



Prof. CMKP dr hab. n. med. Joanna Jędrzejczak
Klinika Neurologii i Epileptologii CMKP,
Warszawa

Przewidywanie napadów padaczkowych – podejście behawioralne

Sheryl R. Haut, MD,^a Richard B. Lipton, MD^{a,b}

^a Department of Neurology, Montefiore Medical Center, Albert Einstein College of Medicine, 111 East 210th Street, Bronx, New York, NY 10467, Stany Zjednoczone

^b Department of Epidemiology and Population Health, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York, NY 10461, Stany Zjednoczone

Adres do korespondencji:
e-mail: haut@aeocom.yu.edu

Neurol Clin 27 (2009) 925-940

Neurologia po Dyplomie
2010; 5 (1): 55-65

SŁOWA KLUCZOWE: przewidywanie napadów, objawy zwiastunowe, czynniki prowokujące, stan przednapadowy

Padaczka jest prototypowym przewlekłym zaburzeniem neurologicznym z epizodami napadowymi (CDEA).¹ Podobnie jak w przypadku innych CDEA w padaczce epizody napadowe są najważniejszą manifestacją choroby. W mózgach tych pacjentów stwierdza się zmiany struktury lub funkcji, które predysponują do wystąpienia napadów. W pewnych okolicznościach u pacjentów z padaczką dochodzi do przejścia stanu międzynaapadowego w stan napadowy. Zasadniczo uważa się, że przejście to jest przypadkowe i nieprzewidywalne. Większość metod leczenia padaczki ma na celu stabilizowanie stanu międzynaapadowego w nadziei zapobieżenia wystąpieniu stanu napadowego zazwyczaj poprzez codzienne przyjmowanie leków przeciwpadaczkowych.

U 40% chorych napady mimo optymalnej farmakoterapii są odporne na leczenie.² Chociaż największą uciążliwością padaczki są napady, choroba wpływa także na okresy wolne od nich. Część cierpienia w okresach międzynaapadowych wynika z nieprzewidywalności napadów.³ Jakość życia zależna od zdrowia pacjentów, którzy doświadczają tylko jednego napadu miesięcznie, może być obniżana przez obawę przed wystąpieniem napadu.⁴ Ponad 80% osób z padaczką obawia się napadów. Wielu chorych uznaje nieprzewidywalność napadów za najbardziej uciążliwy pojedynczy aspekt padaczki.³ Nieprzewidywalność napadów prawdopodobnie obniża poczucie wewnętrznego umiejscowienia kontroli u pacjentów z padaczką.⁵ Doświadczenie kliniczne uczy, że przeświadczenie pacjentów o przewidywalności napadów samo w sobie zmniejsza obciążenie związane z ich nieprzewidywalnością i podnosi jakość życia.

Próby przewidywania napadów związane są z potencjalną możliwością zapobiegania im. Dotychczas najczęściej próbowano przewidywać napady na podstawie zmian w zapisie EEG, często z elektrod wewnątrzczaszkowych.^{6,7} Takie podejście umożliwia bezpośrednią interwencję w okresie przednapadowym z wykorzystaniem stymulacji mózgu lub środków farmakologicznych, by zapobiec rozwijającemu się napadowi.⁸ Co prawda dotychczasowe badania nie przełożyły się jeszcze na praktykę epileptologiczną, jednak przynajmniej jedno badanie kliniczne jest w toku.⁹ Ostatnio pojawiają się nowe kliniczne i behawioralne strategie przewidywania napadów z uwzględnieniem lokalizacji ogniska.

Początek dały im dwie proste obserwacje kliniczne. Po pierwsze, część pacjentów deklaruje, że jest w stanie przewidzieć zbliżający się napad. Po drugie, objawy zapowiadające bywają różne, podobnie jak trafność przewidywań na ich podstawie. Niektórzy opierają się na objawach poprze-

dzających, zmianach nastroju, zachowania lub innych zwiastunach rozwijającego się napadu (zaburzenia koncentracji, niepokój, apatia, nudności, ból głowy i zaburzenia snu).¹⁰⁻¹³ Inni identyfikują swoiste czynniki prowokujące lub zdarzenia zwiększające prawdopodobieństwo wystąpienia napadu w określonym czasie. Potencjalne czynniki prowokujące to: zdarzenia życiowe będące źródłem stresu, pominięcie dawki leku, zmiany cyklu snu i czuwania oraz inne.¹⁴⁻¹⁷ Pacjenci opisują także nieokreślone, trudne do zdefiniowania uczucie zbliżającego się napadu, które pozwala im przewidzieć atak. Siła przyczynowych powiązań pomiędzy domniemanymi czynnikami wyzwalającymi i objawami zwiastunowymi a wystąpieniem napadu nie może być oceniana jedynie na podstawie subiektywnych relacji pacjentów. Metody oceny tych powiązań zostaną omówione poniżej.

Identyfikacja wiarygodnych czynników wywołujących i objawów zwiastunowych miałyby istotne znaczenie kliniczne. Na przykład pacjenci mogliby nauczyć się wdrażania środków zapobiegawczych w okresie zwiększonej podatności na wystąpienie napadu. Poznanie czynników prowadzących do przejścia ze stanu międzynaopadowego do stanu napadowego mogłoby stać się oknem, przez które mielibyśmy szansę spoglądać na mechanizmy rozwoju padaczki. W końcu skuteczne przewidywanie napadów mogłoby doprowadzić do nowego paradygmatu w leczeniu padaczki. Byłoby to leczenie prewencyjne stosowane w okresach wzmózonego ryzyka wystąpienia napadów. By to podejście do leczenia mogło się rozwijać, konieczne jest poszerzenie naszej wiedzy na temat fazy wstępnej napadu, identyfikacja wiarygodnych czynników go wywołujących, edukacja pacjentów, by stawali się bardziej świadomi nadchodzącego napadu, i rozwój metod interwencji, które pozwoliłyby zmniejszać ryzyko napadu w klinicznie użytecznym oknie czasowym.

W tym artykule omówione zostaną podstawy przewidywania napadów padaczkowych, cykl padaczkowy i nieprzypadkowy rozkład napadów w czasie. Przeanalizowane zostaną cztery kategorie zmiennych – czynników predykcyjnych: EEG, objawy zwiastunowe, czynniki prowokujące i przewidywania własne pacjentów. Poruszone zostaną także aspekty metodologiczne badania przewidywania napadów ze szczególnym uwzględnieniem zalet dzienników elektronicznych. Omówione zostaną wyniki badań dotyczące przydatności poszczególnych czynników predykcyjnych napadów, jak również próby stworzenia modeli przewidywania na podstawie licznych zmiennych w klinicznie użytecznym oknie czasowym.

Przewidywanie napadów padaczkowych

Dostępne dane sugerują, że u części pacjentów napady padaczkowe można przewidzieć i że pacjenci różnią się umiejętnościami ich przewidywania. W tej części artykułu zarysujemy model cyklu padaczkowego, który stanowi zrab teoretyczny dla przewidywania napadów padaczkowych. Przegląd danych pozwala twierdzić, że rozkład czasowy napadów jest nieprzypadkowy. Jest to kolejna przesłanka potwierdzająca celowość badań nad przewidywaniem napadów.

CYKL PADACZKOWY A PRZEWIDYWANIE NAPADÓW

Cykl padaczkowy obejmuje fazy: międzynaopadową, przednapadową, napadową i ponapadową (ryc. 1). Faza przednapadowa stanowi okres przejściowy pomiędzy zwykłym stanem międzynaopadowym a klinicznym napadem. Wykrywanie stanu przednapadowego stanowi obszar nadziei w przewidywaniu napadów. W tym właśnie okresie należałoby stosować leczenie zapobiegające przejściu w fazę napadową. Po przejściu fazy przednapadowej w fazę napadową leczenie prewencyjne jest bezcelowe. Celowość przewidywania napadów oparta jest na założeniu, że faza przednapadowa różni się od międzynaopadowej cechami, które można zidentyfikować i zmierzyć. Te różnice można wykrywać klinicznie, neurofizjologicznie i czynnościowo.

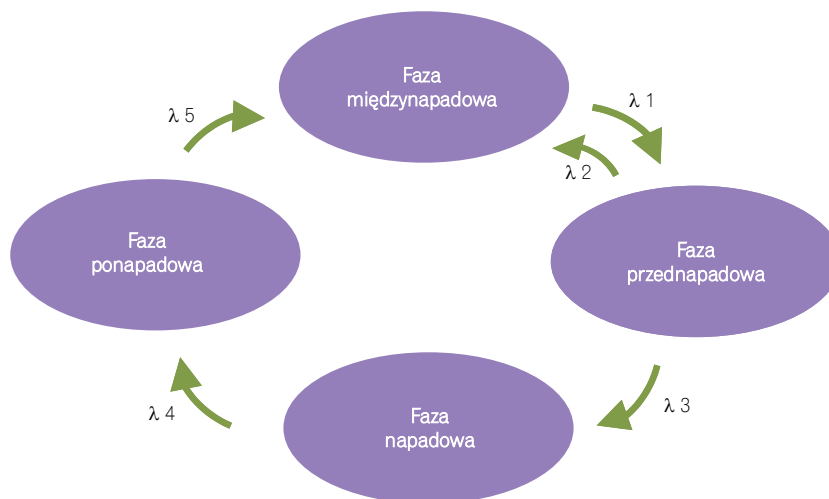
Obiektywne i subiektywne dane potwierdzają istnienie fazy przednapadowej i możliwość jej identyfikowania. Niektóre zmiany można wykryć na kilka godzin przed klinicznym napadem, takie jak np. jakościowe zmiany w EEG i zmiany pobudliwości korowej mierzone za pomocą przezczaszkowej stymulacji magnetycznej.^{20,21} Donoszono także o mierzalnych zmianach czynności poznawczych i afektu w fazie przednapadowej.^{22,23} Wielu badaczy skupiło się na cechach fazy przednapadowej relacjonowanych przez pacjenta,²⁴ w tym na objawach zwiastunowych i u niektórych pacjentów uczuciu nadchodzącego napadu.¹⁸ Prawdopodobnie najskuteczniejszą metodą przewidywania napadów byłby algorytm obejmujący różne obiektywne i subiektywne zmienne – czynniki predykcyjne. Dotychczasowe wysiłki badaczy trzeba traktować jako wstępne, gdyż metody przewidywania napadów i postępowania zapobiegawczego w fazie przednapadowej są zawodne. Niemniej jednak, analiza dostępnych badań niesie nadzieję na kontynuację i powodzenie w tym obszarze.

NIEPRZYPADKOWE ROZMIESZCZENIE CZASOWE NAPADÓW PADACZKOWYCH

W celu oceny rozkładu napadów w czasie wykorzystano model Markowa oraz badano odchylenia od rozkładu Poissona. Dostępne dane wskazują, że rozkład napadów w czasie nie jest przypadkowy.²⁵⁻³¹

By ocenić prawdopodobieństwo wystąpienia napadu w danym dniu za pomocą modelu Markowa, należy znać prawdopodobieństwo wystąpienia napadu w dniach bądź dniu poprzedzającym. Za pomocą tego modelu wykazano, że napady nie mają rozkładu przypadkowego. Wykorzystując te metody, można wyliczyć prawdopodobieństwo wystąpienia napadów w kolejnych dniach.³⁰ Tauboll i wsp.²⁵ obliczali prawdopodobieństwo przejścia pomiędzy napadem a brakiem napadu i wykazali odpowiednie zależności u połowy badanych. Obserwowano także odwrotną zależność, czyli niższe prawdopodobieństwo napadu po dniu dużej aktywności napadowej.²⁷

Alternatywną metodą jest ocena hipotezy, że rozkład napadów w czasie jest przypadkowy, i poszukiwanie odchyień od rozkładu Poissona. Model Poissona opisuje stochastyczny system, w którym zdarzenia nie nakładają się w czasie, interwały czasowe pomiędzy zdarzeniami są niezależnymi zmien-



Przejście	Cel	Strategia postępowania
$\lambda 1$ Przejście do fazy przednapadowej	↓	Klasyczne leczenie profilaktyczne, unikanie czynników prowokujących
$\lambda 2$ Przejście z fazy przednapadowej do fazy międzynapadowej	↑	Potencjalna rola leczenia prewencyjnego
$\lambda 3$ Przejście z fazy przednapadowej do fazy napadowej	↓	Potencjalna rola leczenia prewencyjnego
$\lambda 4$ Przejście z fazy napadowej do ponapadowej	↑	Leczenie przerywające napad. Potencjalna rola stymulacji nerwu błędnego
$\lambda 5$ Przejście z fazy ponapadowej do fazy międzynapadowej	↑	Nieznaną

RYCINA 1. Zmiany faz w padaczce i potencjalne metody interwencji.

nymi przypadkowymi, a rozkład zdarzeń w dowolnym przedziale czasowym jest przypadkowy i odpowiada rozkładowi Poissona. W modelu Poissona na prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń w danym momencie nie mają wpływu poprzednie zdarzenia. Rozkład napadów padaczkowych jest różny od rozkładu Poissona. Odchylenia od rozkładu Poissona mogą stanowić grupowanie się zdarzeń, okresowość zdarzeń lub jakiegokolwiek inny typ regularności. Grupowanie się napadów omówiono w innych doniesieniach.³² Kilkukrotnie wykazano także, że klastry napadów stanowią istotne odchylenie od rozkładu Poissona.^{25,27,29,30} Przykłady kliniczne okresowego występowania napadów były wnikliwie opisywane, regularność napadów jest często obserwowana wśród pacjentów, którzy doświadczają napadów codziennie.

Potencjalne czynniki predykcyjne napadów padaczkowych

Wiedząc, że rozkład napadów padaczkowych w czasie nie jest przypadkowy, można sądzić, że istnieją czynniki pozwalające przewidywać ich wystąpienie. W tej części omówione zostaną pokrótce metody przewidywania związane z analizą EEG i trzy typy wskaźników behawioralnych: objawy zwiastunowe, czynniki wyzwalające i subiektywne przewidywania pacjentów.

PRZEWIDYWANIA OPARTE NA BADANIU ELEKTROENCEFALOGRAFICZNYM

Elektrofizjologia stanu przednapadowego jest badana od lat 70. ubiegłego wieku, jednak wprowadzenie kompute-

rowych metod liniowej i nieliniowej analizy EEG istotnie przyczyniło się do rozwoju tej metody.⁸ Neurofizjologiczne techniki przewidywania napadów opierają się zwykle na próbach zidentyfikowania charakterystycznych zmian w EEG, które poprzedzają napad o dni, godziny lub sekundy. Najczęściej w tych badaniach wykorzystywany jest zapis z elektrod wewnątrzczaszkowych.³³ Ostatecznym celem tego kierunku badań jest opracowanie urządzenia, które zapisuje sygnał EEG, przetwarza go i w razie potrzeby interweniuje, by przerwać proces prowadzący do napadu. Obecnie jedno urządzenie wykorzystujące neurostimulator jest w trakcie randomizowanych, podwójnie zaślepionych badań klinicznych.⁹ Te badania były ostatnio szczegółowo omawiane^{8,34} i wykraczają poza ramy tego artykułu.

OBJAWY ZWIASTUNOWE I OKRES PRODROMALNY

Kliniczne podejście do przewidywania napadów padaczkowych musi uwzględniać obecność subiektywnych wrażeń poprzedzających napad. Te objawy zwiastunowe występują w okresie zwanym prodromalnym. Choć obecność okresu prodromalnego jest mniej powszechna w padaczce niż w innych CDEA, np. w migrenie, w wielu doniesieniach udokumentowano swoiste objawy relacjonowane przez pacjentów w okresie do 24 godzin przed napadem klinicznym.^{10-13,24} To ważne, by odróżnić okres prodromalny, który odpowiada fazie przednapadowej, i aurę, która odpowiada początkowi napadu. W rozpoznaniu fazy przednapadowej i we wdrożeniu leczenia w okresie największego ryzyka pomocne jest określenie cech poprzedzających napad i czasu trwania okresu prodromalnego.

Objawy zwiastunowe w fazie przednapadowej mogą obejmować zmiany czynnościowe, np. zaburzenia zachowania lub spowolnienie czynności poznawczych.^{22,35} Wykazano, że częstość wyładowań padaczkowych rośnie już siedem godzin przed napadem.¹⁹ W innych badaniach wykazano, że napadowa aktywność padaczkowa może powodować zaburzenia poznawcze przy braku jawnych klinicznie napadów.^{36,37} Dalsze wysiłki mające na celu wyjaśnienie natury fazy przednapadowej powinny skupić się na badaniu czynności w tej fazie. Jak dotąd takim badaniom poświęcono niewiele uwagi.

ROLA CZYNNIKÓW PROWOKUJĄCYCH NAPAD

Czynniki wyzwalające (prowokujące) zwiększają prawdopodobieństwo napadu w krótkim zdefiniowanym czasie po ich zadziałaniu u pacjentów z padaczką. Rozpoznanie czynników prowokujących jest kluczowe, ponieważ pacjenci zwykle są bardzo zainteresowani poznaniem czynników, które mogą wywołać u nich napady, a których unikanie może istotnie zmniejszyć częstość napadów i zwiększyć wiarę w siebie.³⁸ Określenie czynników wyzwalających może także doprowadzić do poznania mechanizmów neurobiologicznych, które prowadzą do przejścia z fazy przednapadowej do napadowej. Z drugiej strony błędne rozpoznanie czynników prowokujących może prowadzić do niepotrzebnych, często uciążliwych zmian stylu życia. Dlatego zarówno w praktyce klinicznej, jak i na potrzeby badań naukowych konieczne są solidne meto-

dy identyfikowania czynników wyzwalających napady. Możliwe, że na przewidywania własne pacjentów wpływa także obecność rozpoznanych przez pacjenta czynników wyzwalających, niemniej jednak każdy kliniczny algorytm mający na celu przewidywanie napadów powinien brać pod uwagę dane o czynnikach prowokujących.

PRZEWIDYWANIA WŁASNE PACJENTÓW

Pacjenci z CDEA często deklarują, że są w stanie przewidzieć zbliżający się napad. Dotychczas udokumentowano skuteczność przewidywań własnych jedynie u pacjentów z migreną.³⁹ Tęgo typu badania nie były dotychczas prowadzone na szeroką skalę u pacjentów z padaczką. Skuteczności przewidywania własnego napadu wśród pacjentów z padaczką poświęcono jedno badanie.¹⁸ Wykorzystano prospektywny dzienniczek napadów. Pacjenci codziennie odpowiadali na pytanie: „Czy sądzisz, że w ciągu najbliższych 24 godzin doświadczysz napadu?”. Możliwości odpowiedzi były następujące: wielce prawdopodobne (1), raczej tak (2), raczej nie (3), bardzo mało prawdopodobne (4). W tym badaniu wykazano, co szczegółowo zostanie omówione w dalszej części opracowania, że część pacjentów jest w stanie skutecznie przewidzieć do 40% swoich napadów.

Zagadnienia metodologiczne związane z badaniem możliwości przewidywania napadów

Celem jest powiązanie potencjalnych czynników predykcyjnych napadów z faktycznym występowaniem napadów, a także ocena zależności pomiędzy nimi. Podczas starań, by osiągnąć ten pozornie prosty cel, autorzy napotkali liczne problemy metodologiczne. W fazie wstępnej zgromadzili dane o potencjalnych czynnikach ryzyka wystąpienia napadu i w grupie pacjentów z co najmniej jednym napadem dziennie. Następnie badali zależność narażenia na czynniki i występowania napadów w przypadku jednostek i całej populacji. W takim modelu badawczym każdy pacjent dostarcza danych o narażeniach z następnym napadem i o narażeniach bez napadu. Możliwe jest tworzenie osobnych modeli dla jednostek i specyficznych populacji, a także takich modeli, w których brane są pod uwagę zarówno jednostki, jak i populacja.

DOBÓR PACJENTÓW DO BADAŃ NAD PRZEWIDYWANIEM NAPADÓW

Przewidywanie napadów nie jest możliwe wśród pacjentów z jednym napadem w ciągu roku. Prawdopodobieństwo wystąpienia napadu danego dnia jest na tyle małe, że nie jest możliwe zgromadzenie odpowiedniej ilości danych w rozsądnym czasie, by stworzyć solidny model statystyczny. Także w przypadku pacjentów z napadami występującymi codziennie lub prawie codziennie przewidywanie napadów w takim modelu jest bezcelowe, ponieważ prawdopodobieństwo zdarzenia danego dnia jest bliskie 1. Pacjenci ze średnią częstością

napadów od 1 do 20 w miesiącu stanowią najbardziej odpowiednią grupę do badania skuteczności przewidywania napadów. W tej grupie pacjentów zdarzenia są wystarczająco częste, by zgromadzić odpowiednią ilość danych w realnym czasie, a wystarczająco rzadkie, by uchwycić zmienność.

RÓŻNICA W PRZEWIDYWANIU U DANEGO PACJENTA I W POPULACJI

Ważne jest odróżnienie modeli indywidualnych i populacyjnych. Model indywidualny budowany jest na podstawie danych uzyskiwanych tylko od danej osoby i odpowiada na pytanie dotyczące czynników predykcyjnych swoistych dla danej osoby. Zaletą tego podejścia jest to, że zidentyfikowane są wyłącznie czynniki istotne dla danego pacjenta. Jego ograniczeniem jest konieczność obserwacji wielu napadów (co najmniej 10), by uzyskać wiarygodne dane. W konsekwencji by ustalić optymalny model przewidywania napadów u danego pacjenta, konieczny jest często rok obserwacji.

Modele populacyjne dostarczają danych o czynnikach pozwalających przewidywać napady w populacji badanej. Siłą tego modelu jest możliwość zgromadzenia dużej ilości informacji (duża liczba napadów) w krótkim czasie. Ograniczeniem jest możliwość pominięcia czynnika predykcyjnego, który jest bardzo istotny dla danego pacjenta i tylko dla niego.

W jednej z ostatnich publikacji podjęto dyskusję na temat optymalnego modelowania,⁴⁰ które łączy w sobie zalety podejścia indywidualnego i populacyjnego.⁴¹ W tym badaniu na podstawie danych populacyjnych uzyskanych z dzienniczek opracowano indywidualne modele służące do przewidywania napadów.

FORMY DZIENNICZKÓW I METODY POZYSKIWANIA INFORMACJI

W wielu badaniach tradycyjne papierowe dzienniczki zostały zastąpione przez urządzenia elektroniczne.⁴² Tradycyjna papierowa forma dzienniczka pozwala na częste pozyskiwanie danych i pozwala pacjentom relacjonować domniemane czynniki ryzyka, nim dojdzie do napadu. Dzienniczki elektroniczne mają istotną przewagę nad papierowymi. Pozwalają bowiem na ocenę dynamiki objawów w ciągu dnia z precyzyjnym umiejscowieniem czasowym. Poza tym sprawiają, że perspektywny charakter danych nie budzi wątpliwości. Od kiedy urządzenia pozwalające na wprowadzanie danych są małe i przenośne, możliwe jest wielokrotne pozyskiwanie danych w ciągu dnia. Internet jest potencjalnie przydatnym narzędziem do prowadzenia dzienniczek.

W naukach behawioralnych badania z wykorzystaniem dzienniczek stają się coraz bardziej intensywne, by pozyskiwać dane o emocjach i stanie fizycznym w czasie rzeczywistym lub prawie w czasie rzeczywistym.⁴³ Na podstawie dostępnego piśmiennictwa można stwierdzić, że o ile ludzie pamiętają konkretne zachowania i stresujące wydarzenia przez kilka dni do tygodnia,^{44,45} o tyle uczucia z nimi związane⁴⁶ i wysiłki czynione, by z nimi sobie poradzić,^{47,48} już kilka dni po wydarzeniu są znacznie zniekształcone w porównaniu z relacjami bezpośrednimi. Tę zależność ujawniono już

wcześniej w badaniu afektu podczas monitorowania padaczki.²³ W celu oceny relacji stanu emocjonalnego do napadu wykorzystano tam metodę pozyskiwania informacji opartą na przeżyciach (ESM), zwaną także ekologiczną oceną chwilową (ecological momentary assessment). Metodologia ESM jest przydatna do pozyskiwania danych o emocjach w czasie rzeczywistym lub zbliżonym do rzeczywistego.⁴⁹ Solidny model kliniczny służący do przewidywania napadów będzie prawdopodobnie wymagał połączenia metod regularnego pozyskiwania danych w przybliżonych przedziałach czasowych lub z góry ustalonych punktach czasowych i metodą ESM.

POZYSKIWANIE DANYCH W FAZIE PRZEDNAPADOWEJ

Przedziały czasowe, w których pozyskiwane są informacje, muszą być dostosowane do czasu trwania fazy przednapadowej. Jeśli faza przednapadowa jest stosunkowo krótka, duże przedziały czasowe mogą spowodować pominięcie ważnych z punktu widzenia przewidywania cech stanu przednapadowego. Przy dużej częstotliwości pozyskiwania informacji badany okres może odpowiadać jedynie latencji pomiędzy czynnikiem prowokującym a napadem. Na przykład deprywacja snu przedostatniej nocy może wpływać na ryzyko napadu w dniu dzisiejszym.

Określenie czasu trwania stanu przednapadowego jest także istotne dla potencjalnych interwencji leczniczych. Wąskie czasowe okno terapeutyczne może uniemożliwić interwencję. Z drugiej strony jeśli zdefiniujemy fazę przednapadową jako 24 godziny poprzedzające napad, to może to być zbyt długo na interwencje behawioralne lub farmakologiczne. Obecnie dostępne dane na ten temat są bardzo ograniczone. Według ostatnich doniesień¹³ okres prodromalny trwa od 30 minut do kilku godzin. Inne badania sugerują, że faza przednapadowa może trwać do 24 godzin.²⁴

Wyniki badań wykorzystujących dzienniczki

OBJAWY ZWIASTUNOWE I OKRES PRODROMALNY

Objawy zwiastujące opisywano u 6-47% pacjentów z padaczką.^{10-13,24} Wiele z opisywanych w padaczkę objawów zwiastunowych ma charakter neuropsychiatryczny. Często są to zmiany zachowania, czynności poznawczych i nastroju,¹³ takie jak zaburzenia koncentracji lub niepokoju. Inne często opisywane objawy to apatia, nudności, bóle głowy i zaburzenia snu. Najczęściej opisywane objawy zwiastunowe w badaniach przekrojowych zestawiono w tabeli 1.

Spośród opisywanych objawów prodromalnych zmiany nastroju były najszerzej badane. W dwóch badaniach perspektywnych wzrost częstości napadów obserwowano po deklarowanym poprzedniego dnia obniżeniu nastroju⁵⁰ oraz nasileniu stresu i niepokoju.⁵¹ W tych badaniach dane pozyskiwano tylko raz dziennie, dlatego rzeczywisty interwał czasowy pomiędzy zaburzeniami nastroju a wystąpieniem napadu nie jest znany.

TABELA 1. OBJAWY ZWIASTUNOWE NAPADU RELACJONOWANE W BADANIACH

	Scaramelli i wsp. 2009 ¹³	Schulze-Bonhage i wsp. 2006 ¹²	Rajna i wsp. 1997 ¹¹	Hughes i wsp. 1993 ¹⁰
Częste	Zaburzenia zachowania Zaburzenia poznawcze Niepokój/zmiany nastroju Zmęczenie/apatia Zaburzenia snu Zaburzenia mowy Objawy żołądkowo-jelitowe Ból głowy	Niepokój ruchowy Ból głowy Apatia Nudności Zaburzenia koncentracji Zawroty głowy Zmęczenie	Trudne do określenia śmieszne uczucie Zaburzenia w nadbrzuszu Bóle głowy – – – –	Drażliwość Niepokój i zaburzenia nastroju Zaburzenia poznawcze Ból głowy Śmieszne uczucie Zaburzenia mowy Poliuria Euforia
Rzadkie	Zmiany apetytu/pragnienia	–	–	–

W badaniu obejmującym pacjentów hospitalizowanych z powodu padaczki⁵² porównywano retrospektywną ocenę stanu emocjonalnego z danymi uzyskanymi w czasie rzeczywistym za pomocą ESM. Dane dotyczące fazy międzynaapadowej, przednapadowej i ponapadowej uzyskano w niewielkiej grupie pacjentów. W okresie prodromalnym lub fazie przednapadowej obserwowano statystycznie istotne obniżenie nastroju i aktywności. Warto zauważyć, że pacjenci retrospektywnie relacjonowali bardziej pozytywne emocje podczas monitorowania niż w czasie rzeczywistym w ESM. Tym sposobem wykazano większą wiarygodność oceny chwilowej.

Przynajmniej w jednym badaniu wykazano zmiany zachowania w fazie przednapadowej. Bruzdo i wsp. użyli metodologii uprzednio stosowanej w schizofrenii.²² W niewielkiej grupie pacjentów zbadali zachowanie w sytuacjach stymulacji emocjonalnej w różnych fazach cyklu padaczkowego. U dwóch pacjentów z ogniskiem w prawym płacie skroniowym precyzja czasowa symulowanych ruchów zmieniała się wraz z nadchodzącym napadem. Można sądzić, że odkrycia te umożliwią przewidywania napadów na podstawie zadań behawioralnych. Wyniki te są w zgodzie z często obserwowanymi w fazie prodromalnej zaburzeniami zachowania.¹³

CZYNNIKI WYZWALAJĄCE/PROWOKUJĄCE

W populacji ogólnej pacjentów z padaczką do 90% z nich identyfikuje co najmniej jeden czynnik prowokujący napady.^{14-17, 52,53} Pacjenci ze słabo kontrolowaną padaczką częściej deklarują czynniki prowokujące niż ci z rzadkimi napadami,^{15,17} podobnie jak pacjenci z dużym poziomem lęku i niskim poczuciem kontroli nad własnym zdrowiem.¹⁷ Stres emocjonalny i zdarzenia życiowe będące źródłem stresu, deprywacja snu, depresja, niepokój, miesiączka i spożycie alkoholu są najczęściej wymienianymi czynnikami prowokującymi napady.^{14-17, 52-55}

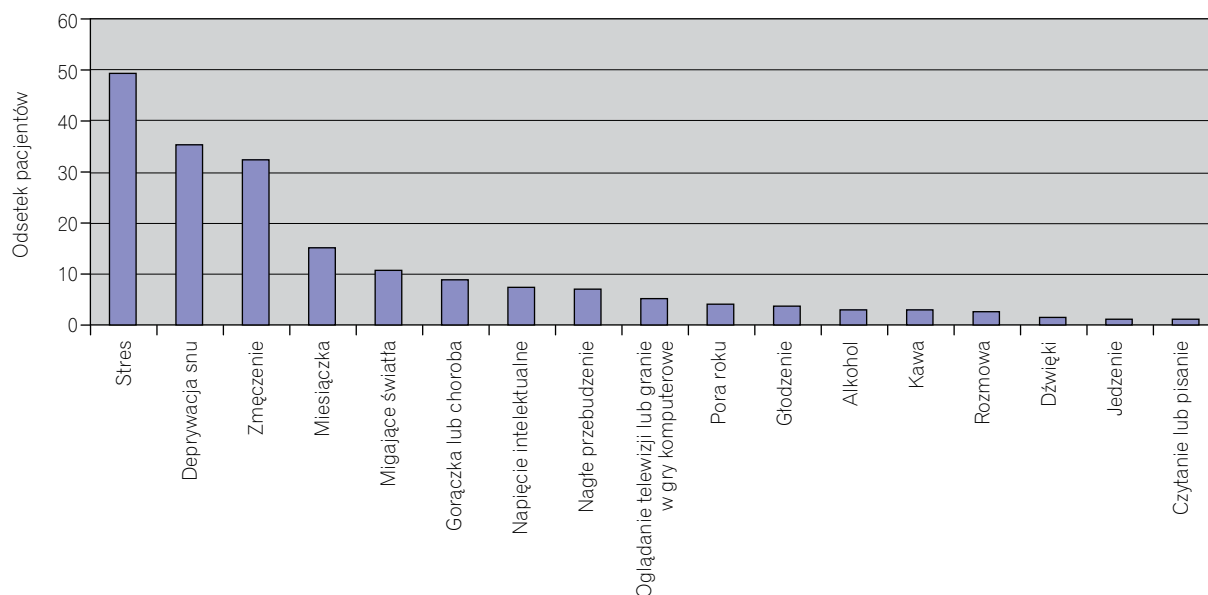
Większość badań mających na celu identyfikację czynników prowokujących oparta jest na ocenie własnej pacjentów. Pacjenci często mogą relacjonować czynniki wyzwalające napady, które nie znajdują potwierdzenia w badaniach prospektywnych, jak na przykład picie kawy (tab. 2, ryc. 2). Najczęściej wymieniane czynniki prowokujące napady to stres emocjonalny i deprywacja snu. Powiązanie tych czynników z wystąpieniem napadów zostało potwierdzone w badaniach prospektywnych.

O ciekawą hipotezę pokusili się ostatnio Rajna i wsp. Twierdzą, że prawdziwie nieprawokowane napady należą do rzadko-

TABELA 2. NAJCZĘŚCIEJ RELACJONOWANE CZYNNIKI PROWOKUJĄCE NAPADY W RÓŻNYCH POPULACJACH (n=1677)

	Stany Zjednoczone	Dania	Norwegia	Suma
1. Stres emocjonalny	106 (18,2%)	73 (24,3%)	171 (21,5%)	350 (20,9%)
2. Deprywacja snu	32 (5,5%)	54 (17,9%)	108 (13,6%)	194 (11,6%)
3. Zmęczenie	51 (8,8%)	35 (11,6%)	74 (9,3%)	160 (9,5%)
4. Alkohol	21 (3,6%)	28 (9,3%)	46 (5,8%)	95 (5,7%)
5. Gorączka	37 (6,4%)	22 (7,3%)	27 (3,4%)	86 (5,1%)
6. Migające światła	10 (1,7%)	28 (9,3%)	35 (4,4%)	73 (4,4%)
7. Nieregularne przyjmowanie leków	27 (4,6%)	21 (7,0%)	14 (1,8%)	62 (3,7%)
8. Miesiączka	4 (1,3%)	5 (3,2%)	20 (4,8%)	29 (3,3%)
9. Wysiętek fizyczny	4 (0,7%)	1 (0,3%)	47 (5,9%)	52 (3,1%)
10. Zdrowie	10 (1,7%)	7 (2,3%)	10 (1,3%)	27 (1,6%)
11. Inne	26 (4,5%)	10 (3,3%)	38 (4,8%)	74 (4,4%)

Na podstawie: Nakken KO, Solaas MH, Kjeldsen MJ, et al. Which seizure-precipitating factors do patients with epilepsy most frequently report? *Epilepsy Behav* 2005, 6 (1): 85-9.



RYCINA 2. Czynniki prowokujące relacjonowane przez pacjentów. (Przedruk z: Sperling MR, Schilling CA, Glosser D, et al. Self-perception of seizure precipitants and their relation to anxiety level, depression, and health locus of control in epilepsy. *Seizure* 2008, 17 (4): 302-7, za pozwoleniem).

ści. Badacze sugerują, że występowanie napadów w padaczce jest konsekwencją zarówno podatności, która jest stała, jak i sytuacyjnych czynników prowokujących, które są zmienne. Jeśli dominuje stała podatność, napady mogą być prowokowane przez subtelne czynniki, które nie są łatwe do wychwycenia. Pacjenci wówczas uważają, że są to napady spontaniczne. Jeśli stała podatność nie jest silna, konieczny jest bardziej zdecydowany czynnik wyzwalający. Jeśli zarówno subtelne, jak i zdecydowane czynniki prowokujące u danego pacjenta zostaną zidentyfikowane, to zgodnie z tą hipotezą będzie można przewidywać napady.

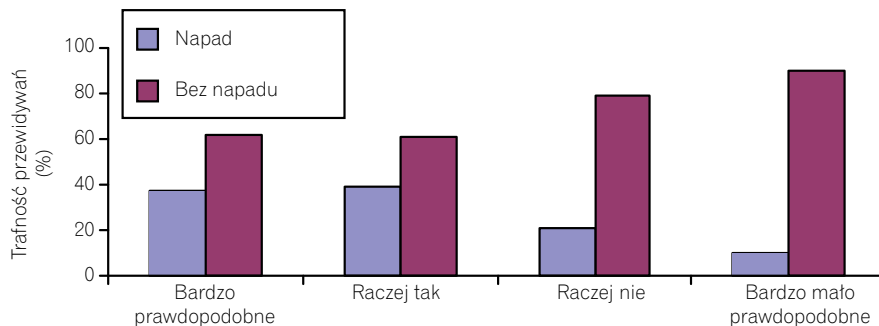
PRZEWIDYWANIA WŁASNE PACJENTÓW W FAZIE PRZEDNAPADOWEJ

Celem jednego badania była ocena zdolności pacjentów do przewidywania napadów.¹⁸ Wykorzystano prospektywny model badawczy z wykorzystaniem tradycyjnych dzienniczków. Pacjenci codziennie odpowiadali na pytanie: „Czy sądzisz, że w ciągu następnych 24 godzin doświadczysz napadu?”. Możliwość odpowiedzi były następujące: wiele prawdopodobne (1), raczej tak (2), raczej nie (3), bardzo mało prawdopodobne (4). W trakcie badania u 71 pacjentów odnotowano 1488 dni z napadami, 475 z nich było poprzedzone przewidywaniem „wiele prawdopodobne” albo „raczej tak”, co dało czułość przewidywań 31,9%. Z kolei 11 388 dni spośród 13 691 bez napadów było poprzedzone przewidywaniem „raczej nie” albo bardzo mało prawdopo-

dobne (swoistość 83,2%). Po dostosowaniu związanym ze zróżnicowaniem badanych uzyskano całkowitą swoistość 87% i czułość 21%. Iloraz szans w teście Cochran-Mantel-Haenszela (OR) dla trafnego przewidywania wyniósł 2,25 (95% przedział ufności [PU] 1,91-265). Oznacza to, że prawdopodobieństwo wystąpienia napadu w okresie 24 godzin po pozytywnym przewidywaniu było ponad dwukrotnie większe.

Zdolność do przewidywania napadów wykazano w całej grupie, jednak przewidywania 12 pacjentów były szczególnie trafne. Nazwano ich przepowiadaczami. Iloraz szans w grupie przepowiadaczy wyniósł 3,14 (95% PU 2,53-3,89). Oznacza to, że prawdopodobieństwo wystąpienia napadu w okresie 24 godzin po pozytywnym przewidywaniu było ponad trzykrotnie większe. W tej podgrupie średnia swoistość przepowiedni wyniosła 88%, a czułość 57%. Po dostosowaniu związanym ze zróżnicowaniem badanych uzyskano swoistość 90% i czułość 37%. Trafność ocen wśród przepowiadaczy przedstawiono na rycinie 3. W kolejnym badaniu wykazano, że stres i niepokój często nakładają się z przecuciem nadchodzącego napadu (patrz dalej).

Głównym ograniczeniem tego wstępnego badania było wykorzystanie papierowej formy dzienniczków, co umożliwiło wsteczne ich wypełnianie. Obecnie trwa badanie wykorzystujące dzienniczki elektroniczne. Wstępne analizy potwierdzające odkrycia poczynione w badaniu z papierową formą dzienniczków (Haut i wsp. 2009, dane niepublikowane).



RYCINA 3. Trafność przewidywań w grupie „przepowiadaczy”. Trafność przewidywań pozytywnych i negatywnych w podgrupie pacjentów (n=12), których przewidywania sprawdzały się najczęściej. Korelacje spersonalizowane.

Konstruowanie modelu przewidującego

Kolejnym krokiem w przewidywaniu napadów jest stworzenie modelu, który wykorzystuje liczne czynniki predykcyjne. W badaniu wykorzystującym dzienniczki papierowe, omówionym powyżej,⁵¹ czynniki prowokujące zostały wprowadzone do modelu przewidującego. Subiektywny poziom stresu, niepokój i liczba godzin snu w ciągu nocy poprzedzającej napad zostały uznane za istotne w tym modelu. Gdy włączono do modelu także przewidywanie własne pacjentów, zmienne, które pozostały w modelu, obejmowały przewidywanie własne pacjenta (OR 0,90, 95% PU 1,8-7,2) i godziny snu poprzedzającej napad nocy (OR 0,90, 95% PU 0,82-0,99). Subiektywne poczucie stresu i niepokoju straciły istotność. Wyciągnięto wniosek, że osoby przeczuwające zbliżający się napad relacjonowały wyższy poziom stresu i niepokoju.

Opierając się na tych danych, analizowano kilka hipotetycznych scenariuszy dla 40-letniej kobiety (tab. 3). Choć to badanie było wstępne i opierało się na formie papierowej

dzienniczek, uzmysłowilo, że konstruowanie modeli przewidujących może być ekscytujące.

Leczenie prewencyjne

Leczenie padaczki tradycyjnie dzieli się na doraźne i profilaktyczne. Leczenie doraźne ma ograniczone zastosowanie i zasadniczo jest stosowane w przypadku przedłużających się napadów, napadów gromadnych i stanu padaczkowego. Leczenie profilaktyczne jest standardem w padaczce. Polega na przewlekłej farmakoterapii, która zmniejsza ryzyko wystąpienia napadu. Kolejnym logicznym krokiem w CDEA, do których należy padaczka, jest leczenie prewencyjne. W założeniu leczenie powinno wyprzedzać zbliżający się napad. Leczenie prewencyjne jest formą pośrednią pomiędzy postępowaniem doraźnym a profilaktyką. Potencjalne korzyści z prewencji są duże. Leczenie podawane jest tylko wówczas, kiedy prawdopodobieństwo jego przydatności jest największe. Zmniejsza to narażenie pacjenta na lek i obniża koszt leczenia. Skuteczne postępowanie prewencyjne znacznie zmniejszyłoby zdrowotne i ekonomiczne obciążenia związane z chorobami epizodycznymi.

TABELA 3. KONSTRUOWANIE MODELU PRZEWIDUJĄCEGO: HIPOTETYCZNE SCENARIUSZE. PRZEWIDYWANIA WŁASNE PACJENTÓW ZASTĄPIŁY W MODELU STRES I NIEPOKÓJ. PRAWDOPODOBNIENIE GDY PACJENCI PRZECZUWALI NADCHODZĄCY NAPAD, RELACJONOWALI WYŻSZY POZIOM STRESU I NIEPOKOJU

Stres	Niepokój	Liczba godzin snu	Ryzyko napadu %	
Mały	Mały	Duża	4,1	
Umiarkowany	Umiarkowana	Umiarkowana	5,9	
Duży	Duży	Mała	8,5	
Stres	Niepokój	Liczba godzin snu	Przewidywania własne	Ryzyko napadu %
Jakikolwiek	Jakikolwiek	Duża	Niskie	2,9
Jakikolwiek	Jakikolwiek	Umiarkowana	Umiarkowane	6,7
Jakikolwiek	Jakikolwiek	Mała	Wysokie	13,1

POTENCJALNE FARMAKOLOGICZNE SPOSOBY PREWENCJI

Podstawą doraźnego postępowania w padaczkę są benzodiazepiny. Danych potwierdzających ich skuteczność w przerywaniu napadów gromadnych, przedłużających się napadów i stanów padaczkowych jest aż nadto.^{57,58} Benzodiazepiny mogłyby mieć istotne znaczenie także w leczeniu prewencyjnym. Pacjent mógłby na przykład przyjmować długo działającą benzodiazepinę, gdy prawdopodobieństwo napadu jest podwyższone. Inną możliwością jest zwiększanie dawki leku stosowanego profilaktycznie, jednak to niesie ze sobą istotne ryzyko toksyczności. Poza leczeniem prewencyjnym u pacjentów z drgawkami gorączkowymi i acetazolamidem w padaczkę okołomenstruacyjnej dotychczas nie publikowano badań dotyczących leczenia prewencyjnego w padaczkę. Prawdopodobnie to się zmieni, gdy pojawią się możliwości przewidywania napadów.

POZAFARMAKOLOGICZNE METODY PREWENCJI

Do pozafarmakologicznych metod prewencji należą: środki ostrożności, które zmniejszają ryzyko wystąpienia napadu oraz łagodzą jego potencjalne konsekwencje, unikanie czynników wyzwalających i inne metody behawioralne.

ŚRODKI OSTROŻNOŚCI

W przypadku zidentyfikowania zwiększonego prawdopodobieństwa napadów pacjent ma szansę wdrożyć środki ostrożności zwiększające jego bezpieczeństwo w dniach wysokiego ryzyka. Może to być unikanie podróży samymi środkami transportu publicznego, powiadomienie rodziny, by co jakiś czas kontaktowała się z pacjentem. Znajomość dni zwiększonego ryzyka pozwoliłaby zoptymalizować te środki ostrożności, tak by nie wprowadzać niepotrzebnego niepokoju i nie zmniejszać jakości życia.

UNIKANIE CZYNNIKÓW PROWOKUJĄCYCH

Unikanie czynników prowokujących jest praktykowane przez wielu pacjentów.^{15,24,52} Pacjenci mogą unikać swoistych dla nich czynników lub tych opisywanych w piśmiennictwie.³⁸ Unikanie czynników prowokujących ma jednak pewne ograniczenia. Pacjenci obawiają się zidentyfikowania czynników prowokujących mogących zwiększyć ich wpływ na skądinąd nieprzewidywalną chorobę. Wiele opisywanych czynników prowokujących nie zostało potwierdzonych w badaniach prospektywnych. Dla wielu czynników prowokujących istnieje duża zmienność osobnicza, nawet w przypadku danej osoby podatność na dany czynnik wywołujący może znacznie różnić się w zależności od ogólnej podatności na napad w chwili jego zadziałania. Tak więc unikanie czynników prowokujących w sposób nieindywidualny może prowadzić do nadmiernych ograniczeń stylu życia. W końcu jednych czynników prowokujących można uniknąć (np. deprywacji snu), a innych nie (np. stresujących sytuacji życiowych).

INNE BEHAVIORALNE TECHNIKI PREWENCYJNE

Za behawioralne sposoby prewencji można uznać wszystkie relacjonowane przez pacjentów sposoby zapobiegania na-

padom. Metodam samokontroli napadów poświęcono kilka badań.^{11,15,52,61,62} Omówiono także sposoby samodzielnego przerywania napadu częściowego. Metody te często opracowywane są przez pacjentów i obejmują relaks lub koncentrację. Do opisywanych technik relaksacyjnych należą: głębokie oddychanie, stopniowe rozluźnianie mięśni, biofeedback i joga.^{38,62,63} Z drugiej strony niektórzy pacjenci deklarują, że skupienie, wykonywanie obliczeń w myślach lub koncentracja na zadaniach mogą skutecznie przerywać zbliżający się napad. Opisywano także swoistą metodę przerywania napadów poprzez aktywację przylegających okolic korowych. Na przykład pacjent, którego napady rozpoczynają się od parestezji, odkrył, że zaciśnięcie pięści zapobiega u niego uogólnieniu napadu.³⁸ Choć temat jest ciekawy, dotychczas nie przeprowadzono badania weryfikującego możliwość prewencji napadów za pomocą technik behawioralnych wymyślonych przez pacjentów.

Podsumowanie

W pracy omówiono cykl padaczkowy. Wyróżniono fazę międzynaпадową, przednapadową, napadową i ponapadową. Dostępne dane sugerują, że fazę przednapadową można zidentyfikować na podstawie badań neurofizjologicznych, objawów zwiastunowych, obecności czynników prowokujących i oceny własnej pacjentów. Za pomocą badań wykorzystujących dzienniczki wykazano, że rozkład napadów w czasie nie jest przypadkowy i że część pacjentów jest w stanie przewidywać zbliżające się napady. Dane zebrane na podstawie badań z wykorzystaniem formy papierowej dzienniczek i wstępne analizy badania z wykorzystaniem elektronicznych dzienniczek sugerują, że przewidywanie napadów jest możliwe.

Choć wiele danych przemawia za przewidywaniem napadów i leczeniem prewencyjnym, pozostało kilka niewiadomych. Po pierwsze, jaka część pacjentów z padaczką jest w stanie przewidywać napady? Po drugie, na ile ich przewidywania są trafne? I w końcu, jaka metoda postępowania prewencyjnego jest najlepsza u pacjentów, których przewidywania są wystarczająco wiarygodne?

Odpowiedź na te pytania może doprowadzić do zmniejszenia obciążeń związanych z padaczką poprzez możliwość przewidywania napadów i stworzenie podstaw do leczenia prewencyjnego. Praca ta może pogłębić zrozumienie padaczki, dostarczając kontekstów klinicznych do badania procesów odpowiedzialnych za przejście z fazy międzynaпадowej do przednapadowej i napadowej. Konieczne są kolejne badania prospektywne. Zadanie nie jest łatwe, jednak jak jasno wynika z omówionych powyżej doniesień, nadzieje na poprawę jakości życia pacjentów z padaczką są duże.

Podziękowania

Autorzy składają serdeczne podziękowania za współpracę dr. Charlesowi B. Hallowi i dr. Howardowi Tennenowi.

This article from Neurologic Clinics of North America (Volume 27, Number 4, November 2009; 925-940, Sheryl R. Haut, MD, Richard B. Lipton, MD) is published by arrangement with Elsevier Inc., New York, New York, USA.

PIŚMIENICTWO

- Haut SR, Bigal M, Lipton RB. Chronic disorders with episodic manifestations: Focus on epilepsy and migraine. *Lancet Neurol.* 2006; 5: 148–157.
- Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med.* 2000; 342 (5): 314–319.
- Fisher RS, Vickrey BG, Gibson P, et al. The impact of epilepsy from the patient's perspective I. Descriptions and subjective perceptions. *Epilepsy Res.* 2000; 41: 39–51.
- Fisher RS. Epilepsy from the patient's perspective: review of results of a community-based survey. *Epilepsy Behav.* 2000; 1 (4): S9–14. CrossRef
- Asadi-Pooya AA, Schilling CA, Glosser D, et al. Health locus of control in patients with epilepsy and its relationship to anxiety, depression, and seizure control. *Epilepsy Behav.* 2007; 11 (3): 347–350. CrossRef
- Mormann F, Kreuz T, Rieke C, et al. On the predictability of epileptic seizures. *J Clin Neurophysiol.* 2005; 116 (3): 569–587.
- Litt B, Echaz J. Prediction of epileptic seizures. *Lancet Neurol.* 2002; 1 (1): 22–30.
- Sackellares JC. Seizure prediction. *Epilepsy Curr.* 2008; 8 (3): 55–59.
- Skarpaas TL, Morrell MJ. Intracranial stimulation therapy for epilepsy. *Neurotherapeutics.* 2009; 6 (2): 238–243.
- Hughes J, Devinsky O, Feldmann E, et al. Premonitory symptoms in epilepsy. *Seizure.* 1993; 2: 201–203.
- Rajna P, Clemens B, Csibri E, et al. Hungarian multicenter epidemiologic study of the warning and initial symptoms (prodrome, aura) of epileptic seizures. *Seizure.* 1997; 6: 361–368.
- Schulze-Bonhage A, Kurth C, Carius A, et al. Seizure anticipation by patients with focal and generalized epilepsy: a multicentre assessment of premonitory symptoms. *Epilepsy Res.* 2006; 70: 83–88.
- Scaramelli A, Braga P, Avellanal A, et al. Prodromal symptoms in epileptic patients: Clinical characterization of the pre-ictal phase. *Seizure.* 2009; 18 (4): 246–250.
- Nakken KO, Solaas MH, Kjeldsen MJ, et al. Which seizure-precipitating factors do patients with epilepsy most frequently report?. *Epilepsy Behav.* 2005; 6 (1): 85–89.
- Spector S, Cull C, Goldstein LH. Seizure precipitants and perceived self-control of seizures in adults with poorly controlled epilepsy. *Epilepsy Res.* 2000; 38 (2–3): 207–216.
- Neugebauer R, Paik M, Hauser WA, et al. Stressful life events and seizure frequency in patients with epilepsy. *Epilepsia.* 1994; 35 (2): 336–343.
- Sperling MR, Schilling CA, Glosser D, et al. Self-perception of seizure precipitants and their relation to anxiety level, depression, and health locus of control in epilepsy. *Seizure.* 2008; 17 (4): 302–307.
- Haut SR, Hall CB, LeValley AJ, et al. Can patients with epilepsy predict their seizures?. *Neurology.* 2007; 68: 262–266.
- Litt B, Esteller R, Echaz J, et al. Epileptic seizures may begin hours in advance of clinical onset: a report of five patients. *Neuron.* 2001; 30 (1): 51–64.
- Wright MA, Orth M, Patsalos PN, et al. Cortical excitability predicts seizures in acutely drug-reduced temporal lobe epilepsy patients. *Neurology.* 2006; 67 (9): 1646–1651. CrossRef
- Badawy R, Macdonell R, Jackson G, et al. The peri-ictal state: cortical excitability changes within 24 h of a seizure. *Brain.* 2009; 132 (Pt 4): 1013–1021.
- Bruzzo AA, Gesierich B, Rubboli G, et al. Predicting epileptic seizures with a mental simulation task: a prospective study. *Epilepsy Behav.* 2008; 13 (1): 256–259.
- Willard KS, Licht BG, Gilmore RL, et al. Affect in patients with epilepsy undergoing video/EEG monitoring: retrospective versus momentary assessment and temporal relationship to seizures. *Epilepsy Behav.* 2006; 8 (3): 625–634.
- Petitmengin C, Baulac M, Navarro V. Seizure anticipation: are neurophenomenological approaches able to detect preictal symptoms?. *Epilepsy Behav.* 2006; 9 (2): 298–306.
- Tauboll R, Lundervold A, Gjerstad L. Temporal distribution of seizures in epilepsy. *Epilepsy Res.* 1991; 8: 153–165.
- Binnie CD, Aarts JHP, Houtkooper MA, et al. Temporal characteristics of seizures and epileptiform discharges. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1984; 58: 498–505.
- Balish M, Albert P, Theodore WH. Seizure frequency in intractable partial epilepsy: a statistical analysis. *Epilepsia.* 1991; 32 (5): 642–649.
- Milton JG, Gotman J, Remillard GM, et al. Timing of seizure recurrence in adult epileptic patients: a statistical analysis. *Epilepsia.* 1987; 28 (5): 471–478.
- Haut SR, Lipton RB, LeValley A, et al. Identifying seizure clusters in patients with epilepsy. *Neurology.* 2005; 65 (8): 1313–1315.
- Hopkins A, Davies P, Dobson C. Mathematical models of patterns of seizures: their use in the evaluation of drugs. *Arch Neurol.* 1985; 42: 463–467.
- Bauer J, Burr W. Course of chronic focal epilepsy resistant to anticonvulsant treatment. *Seizure.* 2001; 10: 239–246.
- Haut SR. Seizure clustering. *Epilepsy Behav.* 2006; 8 (1): 50–55.
- Iasemidis LD, Shiau DS, Pardalos PM, et al. Long-term prospective on-line real-time seizure prediction. *Clin Neurophysiol.* 2005; 116 (3): 532–544.
- Stacey WC, Litt B. Technology insight: neuroengineering and epilepsy—designing devices for seizure control. *Nat Clin Pract Neurol.* 2008; 4 (4): 190–201.
- Boylan LS. Peri-ictal behavioral and cognitive changes. *Epilepsy Behav.* 2002; 3 (1): 16–26. CrossRef
- Binnie CD, Kasteleijn-Nolst Trenité DG, Smit AM, et al. Interactions of epileptiform EEG discharges and cognition. *Epilepsy Res.* 1987; 1 (4): 239–245.
- Aarts JH, Binnie CD, Smit AM, et al. Selective cognitive impairment during focal and generalized epileptiform EEG activity. *Brain.* 1984; 107 (Pt 1): 293–308.
- Wolf P. The role of nonpharmaceutical conservative interventions in the treatment and secondary prevention of epilepsy. *Epilepsia.* 2002; 43 (Suppl 9): 2–5.
- Giffin NJ, Ruggiero L, Lipton RB, et al. Premonitory symptoms in migraine: an electronic diary study. *Neurology.* 2003; 60 (2): 935–940.
- Hall CB, Lipton RB, Tennen H, et al. Early follow-up data from seizure diaries can be used to predict subsequent seizures in same cohort by borrowing strength across participants. *Epilepsy Behav.* 2009; 14 (3): 472–475.
- Efron B, Morris C. Stein's paradox in statistics. *Sci Am.* 1977; 236: 119–127.
- Burton C, Weller D, Sharpe M. Are electronic diaries useful for symptoms research? A systematic review. *J Psychosom Res.* 2007; 62 (5): 553–561.
- Tennen H, Affleck G, Armeli S. Personality and daily experience revisited. *J Pers.* 2005; 73 (6): 1465–1483.
- Zautra AJ, Affleck GG, Davis MC, et al. Assessing the ebb and flow of daily life with an accent on the positive. *Handbook of methods in positive psychology.* New York: Oxford University Press; 2007.
- Eklholm O. Influence of the recall period on self-reported alcohol intake. *Eur J Clin Nutr.* 2004; 58 (1): 60–63.
- Robinson MD, Clore GL. Episodic and semantic knowledge in emotional self-report: evidence for two judgment processes. *J Pers Soc Psychol.* 2002; 83 (1): 198–215.
- Todd M, Tennen H, Carney MA, et al. Do we know how we cope? Relating daily coping reports to global and time-limited retrospective assessments. *J Pers Soc Psychol.* 2004; 86: 310–319.
- Ptacek JT, Patterson DR, Montgomery BK, et al. Pain, coping, and adjustment in patients with burns: preliminary findings from a prospective study. *J Pain Symptom Manage.* 1995; 10 (6): 446–455.
- Csikszentmihalyi M, Larson R. Validity and reliability of the Experience-Sampling Method. *J Nerv Ment Dis.* 1987; 175 (9): 526–536.
- Blanchet P, Frommer GP. Mood change preceding epileptic seizures. *J Nerv Ment Dis.* 1986; 174 (8): 471–476.
- Haut SR, Hall CB, Masur J, et al. Seizure occurrence: precipitants and prediction. *Neurology.* 2007; 69 (20): 1905–1910. CrossRef
- Antebi D, Bird J. The facilitation and evocation of seizures. A questionnaire study of awareness and control. *Br J Psychiatry.* 1993; 162: 759–764.
- Frucht MM, Quigg M, Schwaner C, et al. Distribution of seizure precipitants among epilepsy syndromes. *Epilepsia.* 2000; 41: 1534–1539.
- Temkin NR, Davis GR. Stress as a risk factor for seizures among adults with epilepsy. *Epilepsia.* 1984; 25 (4): 450–456.
- Haut SR, Vouyiouklis M, Shinnar S. Stress and epilepsy: a patient perception survey. *Epilepsy Behav.* 2003; 4: 511–514.
- Rajna P, Solyom A, Mezőfi L, et al. Are there real unprovoked/unprecipitated seizures?. *Med Hypotheses.* 2008; 71 (6): 851–857.
- Treatment of convulsive status epilepticus. Recommendations of the Epilepsy Foundation of America's working group on status epilepticus. *JAMA.* 1993; 270: 854–859.
- Costello DJ, Cole AJ. Treatment of acute seizures and status epilepticus. *J Intensive Care Med.* 2007; 22 (6): 319–347.
- Verrotti A, Latini G, di Corcia G, et al. Intermittent oral diazepam prophylaxis in febrile convulsions: its effectiveness for febrile seizure recurrence. *Europ J Paediatr Neurol.* 2004; 8 (3): 131–134.
- Lim LL, Foldvary N, Mascha E, et al. Acetazolamide in women with catamenial epilepsy. *Epilepsia.* 2001; 42 (6): 746–749.
- Cull CA, Fowler M, Brown SW. Perceived self-control of seizures in young people with epilepsy. *Seizure.* 1996; 5 (2): 131–138.
- Fenwick P. The behavioral treatment of epilepsy generation and inhibition of seizures. *Neurol Clin.* 1994; 12 (1): 175–202.
- Yardi N. Yoga for control of epilepsy. *Seizure.* 2001; 10 (1): 7–12.

Komentarz

Prof. CMKP dr hab. n. med. Joanna Jędrzejczak

Klinika Neurologii i Epileptologii CMKP,

Warszawa

Nowy rok jest zawsze czasem postanowień, ale i nowych nadziei. Wybrałam dzisiaj dla Państwa artykuł jako wyraz nieodłącznej nadziei, jaka towarzyszy lekarzom i pacjentom z padaczką. A mianowicie nadzieja na poznanie istoty tej choroby, a co się z tym łączy, możliwość przewidzenia wystąpienia napadu i znalezienia czynników go prowokujących.

Autorzy prezentują niezwykle ważne spojrzenie na padaczkę nie tylko poprzez pryzmat napadów padaczkowych, ale także funkcjonowania chorego w okresie międzynaпадowym. Jeśliby zadali Państwo swoim pacjentom z padaczką pytanie, co właściwie jest dla nich najtrudniejsze w akceptacji choroby, to w zdecydowanej większości wskazałyby nieprzewidywalność napadów.

Większość chorych, jeśli nie wszyscy, czy ich rodziny starają się odnaleźć czynniki ostrzegawcze lub sytuacje, które dawałyby możliwość przewidzenia wystąpienia napadu. Starają się zrozumieć, dlaczego i kiedy może wystąpić napad padaczkowy. Autorzy pracy przedstawiają Państwu przegląd prób badań tego niezwykle złożonego procesu.

Trudność polega na dużej heterogenności pacjentów z padaczką i wszelkie uogólnienia mogą przynieść więcej strat niż korzyści. Niemniej jednak czynniki ostrzegające przed napadami, czy je prowokujące powinny być znane lekarzowi i jego pacjentom. W tym kontekście bardzo ważne wydaje się rozróżnienie napadu prostego od zwiastunu napadu padaczkowego. Napady proste zwykle traktowane są przez pacjentów właśnie jako zwiastun lub aura właściwego napadu, podczas gdy jest to napad padaczkowy, który może się zakończyć na tym etapie lub przejść w inne formy napadu padaczkowego. Niewłaściwe traktowanie tego incydentu może prowadzić do oczywistych pomyłek w terapii. Z kolei często zwiastuny trwające różnie długo (godziny lub nawet dni) nie mają charakteru padaczkowego i są w istocie tym fenomenem, który zasługuje na bardziej wnikliwą analizę. Zwiastuny są istotne w ocenie rytmu występowania napadów. Określenia, które często się słyszy od pacjentów lub ich bliskich, takie jak: „Wiem już od rana, że będę mieć napad” lub „Jak zaczyna się tak zachowywać, to wiem, że może być napad”, mogą mieć bardzo istotny wpływ na funkcjonowanie, w pewnym sensie na przygotowanie się do napadu. Każda biologiczna cykliczność (fazy księżycy, zmiany cyklu menstruacyjnego, zmiany pogody itp.) wywiera potencjalny wpływ na występowanie napa-

dów. Problemem jest uchwycenie tej korelacji i dostosowanie jej do pacjenta. Niestety, na obecnym etapie nie umiemy tego zrobić.

Od dawna prowadzone są badania przy użyciu EEG w celu wykrycia charakterystycznego zapisu lub sygnału biologicznego, który mógłby zapowiedzieć napad. Zasadniczą kwestię stanowi zależność czasu wystąpienia ewentualnego sygnału i napadu. Przedstawione w pracy badania są kolejnymi, jakże niezbędnymi próbami odpowiedzi na pytanie, czy i w jaki sposób można przewidzieć napady padaczkowe. Zdefiniowanie tego, co autorzy nazywają fazą przednapadową, w odróżnieniu od znacznie dłuższej międzynaпадowej, jest ważne, ale zawsze pozostaje kwestia czasu jej trwania. Większość pomysłów badawczych wynika z obserwacji pacjentów. Na przykład pacjenci sami zauważają, że po napadach gromadnych z reguły następuje dłuższy okres wolny od napadów. To pacjenci dążą do leczenia zapobiegającego, które sprowadza się do pytania: „Czy mogę wziąć coś, żeby napad nie nastąpił, np. w czasie kolokwium habilitacyjnego czy ślubu”. Zawsze wyciera chęć przewidzenia napadu i zapobieżenia mu albo zminimalizowania jego skutków.

Jednak jest to tak złożone zjawisko z punktu widzenia neurofizjologa, że jak słusznie piszą autorzy, nie może opierać się tylko na odczuciach pacjenta. Należy zaangażować zaawansowane techniki analizy matematycznej w celu stworzenia katalogu czynników ostrzegawczych, wyzwalających i subiektywnie przewidujących. Niezwykle trudno znaleźć czynniki ostrzegawcze, jeśli leżą one w sferze neuropsychologicznej, niezwykle trudno jest ważyć poszczególne czynniki, niezwykle trudno jest odróżnić, czy zaburzenie zachowania mowy, koncentracji jest szeroko pojętym zwiastunem, czy być może niedrgawkowym stanem padaczkowym.

Napady muszą być traktowane jako wypadkowa wielu czynników, a bez wątplenia istnieje potrzeba znalezienia klucza do tego zamka. Poza pytaniami bez odpowiedzi, które stawiają sobie autorzy i które stawiają nasi pacjenci, należy z całą mocą podkreślić, że wnikliwa analiza, obserwacja pacjenta jest niezbędna do prawidłowego postępowania terapeutycznego. W Polsce wielu lekarzy zaleca pacjentom notowanie napadów i czasami opisywanie czynników istotnych z punktu widzenia ryzyka napadów. Proponowane coraz częściej stosowanie dzienników elektronicznych jest dostępne również dla polskich pacjentów, np. na stronie www.tacyjakja.pl, na którą serdecznie zapraszam. Portal powstał właśnie w celu monitorowania chorób przewlekłych, co wpisuje się w Guided Self-Management Program for Patients. Celem portalu TacyJakJa.pl jest propagowanie samokontroli przebiegu choroby przewlekłej według wskazówek lekarza właśnie poprzez prowadzenie dzienników objawów i leczenia online.