowe wystąpiły przed zachorowaniem na stwardnienie roziane u 26 chorych (u tych pacjentów średni czas między pierwszym napadem drgawkowym a początkiem stwardnienia rozianego wynosił  $18,8 \pm 10,9$  roku, zakres 2-44), w chwili zachorowania u 7, a u 69 już po zachorowaniu (średni czas  $11,1 \pm 10,6$  roku, zakres 1-49). U 35 pacjentów związek między stwardnieniem rozianym a padaczką był mało prawdopodobny, ponieważ napady drgawkowe występowały na wiele lat przed początkiem SM, najczęściej w niemowlęctwie lub w dzieciństwie ( $n=24$ ) lub współistniała u nich inna choroba układu nerwowego, mogąca tłumaczyć drgawki, takie jak krwotok mózgowy ( $n=6$ ), wewnątrzczaszkowy proces rozrostowy ( $n=4$ ) lub odstawienie benzydiazepin ( $n=1$ ).

### PACJENCI, U KTÓRYCH ZWIĄZEK PRZYCZYNOWY MIĘDZY STWARDNIENIEM ROZSIANYM A PADACZKĄ JEST PRAWDOPODOBNY (TAB. 1)

U 67 chorych ze stwardnieniem rozianym (1,3% znajdujących się w bazie danych), 23 mężczyzn i 44 kobiet, wystąpił przynajmniej jeden napad drgawkowy, niemający innej przyczyny niż choroba podstawowa.

Mediana wieku w chwili wystąpienia pierwszego napadu drgawkowego wynosiła 33,0 lata (średnio 34,5, zakres 16-70). Pojawienie się napadów w trakcie rzutu obserwowano jedynie u czterech chorych (6,0%). U siedmiu

TABELA 1. KLINICZNA I ELEKTROFIZJOLOGICZNA CHARAKTERYSTYKA NAPADÓW PADACZKOWYCH W PRZEBIEGU STWARDNIENIA ROZSIANEGO, BĘDĄCEGO PRAWDOPODOBNIIE PRZYCZYNĄ PADACZKI

n (%)	67/5041 (1,3%)
Wiek w chwili wystąpienia napadów padaczkowych (w latach)	
Średni $\pm$ SD	34,5 $\pm$ 12,8
Mediana	33,0
Zakres	16-70
Typ napadów, n (%)	
Napady częściowe	34 (50,7%)
sGTCS	28 (41,8%)
GTCS	33 (49,3%)
Stan padaczkowy	18 (26,9%)
Czas trwania choroby w chwili wystąpienia pierwszego napadu (w latach) u pacjentów, u których napad wystąpił po rozpoznaniu stwardnienia rozianego (n=60)	
Średni $\pm$ SD	10,6 $\pm$ 10,2
Mediana	7,0
Zakres	0-36
Wynik w skali DSS w czasie wystąpienia pierwszego napadu u pacjentów, u których napad wystąpił po rozpoznaniu stwardnienia rozianego (n=60), n (%)	
$\leq$ DSS 4	36 (60%)
DSS 5-6	10 (16,7%)
$\geq$ DSS 7	14 (23,3%)
Liczba napadów, n (%), [średni czas obserwacji, w latach*]	
1	29 (43,3%) [4,4]
<5	33 (49,6%) [9]
Często	5 (7,5%) [7,6]
Dane z 51 zapisów EEG wykonanych w okresie międzynaпадowym, n (%)	
Prawidłowe	19 (37,2%)
Nieprawidłowe	32 (62,8%)
Zwolnienie czynności podstawowej	
Ogniskowe fale wolne	19 (60%)
Ogniskowe iglice	11 (34%)
Wyładowania napadowe	2 (3,9%)
Długoterminowe leczenie przeciwpadaczkowe, n (%)	
Brak	5 (7,5%)
Monoterapia	56 (83,6%)
Politerapia	6 (8,9%)

sGTCS – wtórnie uogólnione napady kloniczno-toniczne, GTCS – uogólnione napady toniczno-kloniczne, DSS – skala niesprawności Kurtzkiego. \*Obserwacja po wystąpieniu pierwszego napadu.

pacjentów (10,5%) w analizie retrospektywnej rozważano napad drgawkowy jako pierwszy objaw kliniczny stwardnienia rozianego. U pozostałych 60 chorych pierwszy napad padaczkowy wystąpił średnio po 10,6 roku (mediana 7,0 lat) od początku choroby. U 34 pacjentów (50,7%) obserwowano napady częściowe, przede wszystkim ruchowe (76,5% z 34), napady częściowe złożone występowały znacznie rzadziej (5,8%). Napady wtórnie uogólnione obserwowano dość często (41,8%). Łącznie u 18 chorych (26,9%) wystąpił przynajmniej jeden stan padaczkowy, u dziewięciu z nich (13,4%) był to pierwszy objaw padaczki. U 12 chorych stan padaczkowy miał charakter uogólniony, u sześciu ogniskowy ruchowy. Przypuszczalną przyczyną było stwardnienie roziane. Nie znaleziono innej przyczyny napadu, w szczególności nie było nią odstawienie leków przeciwpadaczkowych.

### WYNIKI BADAŃ EEG

Międzynapadowy zapis EEG uzyskano u 51 chorych. U 19 (37%) zapis był prawidłowy. Spośród 63% pacjentów z nieprawidłowym zapisem EEG u 25% obserwowano zwolnienie czynności podstawowej, iglice u 34%, ogniskowe fale wolne u 60% i u dwóch chorych wyładowania napadowe.

### ROKOWANIE I LECZENIE PADACZKI

U pięciu chorych (7,5%), u których wystąpił tylko jeden napad, nie włączano leczenia przeciwpadaczkowego. U 56 pacjentów (83,6%) stosowano monoterapię, a u sześciu (8,9%) politerapię. U 10 chorych po odstawieniu leczenia nie obserwowano nawrotów.

U 62 pacjentów (92,5%) miał miejsce tylko jeden (43,3%) lub kilka (poniżej 5) napadów (49,3%). Średni czas obserwacji po pierwszym napadzie wynosił 6,9 roku. U pięciu chorych (7,5%) padaczka miała ciężki przebieg, z częstymi napadami (średni czas obserwacji do 7,6 roku), niepoddającymi się leczeniu. Stan padaczkowy występował dość często (18 na 67 chorych, 26,9%), nierzadko miał charakter nawrotowy, a u dwóch chorych zakończył się zgonem.

### PORÓWNANIE CECH KLINICZNYCH CHORYCH ZE STWARDNIENIEM ROZSIANYM ORAZ NAPADAMI PADACZKOWYMI I BEZ NAPADÓW (TAB. 2)

W chwili wystąpienia pierwszego napadu drgawkowego, który miał miejsce już po zachorowaniu na stwardnienie roziane, przebieg choroby u 37 pacjentów (61,7%) miał charakter rzutowo-remisyjny, u 16 (26,7%) wtórnie postępujący, a u siedmiu (11,6%) pierwotnie postępujący. Stopień niesprawności oceniano na  $\leq 4$  u 36 pacjentów (60%), między 5 a 6 u 10 (16,7%) i  $\geq 7$  u 14 (23,3%).

W porównaniu z 1817 pacjentami ze stwardnieniem rozsiąnym, których dane znajdują się w bazie autorów, u 67 chorych z napadami padaczkowymi nie stwierdzono różnic pod względem płci, przebiegu choroby (rzutowo-remisyjny *vs* pierwotnie postępujący) oraz czasu od zachorowania do przejścia w fazę postępującą. Odwrotnie, mediana

wieku zachorowania na stwardnienie roziane była mniejsza (24 *vs* 30 lat,  $p < 0,0001$ ). Siedmiu chorych z napadami padaczkowymi (10,5%) zachorowało przed 16 rokiem życia, dlatego ich mediana wieku w chwili przejścia choroby w fazę postępującą była mniejsza (34,0 *vs* 39,1 roku). Jak przedstawia rycina 1, obserwowano trend w kierunku krótszego czasu między zachorowaniem na stwardnienie roziane a osiągnięciem 4 pkt w skali DSS (ryc. 1A), lecz nie było to istotne statystycznie. Stwierdzano natomiast istotny statystycznie krótszy czas między zachorowaniem na stwardnienie roziane a osiągnięciem 6 pkt w skali DSS (ryc. 1B) ( $p = 0,028$ ).

### ZWIĄZEK Z LECZENIEM STWARDNIENIA ROZSIANEGO

W czasie wystąpienia napadu 63,8% chorych nie otrzymywało leczenia modyfikującego przebieg choroby, 22,7% było leczonych lekami immunosupresyjnymi (przede wszystkim azatiopryną, ale także cyklofosfamidem, mitoksantronem, metotreksatem lub mykofenolatem mofetilu), a 13,4% przyjmowało leki immunomodulujące (6,7% interferon, 6,7% octan glatirameru).

## Omówienie

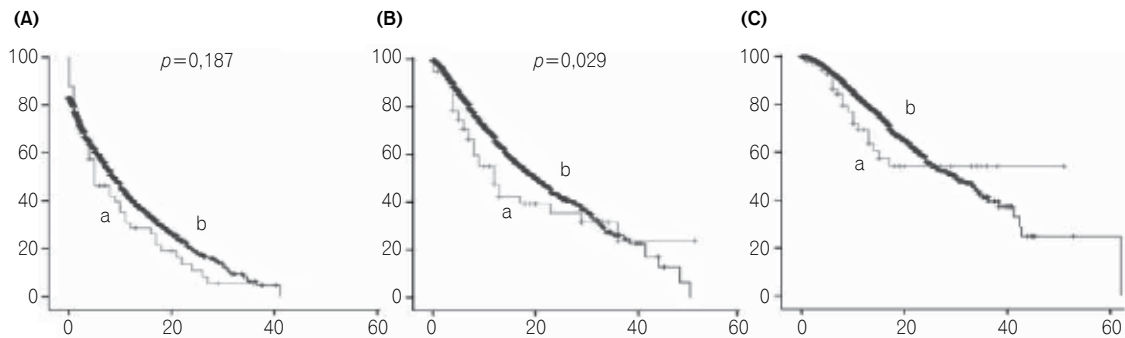
Autorzy przedstawili jedną z najważniejszych kohort pacjentów z SM i napadami padaczkowymi (102 z 5041 chorych), przy czym rozpowszechnienie napadów padaczkowych wynosi 2%. W porównywalnej grupie 5715 pacjentów ze stwardnieniem rozsiąnym napady wystąpiły u 136, lecz 51 chorych zostało wykluczonych z dalszej analizy, ponieważ nie można było potwierdzić rozpoznania stwardnienia rozianego zgodnie z obowiązującymi kryteriami.<sup>16</sup> W przeglądzie 29 doniesień klinicznych, obejmujących łącznie 17 239 pacjentów ze stwardnieniem rozsiąnym, Poser i Brinar określili średnią i medianę rozpowszechnienia napadów padaczkowych, odpowiednio 2,3 i 2,7% (zakres 0,5-10,8%).<sup>17</sup> Podobnie wykazano, że rozpowszechnienie padaczki, z uwzględnieniem odniesienia do wieku, jest około trzykrotnie większe niż w populacji ogólnej.<sup>18,19</sup> Dane autorów dotyczące rozpowszechnienia mogą być niedoszacowane z powodu retrospektywnego charakteru analizy. Nie można mieć pewności, że napady padaczkowe zostały odnotowane i zarejestrowane u wszystkich chorych w bazie, zwłaszcza gdy występowały przed zachorowaniem na stwardnienie roziane. Większe prawdopodobieństwo odnotowania i wprowadzenia do bazy można przyjąć w przypadku napadów, które wystąpiły w trakcie rzutu lub w momencie zachorowania na stwardnienie roziane.

Autorzy nie znaleźli żadnej korelacji między rodzajem leczenia stwardnienia rozianego, szczególnie interferonem  $\beta$ , a występowaniem napadów padaczkowych, co jest zgodne z piśmiennictwem,<sup>1,20</sup> mimo że znane są doniesienia mówiące o obniżeniu proggu drgawkowego u chorych leczonych interferonem  $\beta$ .<sup>19,21</sup>

TABELA 2. PORÓWNANIE CHARAKTERYSTYKI DEMOGRAFICZNEJ I KLINICZNEJ CHORYCH ZE STWARDNIENIEM ROZSIANYM I PADACZKĄ ORAZ BEZ PADACZKI

	Pacjenci ze stwardnieniem rozsianym i padaczką, n=67	Pacjenci ze stwardnieniem rozsianym bez padaczki, n=1817	p
Płeć, n (%)			
Mężczyźni	23 (34,3%)	651 (35,8%)	0,8014
Kobiety	44 (65,7%)	1166 (64,2%)	
Wiek w chwili zachorowania na stwardnienie rozsiane (w latach)			
Średni±SD	25,0±7,9	31,1±10,4	<0,0001
Mediana	24,5	30,0	
Zakres	7-49	5-67	
≤16 lat	7 (10,5%)	93 (5,1%)	
Czas trwania stwardnienia rozsianego (w latach)			
Średni±SD	15,3±11,4	11,3±9,6	0,0025
Mediana	12,0	9	
Zakres	1-51	0-62	
Przebieg choroby, n (%)			
Rzutowo-remisyjny	58 (86,6%)	1538 (84,6%)	0,6677
Pierwotnie postępujący	9 (13,4%)	279 (15,4%)	
Wiek w chwili rozpoczęcia fazy pierwotnie postępującej (n=9)		(n=279)	0,0087
Średni±SD	29,0±9,8	39,4±11,3	
Mediana	27,0	40,1	
Zakres	18-49	11-67	
Wiek w chwili rozpoczęcia fazy wtórnie postępującej (n=25)		(n=486)	0,0280
Średni±SD	34,8±11,4	39,6±10,2	
Mediana	34,0	39,1	
Zakres	14-59	14-74	
Czas do rozpoczęcia fazy wtórnie postępującej			
Średni±SD	16,6±1,5	21,4±0,6	
Mediana	16,0	19,1	
Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu (mediana [95% PU]) w latach od rozpoczęcia fazy rzutowo-remisyjnej do fazy wtórnie postępującej (n=25) 16,0 [11,0-5,0]		(n=486) 19,1 [17,5-21,2]	0,3399
Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu (mediana [95% CI]) w latach od rozpoczęcia choroby do osiągnięcia stopnia niesprawności			
DSS 4	5,0 [4,0-10,0]	8,6 [7,9-9,9]	0,1866
DSS 6	12,0 [8,0-17,0]	20,1 [18,1-22,5]	0,0280
DSS 7	NA	29,9 [25,1-34,5]	

DSS – skala niesprawności Kurtzkiego, PU – przedział ufności.



**RYCINA.** Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu od rozpoczęcia choroby do osiągnięcia stopnia niesprawności 4 punkty (A), 6 punktów (B) i 7 punktów (C) w skali niesprawności Kurtzkiego. Porównanie między chorymi ze stwardnieniem rozsianym i padaczką ( $n=67$ , a) i bez padaczki ( $n=1817$ , b)

U 35 z 102 chorych związek między napadami padaczkowymi a SM był przypadkowy, ponieważ u pacjentów występowały inne czynniki ryzyka rozwoju padaczki. W niektórych przypadkach obserwowano ponadto długi odstęp między wystąpieniem napadu a zachorowaniem na stwardnienie rozsiane. Powyższe dane przemawiają przeciwko związkowi przyczynowemu między padaczką a stwardnieniem rozsianym.<sup>17,22</sup> Podobne wyniki opisali w swoim doniesieniu Nyquits i wsp. Wyłączyli oni z dalszej analizy 34 pacjentów ze stwardnieniem rozsianym i napadami padaczkowymi, ponieważ u chorych tych występowały inne choroby układu nerwowego, mogące być podłożem drgawek.<sup>16</sup> Prawdopodobnie współwystępowanie napadów padaczkowych i stwardnienia rozsianego wynosi zatem 0,7%, co odpowiada rozpowszechnieniu padaczki w populacji ogólnej (0,5-1%).<sup>23</sup>

Obserwacje autorów potwierdzają spostrzeżenie, że napady padaczkowe mogą być pierwszym objawem stwardnienia rozsianego. Zwraca uwagę także częste występowanie stanu padaczkowego w tej populacji chorych, w niektórych przypadkach kończącego się zgonem. Napady padaczkowe mogą pojawić się w każdym etapie choroby, także w jej wczesnej fazie.<sup>19</sup> Również w badaniu autorów wykazano, że napady padaczkowe były pierwszym objawem stwardnienia rozsianego w 10,5%, co jest zgodne z danymi z piśmiennictwa.<sup>24,25</sup> Z punktu widzenia patofizjologii, wczesne wystąpienie napadu padaczkowego w przebiegu stwardnienia rozsianego, lub niekiedy przed ujawnieniem się objawów klinicznych choroby może sugerować związek między padaczką a procesem zapalnym ośrodkowego układu nerwowego w stwardnieniu rozsianym. W przebiegu stwardnienia rozsianego mogą pojawiać się wszystkie rodzaje napadów padaczkowych,<sup>17</sup> lecz obserwacje autorów potwierdzają, że najczęściej są to napady częściowe,<sup>9,26</sup> zwłaszcza ogniskowe napady ruchowe,<sup>27</sup> często z wtórnym uogólnieniem.<sup>1,19</sup> Odsetek napadów częściowych (>50%) jest większy niż w populacji ogólnej chorych z padaczką (blisko 30%),<sup>24</sup> co może potwierdzać hipotezę

o stwardnieniu rozsianym jako prawdopodobnym czynnikiem etiologicznym padaczki.<sup>26</sup> Przewaga napadów częściowych, a także ogniskowych zmian napadowych w zapisie EEG, również wskazuje na znaczenie zmian ogniskowych w pojawianiu się napadów padaczkowych.<sup>1,28</sup> Hipoteza o bezpośredniej roli plak lub obrzęku, zmian zapalnych lub odczynu głoju wokół ognisk demielinizacji<sup>28</sup> znajduje potwierdzenie w badaniach neuropatologicznych i obrazowych. Wykazano, że około 25% plak położonych jest w pobliżu kory mózgu,<sup>6</sup> a badania rezonansu magnetycznego (MR) sugerują, że u chorych ze stwardnieniem rozsianym i napadami padaczkowymi większa jest częstość występowania zmian czysto korowych<sup>8</sup> lub obejmujących także korę mózgową.<sup>7,29</sup> Zaskakujące jest, iż napady zdarzają się rzadko podczas rzutów choroby (w badaniu autorów 6%). Zjawisko to, opisywane również przez Posera i Brinara,<sup>17</sup> można tłumaczyć dużą liczbą plak niemych klinicznie. Z tego punktu widzenia napady padaczkowe mogą być postrzegane jako rzut choroby, bez innych objawów neurologicznych. Wpływ mechanizmów zapalnych na wyzwalanie napadów padaczkowych może wyjaśniać dobre rokowanie w tych przypadkach.<sup>1,3</sup> Istotnie, u 92,5% pacjentów obserwowano jeden lub kilka napadów padaczkowych, jedynie u 7,5% padaczka miała charakter przewlekły, z nawracającymi i nie poddającym się leczeniu napadami.

Przyjmując, że napady padaczkowe są jedynie objawem aktywnych ognisk demielinizacji, oraz biorąc pod uwagę dobre rokowanie,<sup>3</sup> niektórzy autorzy zalecają włączenie leczenia przeciwpadaczkowego dopiero po drugim lub trzecim napadzie.<sup>9</sup> Jednak zagadnienie włączania leków przeciwpadaczkowych wciąż pozostaje przedmiotem dyskusji. Brakuje wiarygodnych badań klinicznych, które dostarczyłyby dowodów na przewagę wczesnego lub późnego włączenia leczenia przeciwpadaczkowego u chorych na stwardnienie rozsiane.<sup>30</sup> Mimo że padaczka w stwardnieniu rozsianym ma zazwyczaj łagodny przebieg, nie należy zapominać o możliwości wystąpienia stanu padaczkowego. U chorych na stwardnienie rozsiane

jest on znacznie częstszy (27% w grupie chorych badanych przez autorów, w innych doniesieniach: 23 i 25%),<sup>26,31</sup> niż w populacji ogólnej chorych na padaczkę (2-10% wg Shorvona). Stan padaczkowy stanowi zagrożenie życia dla pacjentów z SM i padaczką: często obserwuje się nawroty, a niekiedy, jak w przypadku dwóch badanych chorych, może być przyczyną zgonu. Zwiększona częstość występowania stanu padaczkowego przemawia za włączaniem długoterminowego leczenia przeciwpadaczkowego po pierwszym napadzie, co pozostaje w sprzeczności z poprzednimi zaleceniami.

W grupie chorych obserwowanych przez autorów mediana wieku w chwili rozpoznania stwardnienia rozianego była mniejsza niż w populacji ogólnej pacjentów z SM bez padaczki, którzy stanowili grupę kontrolną w omawianym badaniu.<sup>15</sup> Wyjaśnieniem tego zjawiska może być większy odsetek chorych o początku zachorowania w dzieciństwie (10,5%) w obserwowanej grupie pacjentów z padaczką, w porównaniu z ogólną populacją pacjentów ze stwardnieniem rozianym. Renoux i wsp. w ostatnio opublikowanym doniesieniu, omawiającym dużą, liczącą 17 934 dorosłych bazę danych z kilku ośrodków neurologicznych, wykazali, że odsetek osób o początku zachorowania przed 16 r.ż. wynosi 2,2%.<sup>33</sup> Analizując objawy kliniczne, autorzy stwierdzili, że częstość występowania objawów mózgowych, w tym napadów padaczkowych, jest większa w grupie osób o początku zachorowania w dzieciństwie (17%), w porównaniu z grupą o późniejszym początku zachorowania, w której tych objawów nie obserwuje się.

Matthews zasugerował podział pacjentów z SM na następujące podgrupy: chorzy z rzadkimi napadami drgawkowymi związanymi z rzutami, pacjenci z rzadkimi napadami drgawkowymi, u których wystąpienie napadu nie ma związku z rzutem, i pacjenci z powtarzającymi się napadami, ze stanem padaczkowym włącznie, oraz z zaburzeniami funkcji poznawczych.<sup>34</sup> Taki podział zakłada, że pojawianiu się napadów padaczkowych u chorych ze stwardnieniem rozianym mogą sprzyjać czynniki inne niż demielinizacja w obrębie kory mózgu czy proces zapalny. Niektórzy autorzy uważają, że prawdopodobieństwo wystąpienia napadów padaczkowych jest większe w późniejszym okresie choroby, zwłaszcza u pacjentów z dużą niesprawnością i zaburzeniami funkcji poznawczych,<sup>9,25,35</sup> lecz dotychczas żadne badanie nie wykazało związku między napadami drgawkowymi a przebiegiem, podtypem czy ciężkością SM. W badaniu autorów obserwowano tendencję do szybszego rozwoju nieodwracalnej niepełnosprawności u chorych ze stwardnieniem rozianym i padaczką w porównaniu z pacjentami bez padaczki. Wykazano istotność statystyczną dla wyniku 6 punktów w skali DSS, natomiast nie stwierdzono takiej zależności dla wyniku 4 punkty, być może z powodu niedostatecznej mocy statystycznej. Wyniki te sugerują, że zwyrodnienie korowe, uważane za związane z narastaniem niesprawności,<sup>36</sup> może pojawić się jedynie u tych właśnie pacjentów. Być może odgrywa ono także rolę w pojawieniu się napadów padaczkowych i częstym występowaniu

stanu padaczkowego. Niestety autorzy nie mogli dokonać porównania danych klinicznych z obrazowaniem MR, ponieważ u części chorych włączonych wcześniej do bazy takich badań nie wykonywano. Ponadto w niektórych przypadkach MR było wykonywane wkrótce po wystąpieniu napadu padaczkowego. Dalsze prospektywne badania, włącznie z oceną lokalizacji i wielkości zaniku korowego za pomocą MR wysokiego pola, powinny umożliwić ocenę zagadnień, które nie zostały uwzględnione w opracowaniu autorów.

Reproduced by Permissions of SAGE Publications, London, Los Angeles, New Delhi and Singapore, from *Multiple Sclerosis*, 2011 17: 96-102. Copyright 2011 SAGE Publications.

#### PIŚMIENNICTWO

1. Koch M, Uyttenboogaart M, Polman S and De Keyser J. Seizures in multiple sclerosis. *Epilepsia* 2008; 49: 948-953.
2. Banerjee PN, Filippi D and Allen Hauser W. The descriptive epidemiology of epilepsy – a review. *Epilepsy Res* 2009; 85: 31-45.
3. Kinnunen E and Wikström J. Prevalence and prognosis of epilepsy in patients with multiple sclerosis. *Epilepsia* 1986; 27: 729-733.
4. Waxman SG. Clinico-pathological correlations in multiple sclerosis and related disorders. In: Waxman SG, Ritchie JM (eds) *Advances in Neurology*. Vol 31, New York: Raven Press, 1981.
5. Hirsch HE and Parks ME. Na<sup>+</sup>- and K<sup>+</sup>-dependent adenosine triphosphate changes in multiple sclerosis plaque. *Ann Neurol* 1983; 13: 658-663.
6. Brownell B and Hughes JT. The distribution of plaques in the cerebrum in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psy* 1962; 25: 315-320.
7. Thompson AJ, Kermode AG, Moseley IF, MacManus DG and McDonald WI. Seizures due to multiple sclerosis: seven patients with MRI correlations. *J Neurol Neurosurg Psy* 1993; 56: 1317-1320.
8. Calabrese M, De Stefano N, Atzori M, Bernardi V, Mattisi I, Barachino L, et al. Extensive cortical inflammation is associated with epilepsy in multiple sclerosis. *J Neurol* 2008; 255: 581-586.
9. Spatt J, Chaix R and Mamoli B. Epileptic and nonepileptic seizures in multiple sclerosis. *J Neurol* 2001; 248: 2-9.
10. Confavreux C, Vukusic S, Moreau T and Adeleine P. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 16: 1486-1487.
11. Confavreux C, Compston DA, Hommers OR, McDonald WI and Thompson AJ. EDMUS, a European database for multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psy* 1992; 55: 671-676.
12. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983; 13: 227-231.
13. Lublin FD and Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 1996; 46: 907-911.
14. Kurtzke JF. Rating neurology impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444-1452.
15. Confavreux C and Vukusic S. Age at disability milestones in multiple sclerosis. *Brain* 2006; 129: 595-605.
16. Nyquist P, Cascino G and Rodriguez M. Seizures in patients with multiple sclerosis seen at Mayo Clinic, Rochester, Minn, 1990-1998. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 983-986.
17. Poser CM and Brinar VV. Epilepsy and multiple sclerosis. *Epilepsy Behav* 2003; 4: 6-12.
18. Nicoletti A, Sofia V, Biondi R, Lo Fermo S, Reggio E, Patti F, et al. Epilepsy and multiple sclerosis in Sicily: a population-based study. *Epilepsia* 2003; 44: 1445-1448.
19. Kelley BJ and Rodriguez M. Seizures in patients with multiple sclerosis: epidemiology, pathophysiology and management. *CNS Drugs* 2009; 23: 805-815.
20. Striano P, Orefice G, Brescia Morra V, Boccella P, Sarappa C, Lanzillo R, et al. Epileptic seizures in multiple sclerosis: clinical and EEG correlations. *Neurol Sci* 2003; 24: 322-328.
21. Munschauer FE and Kinkel RP. Managing side effects of interferon-beta in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Clint Ther* 1997; 19: 883-893.

22. Cendrowski Wand Majowski J. Epilepsy in multiple sclerosis. *Neurol Sci* 1972; 17: 389–398.
23. Sanders JW and Shorvon SD. Epidemiology of the epilepsies. *J Neurol Neurosurg Psy* 1996; 61: 433–443.
24. Moreau Th, Sochurkova D, Lemesle M, Madinier G, Billiar Th, Giroud M, et al. Epilepsy in patients with multiple sclerosis: radiological-clinical correlations. *Epilepsia* 1998; 39: 893–896.
25. Striano P, Striano S, Carrieri PB and Boccella P. Epilepsia partialis continua as a first symptom of multiple sclerosis: electrophysiological study of one case. *Mult Scler* 2003; 9: 199–203.
26. Engelsen BA and Grønning M. Epileptic seizures in patients with multiple sclerosis Is the prognosis of epilepsy underestimated? *Seizure* 1997; 6: 377–382.
27. Drake Jr WE and Macrae D. Epilepsy in multiple sclerosis. *Neurology* 1961; 11: 810–816.
28. Ghezzi A, Montanini R, Basso P, Zaffaroni M, Massimo E and Cazzullo C. Epilepsy in multiple sclerosis. *Eur Neurol* 1990; 30: 218–223.
29. Truyen L, Barkhof F, Frequin ST, Polman CH, Tobi H, Hommes OR, 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.
30. Koch MW, Polman SK, Uytendboogaart M and De Keyser J. Treatment of seizures in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 8: CD007150.
31. Sokic DV, Stojavljevic N, Drulovic J, Dujmovic I, Mesaros S, Ercegovic M, et al. Seizures in multiple sclerosis. *Epilepsia* 2001; 42: 72–79.
32. Shorvon S. Status epilepticus. Its clinical features and treatment in children and adults. Cambridge: Cambridge, University Press, 1994.
33. Renoux C, Vukusic S, Mikaeloff Y, et al. Natural history of multiple sclerosis with childhood onset. *N Engl J Med* 2007; 356: 2603–2613.
34. Mathews WB. Symptoms and signs. In: Mathews WB (ed.) *McAlpine's Multiple Sclerosis*, 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1991, pp.61–63.
35. Lebrun C. Epilepsy and multiple sclerosis. *Epileptic Disord* 2006; 8: S55–S58.
36. Grassiot B, Desgranges B, Eustache F and Defer G. Quantification and clinical relevance of brain atrophy in multiple sclerosis: a review. *J Neurol* 2009; 256: 1397–1412.