

**Padaczka pierwszego roku życia (z wyłączeniem okresu noworodkowego) - korelacje kliniczno- elektroencefalograficzne.**

lek. Agnieszka Sawicka

Rozprawa doktorska

Promotor: dr hab. n. med. Maria Mazurkiewicz- Beldzińska, prof. nadzw. GUMed

Klinika Neurologii Rozwojowej

Gdański Uniwersytet Medyczny

Gdańsk, 2018



Rozprawę dedykuję moim ukochanym dzieciom Judycie i Mateuszowi, który pomimo swoich przeciwności losu nie poddawał się. Codziennym uśmiechem i siłą dodawał mi wiary.

#### Podziękowania

Pragnę podziękować Pani Profesor Marii Mazurkiewicz-Bęldzińskiej przede wszystkim za niezachwianą wiarę w sens podejmowanego wysiłku w mojej pracy klinicznej. Dziękuję również za inspirację, pomoc merytoryczną i ogromną cierpliwość w czasie tworzenia niniejszej rozprawy. Dziękuję za zaufanie i wiarę we mnie, którymi Pani Profesor mnie obdarzyła.

Bardzo dziękuję mojej rodzinie: Samborowi, Judycie i Mateuszowi za cierpliwość, wyrozumiałość oraz wsparcie.

Podziękowania kieruję również w stronę współpracowników Kliniki Neurologii Rozwojowej za życzliwość oraz wsparcie.



## Spis treści

I. Objasnienie skrótów zastosowanych w rozprawie	8
II. Spis tabel	10
III. Spis wykresów.	11
VI. WSTĘP	12
1. Rys historyczny	12
2. Definicja padaczki	13
3. Odrębności napadów padaczkowych u niemowląt	15
4. Epidemiologia padaczki	16
4.1. Częstość występowania i śmiertelność .....	16
4.2. Czynniki wpływające na częstość wystąpienia padaczki u niemowląt. ....	17
5. Drgawki gorączkowe	20
6. Drgawki noworodkowe	21
7. Klasyfikacja padaczki	22
7.1. Klasyfikacja napadów padaczkowych wg. ILAE. ....	22
7.1.1. Klasyfikacja napadów uogólnionych .....	22
7.1.2. Napady ogniskowe .....	22
7.1.3. Napady o nieznanym początku .....	23
7.1.4. Napady niesklasyfikowane.....	23
7.2. Encefalopatia padaczkowa.....	24
7.3. Zespoły padaczkowe.....	24
7.3.1. Charakterystyka zespołów padaczkowych występujących u niemowląt: .....	24
8. Etiologia padaczki	32
8.1. Przyczyny genetyczne.....	32
8.2. Przyczyny strukturalne.....	34
8.3. Przyczyny metaboliczne .....	35
8.4. Przyczyny immunologiczne.....	35
8.5. Przyczyny infekcyjne.....	36
8.6. Przyczyny nieznanne .....	36
9. Różnicowanie napadów padaczkowych w wieku niemowlęcym	37
10. Diagnostyka padaczki w wieku niemowlęcym	39
10.1. Testy laboratoryjne .....	39
10.2. Elektroencefalografia (EEG) .....	39
10.2.1. Odmienności badania elektroencefalograficznego u niemowląt.....	39
10.2.2. Elektroencefalografia w zespołach padaczkowych u niemowląt. ....	40
10.3. Rezonans magnetyczny mózgowia (MRI).....	41
10.4. Spektroskopia rezonansu magnetycznego (MRS), Tomografia emisyjna pojedynczych fotonów (SPECT), Pozytonowa tomografia emisyjna (PET). ....	42
11. Leczenie padaczki u niemowląt	43

V. CELE PRACY	44
VI. MATERIAŁ I METODY	45
1. Informacje ogólne	45
2. Zgoda na przeprowadzenie badań	45
3. Kryteria doboru pacjentów do badania	46
3.1. Kryteria włączenia: .....	46
3.2. Kryteria wyłączenia .....	46
4. Analiza danych	46
4.1. Metody statystyczne .....	46
5. Przebieg diagnostyki w grupie pacjentów z podejrzeniem padaczki	47
5.1. Wywiad z opiekunami dziecka .....	47
5.2. Ocena rozwoju psychoruchowego niemowląt .....	47
5.3. Skala oceny rozwoju niemowlęcia .....	47
5.4. Analiza semiologii napadów padaczkowych .....	47
5.4.1. Pierwszy etap kwalifikacji napadu padaczkowego .....	47
5.4.2. Klasyfikacja napadów ze względu na stronność napadu niezależnie od wyniku EEG .....	49
5.4.3. Kwalifikacja napadu padaczkowego na podstawie zmian w zapisie EEG .....	49
5.4.4. Określenie korelacji semiologii napadu padaczkowego z zapisem EEG .....	50
5.5. Metody wykorzystywane w analizie etiologii padaczki .....	50
5.5.1. Badania laboratoryjne .....	51
5.5.2. Rezonans magnetyczny mózgowia (MRI) .....	52
5.6. Diagnoza zespołu padaczkowego .....	52
6. Ocena długości trwania napadu padaczkowego	53
7. Dane kliniczne dzieci z padaczką.	53
VII. WYNIKI	55
1. Epidemiologia badanej grupy pacjentów	55
1.1. Płeć pacjentów .....	55
1.2. Wiek niemowląt w badanej populacji .....	55
1.3. Wiek wystąpienia pierwszych napadów padaczkowych .....	55
1.4. Rozwój psychoruchowy niemowląt na początku obserwacji .....	56
1.5. Dane dotyczące obciążenia ciążowego i okołoporodowego w badanej populacji. ..	56
1.6. Rodzinne występowanie padaczki .....	57
1.7. Dane dotyczące długości okresu od pojawienia się napadów padaczkowych do czasu postawienia rozpoznania padaczki .....	57
2. Semiologia napadów padaczkowych w badanej grupie niemowląt.	58
3. Korelacja kliniczno- elektroencefalograficzna.	61
4. Dane dotyczące etiologii padaczki w badanej populacji	64
4.1. Przyczyny genetyczne .....	64
4.2. Wrodzone choroby metaboliczne .....	64

4.3. Nieprawidłowości w strukturze mózgowia.....	64
4.3.1. Nieprawidłowości o znaczeniu klinicznym.....	66
4.3.1.1. Zależność między wiekiem wystąpienia napadów a obecnością nieprawidłowości istotnych klinicznie w MRI mózgowia	64
4.3.1.2. Zależność między czasem trwania napadu a etiologią	65
5. Czas trwania napadu	65
6. Ogólna charakterystyka badanej grupy	66
6.1 Czas występowania napadów padaczkowych.....	69
6.2 Porównanie okresu wystąpienia pierwszych napadów padaczkowych. ....	69
6.3 Typ napadów padaczkowych w poszczególnych grupach.....	69
6.4. Etiologia padaczki w poszczególnych grupach. ....	70
6.5. Analiza rozwoju psychoruchowego.....	72
7. Analiza występowania zespołów elektro-klinicznych w badanej grupie	75
VIII. OMÓWIENIE	76
1. Epidemiologia grupy badanej	76
2. Analiza czynników wpływających na opóźnienie rozpoznania padaczki	77
3. Etiologia (genetyczna i metaboliczna) padaczki w grupie badanej.	79
4. Wyniki badania neuroobrazowego mózgowia w badanej populacji.	82
5. Semiologia napadów padaczkowych w badanej grupie	84
6. Analiza długości trwania napadów padaczkowych w analizowanej populacji	88
7. Czynniki warunkujące lekooporność padaczki oraz prospektywna ocena przebiegu klinicznego w badanej grupie niemowląt.	90
8. Analiza korelacji kliniczno-elektroencefalograficznych w badanej grupie.	95
9. Analiza zespołów elektroklinicznych w badanej grupie niemowląt.	98
VIII. WNIOSKI	100
Załącznik 1	102
Załącznik 2.	104
Literatura	106

## **I. Objaśnienie skrótów zastosowanych w rozprawie (kolejność alfabetyczna)**

ADSL: Deficyt liazy adenylobursztynianowej, ang. Adenylosuccinate lyase deficiency

AHC: Naprzemienna Hemiplegia Dziecięca, ang. Alternating Hemiplegia of Childhood

anty- GAD: przeciwciała przeciw dekarboksylazie kwasu glutaminowego

ATP1A3: ATPase sodo- potaso zależna transportująca podjednostkę alfa 3, ang. ATPase Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> transporting subunit alpha 3

BIE: Łagodna Padaczka Wieków Niemowlęcego, ang. Benign Infantile Epilepsy

CDLK-5: ang. cyclin-dependent kinase-like 5

CRP: białko ostrej fazy ang. C- reactive protein

DS.: zespół Dravet ang. Dravet Syndrome

EEG: elektroencefalografia

EIEE: wczesnoniemowlęca encefalopatia padaczkowa ang. Early Infantile Epileptic Encephalopathy

EMEE: wczesna miokloniczna encefalopatia padaczkowa ang. early myoclonic epileptic encephalopathy

FAS: Alkoholowy Zespół Płodowy, ang. Fetal Alcohol Syndrome

GCP: dobra praktyka kliniczna ang. Good Clinical Practice

GCMS: chromatografia gazowa- spektrometria mas ang. Gas chromatography–mass spectrometry

GEFS+: Drgawki Gorączkowe Plus ang. generalized epilepsy with febrile seizures plus

wideo-EEG: wideo elektroencefalografia

GLUT-1: transporter glukozy typu 1 ang. Glucose transporter 1

HPLC: wysokosprawna chromatografia cieczowa

IBE (International Bureau for Epilepsy): Międzynarodowe Biuro ds. Padaczki

ICOE-G – Idiopatyczna dziecięca padaczka płata potylicznego ang. Idiopathic childhood occipital epilepsy of Gastaut

ILAE: Międzynarodowa Liga Przeciwpadaczkowa, ang. International League Against Epilepsy

IME: wrodzone defekty metaboliczne, ang. Inborn Metabolic Errors

KCNQ1: kanał potasowy bramkowany napięciem, ang. potassium channel, voltage-gated

MPSI: Padaczka niemowląt z wędrującymi napadami ogniskowymi, ang. Malignant Migrating Partial Seizures in Infancy

MRI: obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego, ang. magnetic resonance imaging



MRS: spektroskopia rezonansu magnetycznego, ang. Magnetic Resonance Spectroscopy

MS/MS: tandemowa spektrometria mas, ang. Tandem mass spectrometry

NGS: sekwencjonowanie DNA następnej generacji ang. Next-Generation Sequencing

NMDA: receptor kwasu N- metylo- D- asparaginowego, ang. N-methyl-Daspartate receptor

NREM: sen wolnofalowy, ang.non- rapid eye movement

OS: Zespół Ohtahara, ang. Ohtahara Syndrome

PCDH 19: ang. potential calcium-dependent cell-adhesion protein

PDE: padaczka zależna od pirydoksyny, ang. pyridoxine-dependent epilepsy

PET: pozytronowa tomografia emisyjna, ang. Positron-emission tomography

PRRT2: bogate w prolinę białko transbłonowe 2, ang: proline-rich transmembrane protein 2

PS: Zespół Panayiotopouloso, ang. Panayiotopoulos Syndrome

SBA: wzorzec cisza- wyładowanie, ang. burst suppression pattern

STXB-1: białko wiążące się z syntaksyną 1, ang. syntaxin-binding protein 1

SCN1A: kanał sodowy podjednostka alfa, ang. sodium channel, neuronal type I, alpha subunit

SMEI: Ciężka Padaczka Miokloniczna Niemowląt, ang. Severe myoclonic epilepsy of infancy

SPECT: tomografia emisyjna pojedynczych fotonów, ang. Single-photon emission computed tomography

Zespół FIRES: Zespół padaczkowy zależny od infekcji przebiegającej z gorączką, ang. Febrile infection-related Epilepsy Syndrome

## II. Spis tabel

Tabela 1. Czynniki ryzyka zachorowania na padaczkę.....	17
Tabela 2. Podstawowe różnice między zespołem Ohtahara oraz wczesną miokloniczną encefalopatią padaczkową. ....	28
Tabela 3. Różnicowanie napadów zgięciowych. ....	29
Tabela 4. Etiologia Zespołu Westa. ....	30
Tabela 5. Zespoły padaczkowe uwarunkowane genetycznie.....	33
Tabela 6. Stany napadowe niepadaczkowe wieku niemowlęcego. ....	37
Tabela 7. Wzorce zapisu EEG.....	41
<i>Tabela 8. Wiek niemowląt badanej populacji</i> .....	55
Tabela 9. Wiek wystąpienia pierwszych napadów padaczkowych w badanej populacji....	55
Tabela 10. Semiologia napadów padaczkowych w badanej populacji. ....	58
Tabela 11. Korelacja typu napadu i zapisu EEG.....	61
Tabela 12. Rozkład nieprawidłowości strukturalnych w analizowanej grupie. ....	65
Tabela 13. Czas trwania napadów w badanej populacji w zależności od wieku niemowlęcia .....	67
Tabela 14. Długość trwania napadu w zależności o semiologii napadu .....	68
Tabela 15. Początek napadów padaczkowych w grupie 1. i 2. ....	69
Tabela 16. Częstość występowania napadów uogólnionych w grupie 1. i 2. ....	70
Tabela 17. Etiologia padaczki w grupie 1. i 2. ....	71
Tabela 18. Stwierdzona etiologia padaczki u dzieci z napadami zgięciowymi. ....	71
Tabela 19. Ocena obecności regresu w rozwoju psychoruchowym w grupie 1. i 2. ....	72
Tabela 20. Charakterystyka kliniczna grup 1 i 2.....	72
Tabela 21. Zespoły elektrokliniczne w badanej grupie.....	75

### **III. Spis wykresów**

Wykres 1. Rozkład zmian strukturalnych mózgowia w zależności od wieku niemowlęcia. .....	66
Wykres 2. Długość trwania napadu w zależności od semiologii (oś y- ilość napadów, oś x- czas trwania pojedynczego napadu). .....	68
Wykres 3. przedstawia częstość występowania etiologii w zależności od wieku pacjenta, w którym wystąpiły pierwsze napady padaczkowe. ....	73

## VI. WSTĘP

### 1. Rys historyczny

Najstarsze informacje o padaczce pochodzą z Mezopotamii oraz Egiptu, sprzed 4 tysięcy lat. Hammurabii w swoim kodeksie zawarł informację o „kurczowej chorobie”, która jeśli pojawi się u niewolnika w przeciągu miesiąca od zakupu, można go zwrócić poprzednikowi. W Babilonii uważano, że chorobę tą powoduje opętanie przez duchy. Rzymianie zaś traktowali padaczkę jako „klątwę sali obrad” zesłaną przez bogów.

Słowo „epilepsja” pochodzi z greki i oznacza- schwywanie, posiadanie lub bycie czymś dotkniętym. Starożytni Grecy uważali je za „schorzenie święte” i wydawane odgłosy przez człowieka w trakcie napadu padaczkowego traktowali jako przekazywane przez bogów. Hipokrates w swojej książce „O świętej chorobie”, krytykował ten przesąd: *„Wysuwają bóstwo jako tarczę i osłonę własnej bezradności i nieposiadania środków, których użycie byłoby pożytecznym. Nie chcąc ujawnić swej zupełnej niewiedzy, uznali to cierpienie za święte i dobrawszy sobie odpowiednie uzasadnienie, oparli sposób leczenia na bezpiecznym dla siebie gruncie, stosując oczyszczenie i zaklęcia”*. Hipokrates zauważył jako pierwszy, że u podłoża padaczki leżą zaburzenia funkcjonowania mózgu: *„epilepsja nie wydaje się od wszystkich innych chorób ani bardziej boską, ani bardziej świętą oraz posiada swą przyczynę naturalną i powód”*, a za objawy wywołujące chorobę uznał: silny ból, intensywne światło i emocje. Hipokrates opisał jako pierwszy kraniotomię - zauważył, że należy ją wykonać po stronie przeciwnej do występujących napadów padaczkowych.

Dopiero w XVIII i XIX wieku naszej ery pierwsze osiągnięcia naukowe w zakresie patologii padaczki pozwoliły na uwolnienie od przekonania, że padaczka jest „karą boską”. Na początku XVIII wieku stwierdzono, że padaczkę powoduje nieznaną „choroba pochodząca z mózgu i innych narządów wewnętrznych”. Pierwsze naukowe opisy typów napadów przedstawili Wiliam Cullen oraz Samuel Tissot. W XIX wieku skupiono się na opisach patofizjologii padaczki i topograficznej lokalizacji napadów padaczkowych. Istotne doniesienia dotyczące taksonomii oraz etiologii padaczki zawarli w swoich publikacjach lekarze Theodore Herpin i John Russell Reynolds.

John Hughling Jackson w 1873 roku przedstawił jako pierwszy definicję padaczki: jest to „incydentalna, nagła, nadmiernie szybka czynność istoty szarej”. Jackson zapoczątkował naukę jaką jest epileptologia. Na bazie jego pracy kolejni lekarze

rozbudowali tą dziedzinę i poczynili ważne kroki w zgłębianiu patofizjologii choroby i sposobu jej leczenia (1).

Pomimo niezwykle dynamicznego rozwoju badań diagnostycznych padaczki nadal podstawą w postawieniu ostatecznego rozpoznania jest badanie elektroencefalograficzne. Pierwsze informacje dotyczące związku między impulsem elektrycznym a aktywnością mózgowia pochodzą z pracy Theodora Fritsha i Eduarda Hitziga, którzy wywołali napady padaczkowe u psa. Pionierem zapisu elektroencefalograficznego był polski naukowiec Napoleon Cybulski, który przedstawił czynność pracy mózgowia u psa z padaczką ogniskową. W 1929 niemiecki neurolog Hans Berger dokonał tego samego u człowieka. Badania EEG również jako pierwszy wykonywał u dzieci. Zauważył, że fale mózgowe można zarejestrować od 2 miesiąca życia. Jednak jego doniesienia odrzucono i zignorowano. Po kilku latach w 1934 roku potwierdzili je Edgar Adrian i Brian Matthews. Pierwszą publikacją o korelacji między EEG a napadami padaczkowymi, która zawierała również mechaniczną i matematyczną analizę EEG był „Atlas elektroencefalografii” stworzony przez Lennox i Gibsa (1).

Ogromny wpływ na rozwój EEG miał Henri Jean Pascal Gastaut (1915- 1995). Razem ze swoją żoną opisali pięć podstawowych zapisów EEG. Opublikował prace dotyczące dwóch zespołów padaczkowych: zespołu Gastaut oraz zespołu Lennox-Gastaut, dla których zapisy EEG są bardzo charakterystyczne (1).

Pierwszy aparat EEG został zbudowany w Polsce przez psychiatrę Władysława Semadeniego w 1947 roku w Instytucie Fizyki Uniwersytetu Warszawskiego. Fragmenty do budowy aparatury pochodziły z części rozbitych, niemieckich łodzi podwodnych. Pierwsza pracownia EEG w Polsce została stworzona w 1948 roku (2).

## **2. Definicja padaczki**

Padaczka jest najczęstszym przewlekłym schorzeniem układu nerwowego u dzieci. Jest to choroba o zróżnicowanej etiologii, charakteryzująca się skłonnością do nawrotowych, spontanicznych napadów padaczkowych.

Do roku 2011 padaczka była definiowana jako stan kliniczny układu nerwowego, u podłoża którego leżą liczne zaburzenia mające wpływ na pracę istoty szarej mózgu. Od roku 2011 zgodnie z zaleceniami Międzynarodowej Ligi Przeciwpadaczkowej (ILAE) oraz Międzynarodowego Biura ds. Padaczki (International Bureau for Epilepsy IBE) padaczkę należy uznać jako chorobę, podkreślając tym samym wagę rozpoznania (3).

Zgodnie z definicją Międzynarodowej Ligi Przeciwpadaczkowej zatwierdzoną w 2013 roku rozpoznanie padaczki możemy rozważać w przypadku wystąpienia jednej z poniższych sytuacji (4):

1. przynajmniej dwóch nieprovokowanych napadów padaczkowych, które pojawiły się w odstępie nie mniejszym niż 24 godziny.
2. jednego nieprovokowanego napadu z szacowanym prawdopodobieństwem wystąpienia kolejnego na przynajmniej 60% w ciągu 10 następnych lat. Prawdopodobieństwo wystąpienia kolejnego napadu określane jest na podstawie czynników ryzyka występujących u danego pacjenta np.: wystąpienie pierwszego w życiu napadu padaczkowego miesiąc po przebytych udarze mózgu lub wystąpienie napadu u dziecka z wadą wrodzoną mózgowia i zarejestrowaną ciągłą czynnością napadową w zapisie elektroencefalograficznym (EEG).
3. rozpoznanie zespołu padaczkowego

Pacjenta z rozpoznaną padaczką uważa się za wyleczonego, jeśli w ciągu 10 lat nie wystąpił kolejny napad i nie był on leczony lekami przeciwpadaczkowymi w ciągu 5 ostatnich lat (3,4).

### 3. Odrębności napadów padaczkowych u niemowląt

Napady padaczkowe w wieku niemowlęcym (od 1. do 12. miesiąca życia) występują znacznie częściej niż w pozostałych etapach wieku rozwojowego. Pomimo tego, brak jest w literaturze zgodnych obserwacji dotyczących morfologii napadów oraz jednej, spójnej klasyfikacji napadów padaczkowych w tej grupie wiekowej (4-8). Jednym z powodów jest fakt, że symptomatologia napadów padaczkowych w tym wieku jest odmienna niż u starszych dzieci. Tę różnicę celnie podsumował w swojej publikacji David Hsieh: „Niemowląt, nie można traktować tylko jako małe dzieci” (8).

U niemowląt istnieją istotne ograniczenia dotyczące rozpoznawania i klasyfikacji napadów padaczkowych. W tej grupie wiekowej kliniczna manifestacja napadów jest często bardzo subtelna; są to takie objawy jak: pedałowanie, mlaskanie, bezdech, błądzenie, nagłe, krótkie zniecieruchowanie. Objawy te mogą zostać przeoczone lub potraktowane jako prawidłowa aktywność niemowlęcia (9,10).

Znaczącą trudnością w postępowaniu diagnostycznym jest również brak jednoznacznego obrazu elektroencefalograficznego. Napadom ogniskowym, w niektórych przypadkach, towarzyszy w zapisie elektroencefalograficznym czynność uogólniona jak też obserwowana jest odwrotna zależność (10,11).

Dodatkowo, u niemowląt występują często trudne do różnicowania napady niepadaczkowe (np.: napadowe przedłużone spojrzenia ku górze czy też spasmus nutans), które nawet dla doświadczonego klinicysty mogą sprawiać trudności w postawieniu ostatecznego rozpoznania (12).

Wystąpienie padaczki w wieku niemowlęcym może być związane z wyraźnym pogorszeniem funkcji poznawczych i postępującym opóźnieniem rozwoju psychoruchowego pacjenta. Z tego powodu wczesne postawienie właściwej diagnozy oraz rozpoznanie typu napadów jest w każdym przypadku uważane za wyjątkowo ważne i pilne (13-16). Ponadto uważa się, że wczesne rozpoznanie oraz efektywne leczenie może złagodzić skutki wpływu napadów padaczkowych na rozwijający się mózg niemowlęcia (15-17).

## 4. Epidemiologia padaczki

### 4.1. Częstość występowania i śmiertelność

Raportowana częstość występowania padaczki (definiowanej jako nawracające, nieprovokowane napady padaczkowe) w całej populacji dzieci na świecie mieści się w przedziale 41-187 na 100 000 osób (18). W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono jaka jest częstość występowania padaczki u dzieci w Polsce. Brak jest odrębnych badań epidemiologicznych w tej grupie chorych.

W wieku niemowlęcym częstość padaczki szacowana jest od 81 do 146 przypadków na 100 000 (19-26).

Do 5. roku życia, częstość zachorowania jest większa o 30-50% wśród dziewczynek niż u chłopców. Natomiast w starszych grupach wiekowych przewagę odnotowuje się wśród płci męskiej o 20-30%. W odniesieniu do całej populacji większą częstość zachorowania obserwuje się u płci męskiej (24,27-29).

W publikacjach przedstawiających zapadalność dzieci na padaczkę, widoczna jest wyraźna tendencja spadkowa. Spadek zapadalności w poszczególnych badaniach wynosił od 26% do nawet 60% (24,27,30). Powyższe obserwacje dotyczące obniżania się częstości zachorowania na padaczkę, mogą być spowodowane trafniejszym różnicowaniem napadów padaczkowych i niepadaczkowych. Udało się to dzięki rozwojowi technik wideo-EEG oraz wideomonitoringu. Stany napadowe niepadaczkowe mogły powodować sztuczne zawyżanie statystyk zachorowalności na padaczkę. Wyższa częstość padaczki w starszych publikacjach była spowodowana również tym, że do statystyk włączano ostre, symptomatyczne drgawki, pierwszy napad padaczkowy, który nie upoważnia do postawienia rozpoznania padaczki oraz drgawki noworodkowe (24,31-33).

Zapobieganie potencjalnie modyfikowalnym czynnikom powodującym zwiększenie częstości zapadalności na padaczkę spowodowało spadek zachorowalności. Do tych czynników zaliczamy: zakażenia OUN oraz niedotlenienia okołoporodowe. Wprowadzenie szczepionki przeciwko *Haemophilus influenzae* oraz znaczna poprawa opieki perinatalnej również przyczyniły się do obserwowanego spadku zachorowalności na padaczkę (34,35).

Pomimo dużej częstości występowania padaczki w populacji dziecięcej, w odróżnieniu od populacji dorosłych, u 70-80% dzieci uzyskuje się całkowitą remisję napadów. U około 20-30% przypadków mamy do czynienia z padaczką lekooporną (36,37).



Roczny współczynnik zgonów dzieci z powodu padaczki wynosi 0,4-4/100 000. Śmiertelność jest 6-krotnie wyższa wśród dzieci, u których padaczkę rozpoznano w pierwszym roku życia, w porównaniu z dziećmi, u których padaczkę rozpoznano w późniejszym wieku (38,39).

Dodatkowo śmiertelność dzieci z rozpoznaną etiologią strukturalną lub metaboliczną padaczki w pierwszym roku życia była dwukrotnie wyższa w porównaniu z dziećmi, u których nie stwierdzono ww. przyczyn napadów (39).

#### 4.2. Czynniki wpływające na częstość wystąpienia padaczki u niemowląt.

Czynniki wpływające na częstość wystąpienia padaczki u niemowląt zostały przedstawione w Tabeli 1.

*Tabela 1. Czynniki ryzyka zachorowania na padaczkę*

Czynnik ryzyka	Komentarz
Pozytywny wywiad rodzinny w kierunku padaczki	Padaczka u członków rodziny jest związana z wyższym ryzykiem wystąpienia padaczki. Zdecydowanie bardziej obciążone są dzieci, których matki miały padaczkę niż dzieci, których ojcowie chorowali na padaczkę (40).
Niepełnosprawność intelektualna rodziców	Niepełnosprawność intelektualna rodziców wg Nelsona oraz Ellenburga i Rocca była czynnikiem zwiększającym ryzyko wystąpienia padaczki (41,42). Sidenvall i wsp. nie potwierdzili powyższych obserwacji (43).
Liczba ciąży matki	Urodzenie dziecka z ciąży 4. lub następnej oraz liczne rodzeństwo znacząco zwiększają ryzyko wystąpienia padaczki (43,44).

<p>Krwawienia maciczne i nadciśnienie tętnicze w ciąży</p>	<p>Krwawienia maciczne i nadciśnienie tętnicze w czasie ciąży wykazywały dodatnią korelację z częstością zachorowania na padaczkę u potomstwa (43).</p> <p>Nadciśnienie tętnicze nie było uznane za czynnik ryzyka w analizach wieloczynnikowych (43).</p>
<p>Czynniki płodowe</p>	<p>Wcześnieactwo, hipotrofia noworodka uważane są za czynniki ryzyka padaczki w oparciu o analizę jednoczynnikową Tylko wcześnieactwo zostało potwierdzone w analizie wieloczynnikowej (43).</p>
<p>Wcześnieactwo i stan ogólny noworodka</p>	<p>Zdecydowanie większe ryzyko padaczki występuje w przypadku dziecka urodzonego przedwcześnie (&lt;37Hbd) oraz w przypadku gorszego stanu ogólnego po urodzenia (wynik punktacji w skali Apgar jest poniżej 6 punktów w 1, 5 i 10 minucie po urodzeniu) (43).</p> <p>Eun i wsp., przeanalizowali 93 dzieci do 12 miesiąca z napadami padaczkowymi. Stwierdzono, że niski wynik w punktacji Apgar, nawet u dziecka urodzonego o czasie i z prawidłową masą ciała był bardzo silnym czynnikiem ryzyka wystąpienia napadów padaczkowych (45).</p>

<p>Urazy głowy</p>	<p>Urazy głowy są istotnym czynnikiem zwiększającym prawdopodobieństwo wystąpienia padaczki.</p> <p>Ryzyko wystąpienia padaczki u dzieci, które doznały urazu głowy w porównaniu do dzieci bez urazu głowy jest dwukrotnie większe. Najwyższe ryzyko jest w pierwszym roku po urazie i utrzymuje się do 10 lat po urazie (46).</p>
<p>Zakażenia OUN</p>	<p>Wirusowe zapalenie mózgu jest związane z 16-krotnym zwiększeniem ryzyka zachorowania na padaczkę i trwa do 15 lat po przebytej infekcji. W przypadku bakteryjnego zakażenia OUN ryzyko wystąpienia nieprovokowanych napadów padaczkowych rośnie 5-krotnie i utrzymuje się 5 lat po przebytej infekcji (47).</p>

## 5. Drgawki gorączkowe

Drgawki gorączkowe są najczęstszym typem incydentów napadowych pojawiającym się w dzieciństwie (2-5 % wszystkich dzieci). W publikacji Vestergaard i wsp. częstość padaczki w populacji liczącej 1 540 725 osób wynosiła 1,07%. W podgrupie pacjentów, u których występowały drgawki gorączkowe (49 857 dzieci, 3,23% populacji badanej) częstość rozpoznania padaczki była znacznie większa i stanowiła 4,31% tej podgrupy (2149 dzieci) (48).

Zwiększone ryzyko pojawienia się napadów padaczkowych występowało krótko po pierwszym incydencie drgawek gorączkowych, zwłaszcza u dzieci poniżej 1. roku życia i powyżej 3. roku życia. Dodatkowo ryzyko było znacznie zwiększone u dzieci z drgawkami gorączkowymi i niedotlenieniem okołoporodowym, niską punktacją w skali Apgar oraz obciążonym wywiadem rodzinnym (48).

Związek między zwiększonym prawdopodobieństwem wystąpienia padaczki a drgawkami gorączkowymi u dzieci z wcześniej stwierdzanymi nieprawidłowościami w badaniu neurologicznym znaleźli również w przeszłości Nelson i Annegers (49,50).

## 6. Drgawki noworodkowe

W okresie noworodkowym częstość występowania drgawek, które nie zawsze są objawem padaczki, a mogą być ostrymi drgawkami objawowymi, mieści się w zakresie od 0,7 do 2,7/1000 żywych urodzeń o czasie (33). W przypadku noworodków urodzonych przedwcześnie częstość jest znacznie wyższa od 57,5 do 132/1000 (23). W tej grupie wiekowej wystąpienie drgawek w większości przypadków jest reakcją na zadziałanie konkretnego, ostrego czynnika chorobotwórczego, takiego jak: niedotlenienie okołoporodowe, infekcja wrodzona, krwawienie wewnątrzczaszkowe. Analizując definicję padaczki, jako nawracające, niczym nieprovokowane napady padaczkowe, nie możemy mówić w tej grupie wiekowej o padaczce „*per se*”. W związku z tym napady występujące u noworodków definiuje się jako ostre drgawki objawowe. Należy jednak pamiętać, że dzieci, które miały napady do 28. dnia życia, są obciążone zdecydowanie większym ryzykiem zachorowania na padaczkę. Od 20% do 30 % dzieci, które miały napady w pierwszym miesiącu życia zachoruje na padaczkę, z czego około  $\frac{3}{4}$  będzie miało padaczkę w ciągu 1. roku życia (51,52).

## **7. Klasyfikacja padaczki**

### **7.1. Klasyfikacja napadów padaczkowych wg. ILAE.**

Według klasyfikacji ILAE z 2017 roku napady ogniskowe to napady, których powstawanie i przebieg ograniczone jest sieci neuronalnej jednej półkuli. Napady ogniskowe mogą generować się w strukturach podkorowych. Napady pierwotnie uogólnione rozpoczynają się w obu półkulach. Klasyfikacja napadu jako uogólniona nie wyklucza ich ogniskowego początku.

Zgodnie z wytycznymi ILAE z 2017 aktualnie obowiązujący podział typu napadów padaczkowych został przedstawiony poniżej (53).

#### **7.1.1. Klasyfikacja napadów uogólnionych**

##### **7.1.1.1. Napady uogólnione z komponentą ruchową:**

- Napady toniczno- kloniczne
- Toniczne
- Atoniczne
- Miokloniczne
- Miokloniczno-atoniczne
- Kloniczne
- Zgięciowe

##### **7.1.1.2. Napady uogólnione bez komponenty ruchowej:**

- Napady typowe nieświadomości
- Atypowe napady nieświadomości
- Napady nieświadomości z miokloniami (mioclonic absence)
- Napady nieświadomości z miokloniami powiek

#### **7.1.2. Napady ogniskowe**

Napady ogniskowe mogą występować z zachowaną i zaburzoną świadomością. Mogą się wtórnie uogólniać do napadów toniczno- klonicznych (53).

Klasyfikacja napadów ogniskowych jest następująca:

#### **7.1.2.1. Napady ogniskowe z komponentą ruchową**

- automatyzmy
- napady toniczne
- napady atoniczne
- napady miokloniczne
- napady miokloniczne
- napady zgięciowe
- napady hipermotoryczne

#### **7.1.2.2. Bez komponenty ruchowej**

- Czuciowe
- Autonomiczne
- Poznawcze
- Emocjonalne
- Znieruchomienie (behavior arrest)

#### **7.1.3. Napady o nieznanym początku**

Napady o nieznanym początku mogą wystąpić z zachowaną i zaburzoną świadomością.

##### **7.1.3.1. Napady z komponentą ruchową o nieznanym początku**

- Toniczno- kloniczne
- Zgięciowe

##### **7.1.3.2. Napady bez komponenty ruchowej o nieznanym początku**

#### **7.1.4. Napady niesklasyfikowane**

Zaleca się używanie powyższego określenia do typu napadów, których nie można zakwalifikować do napadów ogniskowych czy uogólnionych.

## **7.2. Encefalopatia padaczkowa**

Termin encefalopatia padaczkowa odnosi się do zespołów elektroklinicznych, którym towarzyszy postępujące uszkodzenie mózgu spowodowane ciągłą czynnością napadową lub znaczną ilością napadów, co z kolei prowadzi do wystąpienia zaburzeń poznawczych, znacznego opóźnienia rozwoju psychoruchowego oraz niepełnosprawności intelektualnej.

Dotychczas stosowane pojęcia, takie jak: łagodna, złośliwa lub katastroficzna padaczka określające naturalny przebieg zespołu kliniczno-elektroencefalograficznego, autorzy wytycznych ILAE z 2010 roku sugerują zastąpić terminami: padaczka samoograniczająca się (ulegająca samoistnej remisji) oraz lekooporna (dla padaczek, które wcześniej były określane jako złośliwe lub katastroficzne) (4).

Termin katastroficzna i złośliwa zostały wycofane z powodu negatywnego wpływu tych terminów na emocje rodziców i opiekunów stykających się z takim rozpoznaniem.

## **7.3. Zespoły padaczkowe.**

Pojęcie **zespołu padaczkowego (zespołu elektroklinicznego)** odnosi się do wyodrębnionej jednostki klinicznej, charakteryzującej się stałymi cechami, takimi jak: typ napadów, zapis EEG, stan neurologiczny, rokowanie oraz odpowiedź na określone leki przeciwpadaczkowe. U podłoża zespołów padaczkowych może leżeć różnorodna etiologia. Większość zaczyna się głównie w wieku niemowlęcym. Tłumaczone jest to bezpośrednim związkiem wystąpienia zespołu z przyczyną genetyczną oraz dojrzewaniem układu nerwowego (33).

### **7.3.1. Charakterystyka zespołów padaczkowych występujących u niemowląt:**

Postawienie rozpoznania określonego zespołu elektroklinicznego umożliwia komunikację między lekarzami, pozwala na udzielenie rodzinom szczegółowych informacji dotyczących rokowania związanego z dalszym rozwojem psychoruchowym ich dziecka i naturalnym przebiegiem choroby oraz na wybranie najbardziej odpowiedniego postępowania dotyczącego badań potwierdzających rozpoznanie i dobranie optymalnego leczenia (4).

Dzięki znacznemu postępowi w rozwoju technik obrazowania ośrodkowego układu nerwowego, cytogenetyki czy badaniom wideoelektroencefalograficznym wyodrębnionych



zostaje coraz więcej zespołów padaczkowych. Pomimo tego nadal około 25% przypadków padaczki wśród niemowląt nie zostaje zakwalifikowana do żadnej ze znanych i zaproponowanych przez ILAE kategorii (54).

Zespoły padaczkowe zaczynające się w wieku niemowlęcym możemy podzielić ze względu na rokowanie (55). Podział ten jest istotny ze względu na dalsze postępowanie terapeutyczne, które zostanie zaproponowane pacjentowi. Pozwala na podjęcie wyboru między intensywnym i szybkim wdrożeniem leczenia przeciwpadaczkowego a przyjęciem strategii wyczekującej z regularną oceną neurologiczną niemowlęcia.

### **7.3.1.1. Zespoły padaczkowe związane z dobrym rokowaniem**

#### **A. Samoograniczające się rodzinne i nierodzinne drgawki niemowlęce.**

Rodzinne i nierodzinne drgawki niemowlęce są zespołami pojawiającymi się u niemowląt. Napady padaczkowe charakteryzują się całkowitym, samoistnym ustąpieniem w ciągu 1. roku od ich pojawienia się. Ten rodzaj padaczki ujawnia się pomiędzy 3. a 20. miesiącem życia (szczyt wystąpienia 6. miesiąc życia). Napady padaczkowe manifestują się zwrotem gałek ocznych lub głowy z kloniami zmiennymi co do strony ciała, czasami uogólniającymi się do obustronnych klonii (55,56). Trwają krótko (do 3 minut), są częste (do 5-10 na dobę) przez 3-4 dni na początku ich wystąpienia. Jeśli występują napady przedłużające się powyżej 10 minut należy być ostrożnym w rozpoznaniu tego zespołu i wykluczyć zespół Dravet (57).

U części pacjentów wykrywana jest mutacja w genie PRRT2. Należy zaznaczyć, że do rozpoznania tej padaczki konieczne jest stwierdzenie braku nieprawidłowości w badaniu neurologicznym oraz w badaniach obrazowych mózgowia niemowlęcia (57).

#### **B. Padaczka miokloniczna niemowląt.**

W padaczce mioklonicznej niemowląt napady miokloniczne są dominującym typem napadów, występującymi u prawidłowo rozwijających się niemowląt (między 6. a 24. miesiącem życia). Mogą wystąpić drgawki gorączkowe lub uogólnione napady drgawkowe. Napady miokloniczne dotyczą głównie głowy (*head nodding*), gałek ocznych, kończyn, zazwyczaj górnych, jeśli dotyczą dolnych powodują nagłe upadki (u niemowląt, które przyjmują już pozycję stojącą). Mogą być stymulowane dźwiękiem lub hałasem. Chorują głównie chłopcy. Ustąpienie napadów padaczkowych obserwuje się

w okresie od 6 miesięcy do 5 lat od ich wystąpienia. W okresie międzynapadowym oraz zapis podstawowy EEG jest prawidłowy (58).

### **C. Łagodna padaczka ogniskowa z wyładowaniami zespołów iglica- fala w okolicy środkowej we śnie.**

Zespół został opisany przez Capovilla i wsp., którzy zaobserwowali podobne cechy w grupie dzieci z napadami o następującej morfologii: nagłe znieruchomienie, zapatrywanie się, sinica, automatyzmy. Ten zespół padaczkowy występuje od 4. do 30. miesiąca życia. Zapis EEG jest typowy: wyładowania zespołów iglica – fala w okolicy środkowej mózgu występujące tylko we śnie. U wszystkich dzieci wystąpiła całkowita remisja napadów. W większości przypadków dzieci nie wymagały leczenia lekami przeciwpadaczkowymi (59).

### **D. Zespół Panayiotopoulou (PS).**

Zespół Panayiotopoulou jest modelem padaczki z dominującymi objawami autonomicznymi. Szczyt częstości występowania PS notuje się na wczesne dzieciństwo. Niejednokrotnie, ze względu na występowanie nietypowych (w porównaniu z innymi rodzajami padaczki) napadów autonomicznych dochodzi do postawienia błędnej ostatecznej diagnozy. PS może być mylnie potraktowany jako zapalenie mózgu lub inne napadowe zaburzenie niepadaczkowe, co budzi istotne implikacje kliniczne.

Początkowo PS została uznana za rodzaj padaczki potylicznej. Powodem ten nieścisłości był międzynapadowy zapis EEG, który przypomina zmiany w zapisie elektroencefalograficznym typowe dla padaczki potylicznej Gastauta (ICOE-G) (60). Jednakże, te dwa zespoły mają odmienny obraz kliniczny. Napady w PS są rzadkie, zaczynają się od objawów autonomicznych i są długotrwałe, natomiast napady w ICOE-G są częste, zaczynają się od doznań wzrokowych i są krótkie. W związku z tym, Raport ILAE dotyczący klasyfikacji i terminologii padaczki nie zaleca odnosząc się do PS, używania terminologii opisowej „padaczki potylicznej o wczesnym początku” (4).

Zespół Panayiotopoulou charakteryzuje się wybitnie dobrym rokowaniem, zwykle nie stosuje się leczenia przeciwpadaczkowego (61).

### 7.3.1.2. Zespoły padaczkowe związane ze złym rokowanie

#### A. Zespół Ohtahara

Zespół Ohtahara (OS, Ohtahara Syndrome), określany również jako wczesniemowlęca encefalopatia padaczkowa (*Early Infantile Epileptic Encephalopathy*, EIEE). Jest to zespół padaczkowy charakteryzujący się specyficznymi zmianami w zapisie EEG, określanymi jako „cisza- wyładowanie” (62).

Zespół Ohtahara zaczyna się w większości przypadków w 3. miesiącu życia (63). Porównując częstość występowania OS z zespołem Westa czy EMEE (*early myoclonic epileptic encephalopathy*, wczesna miokloniczna encefalopatia padaczkowa) jest zespołem występującym rzadko (64). Dominującym typem napadów są napady toniczne, występujące w seriach (do 10-40 w serii). W ciągu doby liczba izolowanych napadów tonicznych (połowicznych lub obustronnych może sięgać aż do 300 (65,66). U około 1/3 pacjentów z zespołem Ohtahara zaczynają się pojawiać inne rodzaje napadów: napady toniczno- kloniczne, ogniskowe z komponentą ruchową (22,28). Zespół ten może ewoluować do zespołu Westa i zespołu Lennox-Gastaut.

Prognoza dotycząca rozwoju psychoruchowego pacjenta z zespołem Ohtahara jest w większości przypadków niekorzystna (9). Dotyczy to głównie niemowląt, u których nastąpiła ewolucja zespołu Ohtahara do zespołu Westa i następnie do zespołu Lennox- Gastauta (10,67). U wszystkich pacjentów z powyższym przebiegiem opisywanych przez Korffa i wsp. doszło do zgonu (68). W przypadkach, w których opisywano zmiany w EEG pod postacią wyładowań „iglica-fala” u części pacjentów nastąpiła całkowita remisja napadów padaczkowych. Pomimo tego, w tej grupie pacjentów stwierdzano znaczne upośledzenie rozwoju psychoruchowego (10).

Etiologia tego zespołu jest różnorodna i obejmuje: wady strukturalne mózgowia (np.: porencefalia, hemimegalencefalia, dysplazja korowa). W przypadkach, w których badanie obrazowe mózgowia jest prawidłowe lub widoczne są zmiany niedokrwiennie- niedotlenieniowe, powinny być rozważane wrodzone choroby metaboliczne takie jak: hiperglicynemia nieketotyczna, PDE, choroby mitochondrialne, deficyt biotynidazy.

Występowanie zespołów OS, WS i LGS w takiej bliskości (jeden zespół ewoluuje do kolejnego) doprowadziło do powstania teorii, że są one wynikiem reakcji mózgu na działanie wspólnego zewnętrznego czynnika, w zależności od etapu rozwoju. Wysunięto zatem propozycję zakwalifikowania tych zespołów do jednej grupy: zależnych od wieku encefalopatii padaczkowych (63,68,69).

Stosowanie tradycyjnych leków przeciwpadaczkowych jest mało skuteczne w większości przypadków (65). Całkowite ustąpienie napadów obserwowano w przypadkach kiedy przyczyną OS były wrodzone choroby metaboliczne takie jak- PDE (padaczki zależnej od pirydoksyny) czy deficyt biotynidazy, w których włączono celowane leczenie (30,70).

## **B. Wczesna miokloniczna encefalopatia padaczkowa (EMEE)**

Pomiędzy EMEE a OS występuje znaczne podobieństwo w przebiegu klinicznym, wieku wystąpienia pierwszych napadów, zapisie elektroencefalograficznym, lekkooporności i złej prognozy związanej z rozwojem niemowlęcia (9). Dlatego, rozróżnienie tych dwóch zespołów, zwłaszcza w początkowym okresie może stanowić duży problem.

W 2006 roku, Ohtahara oraz Yamatogi naświetlili różnice pomiędzy powyższymi zespołami padaczkowymi co ułatwia postawienie ostatecznego rozpoznania, dane te przedstawiono w Tabeli 2. (71):

*Tabela 2. Podstawowe różnice między zespołem Ohtahara oraz wczesną miokloniczną encefalopatią padaczkową.*

	<b>Zespół Ohtahara</b>	<b>EMEE</b>
EEG	Ciągłe zmiany o charakterze Cisza- wyładowanie (SBA)	Okresowo występujący zapis EEG o charakterze SBA, często niewidoczny w części przypadków EEG i zmienny we śnie
Napady dominujące	Toniczne	miokloniczne
Inne napady	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ogniskowe</li> <li>• hemiklonie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ogniskowe</li> <li>• toniczne</li> </ul>
Etiologia	Przyczyny strukturalne	Wrodzone wady metabolizmu
Przebieg zespołu	75% ewoluuje do zespołu Westa, 12% do zespołu Lennox-Gastaut	U około 50% w zapisie EEG pojawiają się cechy atypowej hipsarytmii z okresowym zapisem SBA

### C. Zespół Westa

Zespół Westa jest formą ciężkiej padaczki zaczynającej się zwykle (90%) między 3. a 12. miesiącem życia (67,72). Bardzo rzadko występuje powyżej 12. miesiąca życia. Zespół Westa rozpoznawany jest, gdy występują przynajmniej dwa z triady objawów: napady zgięciowe, hipsarytmia w zapisie EEG oraz regres rozwoju psychomotorycznego. (67,72,73). Napady zgięciowe polegają na szybkim zgięciu kończyn górnych i dolnych do tułowia, rzadziej nagłym wyproście kończyn i tułowia, zwykle występują z seriami (często kilkadziesiąt napadów w serii). Napady zgięciowe zwykle występują we śnie lub w czasie budzenia. Czasami mogą być mylone z odruchem Moro lub traktowane są jako incydenty kolki niemowlęcej, co powoduje opóźnienie rozpoznania i włączenia leczenia przeciwpadaczkowego (67). Różnicowanie napadów zgięciowych zostało przedstawione w Tabeli 3.

*Tabela 3. Różnicowanie napadów zgięciowych.*

- |  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Kolka niemowlęca</li><li>• Hiperekpleksja</li><li>• Zespół Sandifera</li><li>• Padaczka mikoloniczna niemowląt</li><li>• Łagodne mioklonie przysenne</li></ul> |
|--|

Etiologia tego zespołu jest różna: niedotlenienie okołoporodowe, wrodzone wady metabolizmu, malformacje mózgowia, mutacje genetyczne (CDLK-5, ARX, STXBP-1) (67,72).

Zarówno napady padaczkowe jak i czynność napadowa oraz kompletna dysregulacja zapisu EEG powodują postępującą degradację psychoruchową. Dlatego wczesne rozpoznanie tego zespołu i szybkie włączenie leczenia warunkuje dalszy rozwój dziecka. Według piśmiennictwa w większości przypadków (75%-80%) zespołu Westa udaje się ustalić etiologię (przedstawiono ją w Tabeli 4).

Uważa się, że niemowlęta z nieznaną przyczyną zespołu Westa mają lepszą prognozę związaną z rozwojem psychoruchowym. „Łagodna” forma zespołu Westa dotyczy dzieci, u których w zapisie EEG międzynapadowym nie występują zmiany ogniskowe

50-60% przypadków zespołu Westa ewoluuje do zespołu Lennox-Gastauta, gdzie występują innego rodzaju napady padaczkowe (72).

Tabela 4. Etiologia Zespołu Westa.

#### **Czynniki prenatalne**

- Choroby skórno- mięśniowe: Stwardnienie rozsiane, choroba Sturge-Webera, Incontinentia Pigmenti, Neurofibromatozy
- Wady strukturalne mózgowia: Zespół Aicardi, agyria, pachygyria, polimykrogyria, dysplazja korowa, schizencefalia, hemimegalencefalia
- Chromosomopatie: Zespół Downa, Zespół Millera- Diekera, CHARGE
- Przyczyny genetyczne: ARX, CDLK5, FOXG1, GRI1, GRIN2, MAGI2, MEF2C, SPTAN1, STXBP1
- Infekcje wrodzone
- Wrodzone choroby metaboliczne (PDE, Hiperglicynemia Nieketotyczna, Deficyt Biotynidazy, Choroby Mitochondrialne)

#### **Czynniki perinatalne**

- Encefalopatia niedokrwienno-niedotlenieniowa
- Krwawienia śródmózgowe
- Zapalenia opon mózgowo- rdzeniowych, zapalenia mózgu
- Ciężkie urazy głowy

#### **D. Zespół Dravet (ciężka miokloniczna padaczka niemowląt)**

Powyższa jednostka chorobowa jest formą ciężkiej, postępującej padaczki o początku w wieku niemowlęcym (najczęściej między 5. a 8. miesiącem życia) (74). Częstość występowania, według piśmiennictwa, szacuje się na 0,5-1/40000, co stanowi 8% padaczek w pierwszych trzech latach życia (75). Częściej występuje u chłopców niż dziewczynek (2:1).

Zespół Dravet został opisany w 1978 roku przez Charlotte Dravet. Charakteryzuje się w pierwszej fazie choroby, występowaniem przedłużonych napadów padaczkowych o różnej morfologii (klonie uogólnione, hemiklonie) oraz nawracających stanów padaczkowych. Następnie zaczynają pojawiać się napady miokloniczne, atypowe nieświadomości, niedrgawkowe stany padaczkowe. Napady na początku choroby (pierwsze tygodnie lub miesiące życia) są prowokowane podwyższoną temperaturą ciała (gorączka, gorące kąpiele), po czym stopniowo zaczynają występować niezależnie od gorączki (17,57,76). Zespół Dravet zaczyna się u niemowląt, u których nie ma z reguły

zaburzeń w rozwoju psychoruchowym, a przez to że napady padaczkowe początkowo pojawiają się w trakcie gorączki, mogą zostać potraktowane jako drgawki gorączkowe.

Dotychczasowe badania pokazują, że w niedługim czasie po wystąpieniu napadów padaczkowych dochodzi do postępującej degradacji rozwoju psychoruchowego, jest to szczególnie widoczne u dzieci po 1. roku życia (77,78). Stopniowy rozwój pełnego obrazu klinicznego choroby powoduje, że postawienie rozpoznania w wieku do 12. miesiąca życia, kiedy napady występują w trakcie gorączki, stanowi duże wyzwanie (79).

Badania obrazowe mózgowia w większości przypadków na początku choroby nie wykazują nieprawidłowości, w miarę trwania choroby w MRI mózgowia stwierdzone jest stwardnienie hipokampa (80).

W 70-80% przypadków zespołu Dravet stwierdzana jest mutacja w genie SCN1A. Tryb dziedziczenia jest autosomalnie dominujący. Jednak w większości przypadków mutacje powstają *de novo*. Mutacja w genie SCN1A może klinicznie manifestować się zarówno ciężką encefalopatią, jak i padaczką z drgawkami gorączkowymi plus (mutacje typu nonsense). Opisano w piśmiennictwie przypadki dziewczynek z obrazem klinicznym podobnym do przebiegu Zespołu Dravet („DS-like”), które miały mutację w genie PCDH19 (81). Przebieg „DS-like” przypomina zespół Dravet, jednak nie obserwuje tak często napadów mioklonicznych i napadów nieświadomości jak w ciężkiej padaczce mioklonicznej niemowląt.

Rozpoznanie zespołu Dravet, potwierdzone wykryciem mutacji w genie SCN1A, jest bardzo istotne ze względu na możliwość zastosowania odpowiedniego leczenia.

### **E. Padaczka niemowląt z wędrującymi napadami ogniskowymi (MPSI, *Malignant Migrating Partial Seizures in Infancy*),**

Jest to zespół padaczkowy, który występuje w pierwszych sześciu miesiącach życia. Częstość występowania szacuje się na 1,1/100 000 dzieci.

Charakteryzuje się nawracającymi, wędrującymi napadami ogniskowymi, postępującym opóźnieniem rozwoju psychoruchowego i bardzo złym rokowaniem (82).

W tej padaczce typowe są napady, które występują w różnych lokalizacjach i dotyczą różnych stron ciała. W większości przypadków współistnieją z objawami autonomicznymi (zaczerwienienie skóry, sinica, bezdechy). Trwają bardzo krótko i powtarzają się wielokrotnie w ciągu doby, mogą występować w seriach (72,82).

W badaniu obrazowym mózgowia nieprawidłowości nie są stwierdzane. U części pacjentów pojawia się mikrocefalia w ciągu pierwszego roku trwania napadów padaczkowych (72).

Przyczyna padaczki wieku niemowlęcego z wędrującymi napadami ogniskowymi nie jest znana. W piśmiennictwie raportowane były przypadki ze stwierdzoną mutacją w genie SCN1A, PLCB1 i KCNT1 (83).

## **8. Etiologia padaczki**

Etiologia leżąca u podłoża padaczki jest uważana za główny czynnik prognostyczny rozwoju psychomotorycznego niemowlęcia z rozpoznaną padaczką (84,85). Jednakże pomimo znaczącego postępu w rozwoju technik neuroobrazowania, badań metabolicznych i genetycznych, w 50% przypadków nie znajdujemy konkretnej przyczyny leżącej u podłoża padaczki (86).

Według najnowszej klasyfikacji padaczki Międzynarodowej Ligi Przeciwpadaczkowej (International League Against Epilepsy, ILAE) (87) dotychczasowe określenia dotyczące etiologii padaczki takie jak: idiopatyczna, symptomatyczna i kryptogenna zostały uznane za zbyt mało sprecyzowane i nie odnoszące się do konkretnej przyczyny powodującej wystąpienie napadów. Ze względu na znaczący postęp, który dokonał się w genetyce klinicznej oraz neuroradiologii poprzednia klasyfikacja została zastąpiona następującym podziałem:

### **8.1. Przyczyny genetyczne**

Bezpośrednią przyczyną wystąpienia padaczki jest czynnik genetyczny (87). Podejrzewając podłoże genetyczne zachorowania można wykonać molekularne badania genetyczne lub dokładnie przeanalizować drzewo genealogiczne całej rodziny, na podstawie którego można wnioskować o ewentualnej genetycznej przyczynie zachorowania. Znalezienie konkretnej mutacji nie wyklucza wpływu czynników środowiskowych na ujawnienie się czy też przebieg padaczki. Należy podkreślić, że określenie „genetyczna” nie jest jednoznaczne z pojęciem „dziedziczna”, ponieważ istnieją mutacje *de novo*, np.: będące przyczyną ciężkich encefalopatii padaczkowych

Większość genetycznie uwarunkowanych zespołów padaczkowych rozpoczyna się w dzieciństwie. W przypadku niektórych mutacji genetycznych przebieg kliniczny padaczki jest charakterystyczny. W Tabeli 5. zostały przedstawione niektóre zespoły padaczkowe uwarunkowane genetycznie rozpoczynające się zwykle do 12. miesiąca życia oraz ich główne objawy.



Tabela 5. Zespoły padaczkowe uwarunkowane genetycznie

Mutacja	Zespoły padaczkowe	Objawy kliniczne
CDKL-5	Zespół Westa Zespół Ohtahara	mutacja dziedziczona z chromosomem X (głównie chorują dziewczynki) morfologia napadów: napady zgięciowe
ARX	Zespół Westa Zespół Ohtahara Padaczka z napadami mioklonicznymi	Chorują głównie chłopcy opóźnienie rozwoju psychoruchowego wady rozwojowe genitaliów oraz mózgowia mutacja jest odpowiedzialna za około 10% niepełnosprawności intelektualnej sprzężonej z chromosomem X
STXBP-1	Zespół Ohtahara Zespół Westa Encefalopatia padaczkowa o wczesnym początku	napady zgięciowe wczesny początek napadów opóźnienie rozwoju psychoruchowego odpowiada za około 10-15% przypadków zespołu Ohtahara
KCNQ2	Encefalopatie padaczkowe zaczynające się w niemowlęctwie oraz okresie noworodkowym	Napady padaczkowe lekooporne ustępujące z reguły do 3 r.ż, jednak z towarzyszącym i przetrwałym znacznym opóźnieniem rozwoju psychoruchowego.
SCN1A	Zespół Dravet	Główne napady: hemiklonie i napady uogólnione prowokowane gorączką, infekcją
PCDH 19	Zespół Ohtahara Drgawki gorączkowe plus	U dziewczynek z padaczką o przebiegu podobnym do zespołu Dravet (atypowe napady nieświadomości oraz napady miokloniczne nie występują) Dominującymi są napady ogniskowe, kloniczne oraz uogólnione toniczno- kloniczne występujące często w klasterach, w czasie gorączki

Ustalenie podłoża genetycznego padaczki niesie ze sobą ogromne korzyści związane z możliwością zaproponowania rodzinie dziecka poradnictwa genetycznego, wyjaśnienie rodzicom etiologii zachorowania oraz postępującego opóźnienia psychoruchowego małego pacjenta (88,89). Pozwala również przewidzieć dalszy przebieg choroby (13,89) oraz dokonać wyboru odpowiedniego leczenia przeciwpadaczkowego, a także uniknąć niepotrzebnej inwazyjnej diagnostyki (takiej jak: biopsja mięśnia, skóry czy wątroby) wykonywanej celem wykluczenia wrodzonych zaburzeń metabolicznych (13,89,90).

Należy jednak zaznaczyć, że określenie dalszego rokowania dla pacjenta z padaczką w przypadku rozpoznania mutacji, zawsze należy zestawić z elektroklinicznym obrazem choroby. Konkretna mutacja może być odpowiedzialna zarówno za łagodny jak też i bardzo ciężki przebieg padaczki. Przykładem może tu być mutacja SCN1A, związana z Zespołem Dravet i Drgawkami Gorączkowymi Plus (GEFS+) (87).

Ze względu na różnorodną etiologię padaczki i trudności w diagnostyce różnicowej zostały stworzone odpowiednie panele genetyczne (*Next-Generation Sequencing*, NGS). Wśród najczęściej wykorzystywanych badań genetycznych w wieku niemowlęcym znajdują się panele wykrywające mutacje powodujące encefalopatie padaczkowe. Charakteryzują się one bardzo wysoką wydajnością diagnostyczną (w jednym panelu wykrywa się w zależności od laboratorium około 283 mutacji), szybkością uzyskania ostatecznej diagnozy, co jednocześnie odgrywa ogromną rolę w ekonomii usług zdrowotnych (zmniejszenie częstości hospitalizacji, pominięcie wielu badań diagnostycznych) oraz w poprawę komfortu opiekunów dziecka. Negatywną stroną paneli NGS jest znaczny koszt badania.

## **8.2. Przyczyny strukturalne**

Przyczyny strukturalne odnoszą się do nieprawidłowości w budowie mózgowia widocznych w badaniach obrazowych

Uważa się, że każda patologia dotycząca istoty szarej mózgu może powodować wystąpienie napadów. Obecnie, dzięki niezwykle postępowi neuroradiologii wykrywane są z rosnącą dokładnością zmiany strukturalne mózgowia, takie jak: dysplazje korowe, malformacje, heterotopie (91). Niestety, wiele z nich jest wykrywanych po 2. roku życia. Związane jest to z postępowaniem mielinizacji mózgowia i stopniowym uwidacznianiem

się powyższych zmian. We wcześniejszym wieku mogą pozostać niezauważone, co wpływa niekorzystnie na przebieg kliniczny padaczki.

Do najczęstszych, nabytych nieprawidłowości strukturalnych mózgu, prowadzących do wystąpienia padaczki należą: urazy, zmiany niedokrwienno-niedotlenieniowe.

### **8.3. Przyczyny metaboliczne**

Wrodzone defekty metaboliczne (*Inborn Metabolic Errors*, IME) są istotną przyczyną powodującą wystąpienie padaczki. Do tej pory poznanych jest około 11 000 jednostek chorobowych IME. W przypadku około 200, w obrazie klinicznym występuje padaczka. Około 50 schorzeń z zakresu wrodzonych chorób metabolicznych występuje w niemowlęctwie (92).

Wśród wrodzonych defektów metabolizmu należy wymienić te, które są potencjalnie uleczalne - ich wczesne rozpoznanie i leczenie warunkuje ustąpienie napadów padaczkowych i stopniowy rozwój dziecka. W tych schorzeniach zastosowanie tradycyjnych leków przeciwpadaczkowych nie powoduje ustąpienia napadów padaczkowych. Leczeniem z wyboru w tym przypadku są kofaktory enzymów takie jak: kwas folinowy, pirydoksyna, pirydoksal-5-fosforanu, biotyna, seryna, kreatyna, czy też w deficycie GLUT-1 dieta ketogenna (88,92,93).

Przykładem padaczek, gdzie stosuje się powyższe leczenie są: padaczka zależna od pirydoksyny, kwasu folinowego, fosforanu-5-pirydoksalu, deficyt GLUT-1, deficyt seryny, kreatyny, biotynidazy (68,88,93).

### **8.4. Przyczyny immunologiczne**

W ostatnich latach wykrywane są padaczki oraz zespoły padaczkowe, u których podłoża leżą czynniki immunologiczne. Procesy immunologiczne powodują charakterystyczny przebieg padaczki, polegający na dużej częstotliwości napadów padaczkowych, pogorszeniu funkcji poznawczych i zaburzeniach zachowania.

Rozpoznanie przyczyny immunologicznej padaczki warunkuje dobranie odpowiedniej terapii. Do schorzeń o tym patomechanizmie należą: Zespół Rasmunssena, zapalenie mózgu z przeciwciałami przeciwko receptorom NMDA (N-methyl-Daspartate receptor), limbiczne zapalenie mózgu z przeciwciałami przeciwneuronalnymi (anty-GAD), Zespół FIRES (zespół padaczkowy zależny od infekcji gorączkowej) (87).

## **8.5. Przyczyny infekcyjne**

Według Międzynarodowej Ligi Przeciwpadaczkowej najczęstszą przyczyną padaczki na świecie są infekcje. Zakażenia (takie jak zakażenia gruźlicze, malarią, pneumokokowe, meningokokowe, toksoplazmowe) przebiegające z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego mogą powodować zarówno drgawki objawowe oraz padaczkę. Infekcja jako czynnik etiologiczny padaczki wymaga odmiennego podejścia leczniczego (min.: leczenie przeciwbakteryjne). Według ILAE prewencja infekcji, zwłaszcza w krajach rozwijających się sprzyja zmniejszeniu częstości występowania padaczki (87).

## **8.6. Przyczyny nieznane**

W tej grupie przyczyna, która spowodowała wystąpienie padaczki, nie została ostatecznie potwierdzona np.: genetyczna lub jeszcze nie opisano dotychczas konkretnego schorzenia, które jest przyczyną napadów padaczkowych (87).

## 9. Różnicowanie napadów padaczkowych w wieku niemowlęcym

W wieku niemowlęcym występuje wiele stanów powtarzających się w sposób napadowy i stereotypowy, przez co mogą imitować padaczkę; szczególne stany przedstawiono w Tabeli 6. Rozwój psychoruchowy niemowlęcia z incydentami napadowymi niepadaczkowymi z reguły jest prawidłowy i w zapisie EEG nie stwierdza się zmian padaczkokształtnych. Nieprawidłowe ich rozpoznanie jako napadów padaczkowych i włączenie leczenia przeciwpadaczkowego w tych sytuacjach niesie ze sobą poważne konsekwencje dla pacjenta (94).

Tabela 6. Stany napadowe niepadaczkowe wieku niemowlęcego.

Rozpoznanie	Główne objawy
Łagodne mioklonie przysenne	Początek w pierwszych tygodniach życia. Występują tylko we śnie. Utrzymują się przez kilka miesięcy (95)
Drżenia	Najbardziej widoczne są w czasie kiedy niemowlę jest niespokojne, płaczące. Różnicowanie drżenia z napadami padaczkowymi polega na zatrzymaniu tego rytmicznego ruchu poprzez pasywne zgięcie kończyny niemowlęcia. Drżenia, bez innych objawów neurologicznych nie są wskaźnikiem prognostycznym nieprawidłowego rozwoju dziecka (7).
Refluks żołądkowo-przełykowy (Zespół Sandifera)	Bardzo nasilony refluks żołądkowo- jelitowy może powodować wzmożenie napięcia mięśniowego powodujące opistotonus (odgięciowe ułożenie ciała). Prowadzi często do bezdechów z sinicą i może imitować napady z objawami autonomicznymi (7).
Napadowy kręcz szyi.	Obserwowane jest dystoniczne ułożenie głowy i szyi, mogą mu towarzyszyć wymioty. Zwykle ustępuje do 3. roku życia (7).

Spasmus nutans.	Do rozpoznania konieczna jest triada objawów niezbędna do rozpoznania zespołu: oczopląs, „prztykiwanie”, kręcenie głową i kręcz szyi (95).
Paroxysmal tonic upgaze of infancy (Napadowe, utrwalone spojrzenie ku górze)	Epizody powtarzających się, przedłużających (godziny) ustawień gałek ocznych ku górze (96).
Napady afektywnego bezdechu	Nagła utrata przytomności pojawiająca się po zadziałaniu jakiegoś bodźca - złość, płacz z towarzyszącym niekiedy wzmożeniem napięcia mięśniowego i sinicą (7).
Onanizm niemowlęcy	Może imitować napady padaczkowe poprzez swoją napadowość. Występuje zwykle wtedy, gdy dziecko jest samo w pokoju. Wydaje się być nieobecne, niereagujące na otoczenie, jest zaczerwienione oraz zakłopotane w momencie przerwania przez obserwatorów powyższego zachowania (7).

## **10. Diagnostyka padaczki w wieku niemowlęcym**

### **10.1. Testy laboratoryjne**

Po wystąpieniu napadu padaczkowego, celem wykluczenia objawowych drgawek wykonujemy podstawowe testy laboratoryjne: morfologia, elektrolity, glukoza, amoniak, kwas mlekowy, wapń, magnez, CRP, enzymy wątrobowe, kreatynina. Dodatkowo należy rozważyć wykonanie nakłucia lędźwiowego celem wykluczenia zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (57).

Istotnym elementem diagnostyki padaczki są badania w kierunku wrodzonych chorób metabolicznych, w przypadku których wczesne, celowane włączenie leczenia warunkuje całkowite ustąpienie napadów. W przypadku tych chorób konwencjonalne leczenie przeciwpadaczkowe nie jest skuteczne (88,92,97).

Celem potwierdzenia rozpoznania tych chorób należy wykonać: aktywność biotynidazy w surowicy, poziom seryny w płynie mózgowo-rdzeniowym (w surowicy może być w normie), poziom guanidynoocyanu w moczu, poziom alfa-aminoadypik semialdehydu w moczu, nakłucie lędźwiowe z oceną poziomu neurotransmiterów oraz glukozy (88,92,97).

### **10.2. Elektroencefalografia (EEG)**

Pierwsze doniesienie o wykorzystaniu EEG u człowieka zostało opublikowane w roku 1929 przez Hansa Bergera (98). Od tego czasu, pomimo ogromnego postępu innych technik neurodiagnostycznych, EEG nadal pozostaje niezbędnym badaniem w diagnostyce padaczki i stanów napadowych niepadaczkowych.

#### **10.2.1. Odmienności badania elektroencefalograficznego u niemowląt**

Zmiany w czynności bioelektrycznej mózgu, związane z przejściem dominacji kory mózgu nad strukturami podkorowymi, są najbardziej dynamiczne w pierwszym roku życia. Jest to spowodowane dojrzewaniem ośrodkowego układu nerwowego. W związku z tym interpretacja badania EEG w tym wieku wymaga ogromnej wiedzy i doświadczenia.

Badanie EEG w czuwaniu jest często obarczone licznymi artefaktami ruchowymi, co utrudnia interpretację badania. Dlatego badanie to wykonuje się u najmłodszych dzieci we śnie, po zjedzonym posiłku (obniżony poziom glukozy może modyfikować zmiany w zapisie EEG).

Zmiany w zapisie EEG interpretuje się w odniesieniu do wieku dziecka oraz jego dojrzałości.

Wykorzystanie jednoczesnego zapisu wideo i EEG w trakcie incydentu napadowego pozwala na zróżnicowanie napadu padaczkowego od napadu o innym charakterze, ponadto może ułatwić ewentualne zdefiniowanie ogniska padaczkowego (99).

#### **10.2.1.1. Fizjologiczny zapis EEG niemowlęcia w czuwaniu**

Czynność bioelektryczna mózgowia do 3 miesiąca życia jest nieodróżniona i nieregularna. Moment zasypiania dziecka nie odzwierciedla się w zapisie EEG. Zmienia się to od 3. miesiąca życia, kiedy obserwujemy zróżnicowanie przestrzenne, początkowo w okolicy czołowej, a następnie potylicznej. Dominuje czynność wolna o częstotliwości 3-4 Hz, jednocześnie pojawia się już reakcja zapisu na otwarcie i zamknięcie oczu. Do 6. miesiąca życia dominują fale *theta*, natomiast fale *delta* zanikają. Do 1. roku życia zaczyna się pojawiać obustronna synchronia fal (100).

#### **10.2.1.2. Fizjologiczny zapis EEG niemowlęcia we śnie**

Wykonanie zapisu EEG we śnie jest konieczne ze względu na liczne artefakty ruchowe, które mogą pojawiać się w trakcie czuwania i utrudniać interpretację zapisu. Do 3. miesiąca życia nie ma kryterium zasypiania, ponieważ nie ma reakcji zapisu na oczy otwarte i zamknięte. W związku z tym konieczna jest baczna obserwacja niemowlęcia w czasie badania. Od 4. miesiąca życia stopniowo pojawia się hypersynchronia zasypiania, która wyraża się czynnością wolną o częstotliwości 3-5 Hz i amplitudzie od 50 do 150  $\mu$ V. W tym okresie również pojawiają się wrzeciona snu. Dodatkowo w fazie NREM (*non-rapid eye movement*) pojawiają się fale wolne i ostre tzw. fale wierzchołkowe. Kiedy sen staje się głęboki zanikają wrzeciona i fale ostre, zaczynają dominować fale wolne *delta* i *theta* (100).

#### **10.2.2. Elektroencefalografia w zespołach padaczkowych u niemowląt.**

Kim i Korff w 2015 przedstawili pięć wzorców EEG, które zostały określone na podstawie zapisu elektroencefalograficznego międzynaopadowego charakterystycznego dla zespołów padaczkowych występujących u dzieci (101). Ustalono je na podstawie 2 cech:



1. Organizacji czynności podstawowej zapisu EEG
2. Morfologii wyładowań padaczkokształtnych

Tabela 7. Wzorce zapisu EEG.

Wzorzec	Typ padaczki	Czynność podstawowa	Między napadowe zmiany padaczkokształtne
1.	Padaczki rodzinne	prawidłowa	brak
2.	Uogólnione padaczki genetycznie uwarunkowane	prawidłowa	Czynność uogólniona
3.	Padaczki samoograniczające się	prawidłowa	Ogniskowa lub wieloogniskowa
4.	Encefalopatie padaczkowe	Uogólnione zwolnienie	Wieloogniskowa lub rozlana czynność napadowa
5.	Ogniskowe padaczki Strukturalne	Ogniskowe zwolnienie	Zmiany ogniskowe

### 10.3. Rezonans magnetyczny mózgowia (MRI)

Według wytycznych z 2015 roku Międzynarodowej Ligi Przeciwpadaczkowej neuroobrazowanie jest koniecznym elementem diagnostyki niemowlęcia z napadami padaczkowymi. Zalecaną metodą neurodiagnostyczną jest badanie rezonansem magnetycznym, ze względu na lepszą rozdzielczość anatomiczną oraz możliwość różnicowania wielu procesów patologicznych (np.: udar, dysplazja korowa) (102). Neuroobrazowanie w części przypadków pozwala na: ustalenie etiologii padaczki i prognozy związanej z dalszym rozwojem dziecka oraz podjęcie decyzji terapeutycznych (103). Wykonane badanie MRI mózgowia na wczesnym etapie wystąpienia napadów padaczkowych pozwala na ustalenie poniższych etiologii, które wymagają odmiennego postępowania terapeutycznego:

1. Zmiany niespecyficzne, takie jak: leukomalacja okołokomorowa, atrofia mózgu
2. Zmiany stacjonarne (nie ulegające pogłębieniu): malformacje kory mózgu, porencefalia.

3. Zmiany potencjalnie uleczalne w przypadku zastosowania interwencji neurochirurgicznej: dysplazje korowe, *Mesial Temporal Sclerosis*.
4. Zmiany o przebiegu ostrym oraz podoстрыm, które wymagają szybkich decyzji terapeutycznych (guzy mózgu) lub pozwalają ustalić dalsze postępowanie diagnostyczne (leukodystrofie, wrodzone choroby metaboliczne)
5. Zmiany wymagające natychmiastowych interwencji terapeutycznych: ostre wodogłowie, udar, krwawienie, zapalenie mózgu.

Powtórzenie badania MRI mózgowia jest konieczne u dzieci z padaczką lekooporną po 30. miesiącu życia, u których wykonane wcześniej badanie MRI było prawidłowe. Tłumaczy się to możliwością uwidocznienia dysplazji korowych, po uzyskanej pełnej mielinizacji mózgu, która następuje po 30. miesiącu życia (104).

#### **10.4. Spektroskopia rezonansu magnetycznego (MRS), Tomografia emisyjna pojedynczych fotonów (SPECT), Pozytonowa tomografia emisyjna (PET).**

Zgodnie z wytycznymi Międzynarodowej Ligi Przeciwpadaczkowej z 2017 roku inne metody neurobrazowania takie jak PET, SPECT, MRS przeprowadza się w zależności od wskazań i podejrzewanej etiologii padaczki.

## 11. Leczenie padaczki u niemowląt

Leczenie padaczki w wieku niemowlęcym uzależnione jest od typu napadów, rozpoznanego zespołu padaczkowego oraz chorób ogólnoustrojowych (np.: niewydolność nerek czy wątroby).

U niemowląt występują padaczki samoograniczające się, które mają tendencję do samoistnego ustąpienia i często nie wymagają leczenia (104). Do tej grupy padaczek należą: samoograniczające się rodzinne i nierodzinne drgawki niemowlęce, padaczka miokloniczna niemowląt, łagodna padaczka ogniskowa z wyładowaniami iglica- fala w okolicy środkowej we śnie. Tego rodzaju zespoły padaczkowe nie występują u dorosłych (104). W przypadku tego rodzaju padaczek rokowanie jest bardzo dobre.

Rozpoznanie zespołów padaczkowych takich jak: zespół Ohtahara, Wczesna Miokloniczna Encefalopatia Padaczkowa, Zespół Westa, Zespół Dravet czy Padaczka Niemowląt z Wędrującymi Napadami Ogniskowymi ma niekorzystne rokowanie. Napady padaczkowe w tych zespołach są lekooporne. Leczenie w tym przypadku opiera się na dokładnej analizie morfologii napadów i wyborze leku, który wykazuje skuteczność w tym rodzaju napadu i jest zarejestrowany w wieku niemowlęcym.

## V. CELE PRACY

Wiek niemowlęcy jest jednym z najważniejszych etapów rozwoju człowieka. Jest to m.in. okres kształtowania się ośrodkowego układu nerwowego. Zdziałanie różnych czynników np.: napadów padaczkowych, zaburzających dojrzewanie mózgu może wpłynąć na rozwój psychoruchowy niemowlęcia.

W tej sytuacji najważniejsze jest, jak najszybsze postawienie rozpoznania i włączenie odpowiedniego leczenia. Wobec, często niespójnych danych dotyczących rodzajów oraz przebiegu klinicznego napadów padaczkowych w wieku niemowlęcym ustalono następujące cele pracy:

1. Określenie częstości i rodzaju napadów występujących w wieku niemowlęcym.
2. Ocena możliwości klasyfikacji napadów padaczkowych niemowląt z wykorzystaniem nowej klasyfikacji ILAE z 2017 roku (53).
3. Ustalenie korelacji pomiędzy określonymi typami napadów padaczkowych a odpowiednimi wzorcami zapisami EEG.
4. Prospektywna ocena przebiegu klinicznego i rokowania dotyczącego padaczki w wieku niemowlęcym.

## **VI. MATERIAŁ I METODY**

### **1. Informacje ogólne**

Analizie poddano 70 niemowląt z nowo rozpoznaną padaczką hospitalizowanych w Klinice Neurologii Rozwojowej Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku w okresie od stycznia 2013 do grudnia 2015. W tym okresie w Klinice Neurologii Rozwojowej hospitalizowano 1360 dzieci do 18. roku życia z podejrzeniem padaczki.

Z powyższej grupy wyselekcjonowano 161 (11,8%) pacjentów w wieku od 1. do 12. miesiąca życia. 26 dzieci wykluczono z analizowanej grupy z powodu niewystępowania napadów w czasie przyjęcia do szpitala i hospitalizacji. U 65 niemowląt, których nie zakwalifikowano do badanej grupy, było postawione rozpoznanie niepadaczkowych stanów napadowych. Niemowlęta ze stanami napadowymi niepadaczkowymi stanowiły 40% dzieci do 12 miesiąca życia skierowanych do Kliniki Neurologii Rozwojowej z podejrzeniem padaczki.

### **2. Zgoda na przeprowadzenie badań**

Praca była wykonana zgodnie z założeniami Deklaracji Helsińskiej Światowego Stowarzyszenia Lekarzy, zasadami Good Clinical Practice (GCP), po uzyskaniu zgody Niezależnej Komisji Bioetycznej ds. Badań Naukowych przy Gdańskim Uniwersytecie Medycznym.

Rodzice wszystkich pacjentów podpisali świadomą zgodę na hospitalizację, leczenie oraz badania diagnostyczne, które rutynowo były wykonywane u wszystkich dzieci z incydentami napadowymi. Dodatkowo, opiekunowie pisemnie wyrazili zgodę na 3 kontrolne wizyty co trzy miesiące, w trakcie których były przeprowadzane: wywiad, video-EEG oraz badanie neurologiczne.

### **3. Kryteria doboru pacjentów do badania**

#### **3.1. Kryteria włączenia:**

- a) Pacjenci hospitalizowani w Klinice Neurologii Rozwojowej od stycznia 2013 do grudnia 2015, u których rozpoznano padaczkę.
- b) Pacjenci w wieku od 1. miesiąca życia do 12. miesiąca życia.

#### **3.2. Kryteria wyłączenia**

- a) Pacjenci z niepadaczkowymi stanami napadowymi.
- b) Dzieci poniżej 1. miesiąca życia i powyżej 12. miesiąca życia.
- c) Niemowlęta, u których w wywiadzie występowały tylko drgawki gorączkowe.

### **4. Analiza danych**

Prospektywna analiza danych odbywała się w oparciu o standardy postępowania dotyczące niemowląt z podejrzeniem padaczki opracowane na potrzeby niniejszej pracy. W analizie danych wykorzystywano program komputerowy Microsoft Excel 2002.

#### **4.1. Metody statystyczne**

Wszystkie obliczenia wykonano za pomocą arkusza kalkulacyjnego Microsoft Excel wersja 2010 oraz pakietu statystycznego Statistica wersja 12. Aby ocenić statystyczną istotność różnic porównywanych danych jakościowych zbudowano tabele kontyngencji dla porównywanych zmiennych, po czym w zależności od liczebności próbek oraz liczebności oczekiwanych zastosowano test chi-kwadrat Pearsona, metodę najwyższej wiarygodności, test z poprawką Yatesa lub dokładny test Fishera. We wszystkich testach statystycznych za poziom statystycznej istotności różnic przyjęto  $p < 0,05$ .

## **5. Przebieg diagnostyki w analizowanej grupie pacjentów z podejrzeniem padaczki**

### **5.1. Wywiad z opiekunami dziecka**

Wywiad z rodzicami lub opiekunami prawnymi dziecka był przeprowadzany zgodnie z ankietą stworzoną na potrzeby niniejszej pracy (Załącznik 1.).

### **5.2. Ocena rozwoju psychoruchowego niemowląt**

Rozwój niemowlęcia oceniano biorąc pod uwagę wzorce rozwoju dzieci najmłodszych (od 1 miesiąca życia do 2 roku życia), z uwzględnieniem podstawowych „kamieni milowych” oraz ogólnie przyjętego wieku granicznego dla poszczególnych umiejętności.

Badanie neurologiczne według schematu zawartego w Załączniku 2.

### **5.3. Skala oceny rozwoju niemowlęcia**

Stopień rozwoju psychoruchowego kwalifikowano według poniższej skali:

- 3- prawidłowy rozwój
- 2- łagodne opóźnienie rozwoju psychoruchowego
- 1- umiarkowane opóźnienie rozwoju psychoruchowego
- 0- głębokie opóźnienie rozwoju psychoruchowego

### **5.4. Analiza semiologii napadów padaczkowych**

#### **5.4.1. Pierwszy etap kwalifikacji napadu padaczkowego**

Kwalifikacja napadu opierała się na wywiadzie uzyskanym od naocznych świadków incydentu oraz na ocenie morfologii napadów występujących w trakcie hospitalizacji dziecka w Klinice Neurologii Rozwojowej. Każdy napad był klasyfikowany na podstawie najwyraźniejszych i najbardziej znaczących cech napadu według opinii badacza. W przypadku, kiedy opiekunowie niemowlęcia byli świadkami napadu, uwzględniano tylko takie zmiany w zachowaniu niemowlęcia, które obserwatorzy byli w stanie jednoznacznie stwierdzić. Dodatkowo instruowano rodziców o celowości nagrywania napadów padaczkowych.

Ten etap klasyfikacji odbywał się niezależnie od uzyskanego wyniku EEG i powstawał tylko na podstawie symptomatologii napadu.

Celem określenia semiologii napadu typowej dla danego wieku pacjenta, niemowlęta podzielono na następujące grupy wiekowe: 1-6 miesięcy oraz 7-12 miesięcy.

Klasyfikacja napadów odbywała się na podstawie opisowego schematu podziału napadów u niemowląt stworzonego przez Nordli i wsp., opisanego poniżej (105,106).

1. **Napady atoniczne** polegają na krótkotrwałej, wyraźnej utracie napięcia mięśniowego całego ciała, jednej lub wielu kończyn, głowy lub też jednej ze stron ciała.
2. **Napady hipomotoryczne** definiowane są jako nagłe „zastygnięcie” w bezruchu lub zdecydowane spowolnienie ruchów niemowlęcia w porównaniu z jego wcześniejszym zachowaniem. Napad kończył się w momencie powrotu do typowego zachowania lub pojawienia się nadmiernej senności. W przypadku tego rodzaju napadów nie występowały inne manifestacje ruchowe, w postaci klonii, mioklonii czy napadów tonicznych.
3. **Napady kloniczne** rytmiczne drgania jednej lub wielu kończyn, całego ciała lub mięśni twarzy. Mogą występować asymetrycznie. Napady kloniczne dotyczące tylko rytmicznego zamykania i otwierania powiek były również zaliczane do tego typu napadów.
4. **Napady zgięciowe** polegają na szybkim ruchu zgięcia ciała w osi głowa- tułów z krótkotrwałym utrwaleniem tej pozycji z towarzyszącym wyprostem kończyn, a następnie przygięcia kończyn górnych i dolnych do tułowia. Ruchy gałek ocznych ku górze były objawem występującym we wszystkich przypadkach. Napady zgięciowe zawsze występują w seriach. Podczas serii napadów zgięciowych, pomiędzy poszczególnymi „skłonami”, niemowlę jest zwykle rozdrażnione i/lub płaczące. Napady zgięciowe „poronne” polegały tylko na gwałtownych ruchach gałek ocznych ku górze, bez towarzyszących zmian pozycji ciała .
5. **Napady toniczne** charakteryzują się nagłym wzrostem napięcia mięśniowego, trwającym powyżej 3-5 sekund dotyczącym całego ciała, jednej lub wszystkich kończyn.
6. **Napady miokloniczne** są definiowane jako nagłe szarpnięcie. Mogą dotyczyć całego ciała lub konkretnych części ciała (np.: głowa, kończyna).
3. **Napady zwrotne** polegają na wymuszonym, utrzymującym się zwrocie gałek ocznych lub/oraz głowy w jedną stronę
4. **Napady padaczkowe z automatyzmami**, w których dominującym objawem były automatyzmy dotyczące ust i języka (wysuwanie języka, mlaskanie).
5. **Napady ruchowe niesklasyfikowane.** Do tej grupy zaliczano napady, w których występowały nietypowe zaburzenia ruchowe, których nie można było zakwalifikować jako napady toniczne, miokloniczne, atoniczne, kloniczne czy też automatyzmy.



### **5.4.2. Klasyfikacja napadów ze względu na stronność napadu niezależnie od wyniku EEG**

- a) Kolejnym etapem klasyfikacji napadu było ustalenie dominującej lokalizacji (np.: klonie jednej kończyny), bądź zajętej strony ciała (np.: klonie jednej strony ciała) w czasie napadu. W powyższych przypadkach napady definiowano jako napady ogniskowe. Grupowano je w następujący sposób: klonie ogniskowe, napady toniczne ogniskowe, mioklonie ogniskowe, ruchowe niesklasyfikowane ogniskowe. Do napadów padaczkowych ogniskowych zaliczano również napady hipomotoryczne, napady z automatyzmami oraz napady zwrotne.
- b) W sytuacji kiedy napady dotyczyły obu stron ciała, symetrycznie, napady były definiowane jako uogólnione. Do nich zaliczano klonie uogólnione, napady toniczne uogólnione, mioklonie uogólnione, ruchowe niesklasyfikowane uogólnione.
- c) Napady zgięciowe stanowiły oddzielną grupę napadów.

### **5.4.3. Kwalifikacja napadu padaczkowego na podstawie zmian w zapisie EEG**

Technika wykonywania badania EEG w badanej populacji (70 niemowląt) była zgodna ze schematem postępowania opracowanym przez Polskie Towarzystwo Neurofizjologii Klinicznej z roku 2001. Zapis był rejestrowany z 21 elektrod rozmieszczonych według schematu międzynarodowego 10-20.

Badanie wykonywane było przez licencjonowanego technika elektrofizjologii. Każdy zapis EEG był wykonywany we śnie, w okresie międzynaпадowym.

Badanie EEG w trakcie pobytu dziecka w Klinice Neurologii Rozwojowej było wykonywane w okresie, kiedy u niemowląt występowały napady padaczkowe. Zapis EEG rejestrowano w okresie międzynaпадowym. Według wytycznych ILAE, EEG międzynaпадowe pozwala na postawienie diagnozy: padaczki ogniskowej, uogólnionej lub padaczki o cechach łączących zarówno zapis czynności napadowej ogniskowej jak i uogólnionej. W sytuacji, kiedy zapis EEG nie wykazywał czynności napadowej, definiowano padaczkę jako o nieznanym początku (53).

Zmiany w zapisie EEG określano jako ogniskowe jeśli były ograniczone do określonego obszaru jednej półkuli mózgu. W tym przypadku rozpoznanie padaczki było następujące: padaczka ogniskowa (53).

Zmiany uogólnione w zapisie EEG dotyczyły rozsianych zmian padaczkowych w obu półkulach mózgu jednocześnie. Padaczkę w tych sytuacjach definiowano jako padaczkę uogólnioną (53).

Padaczka z napadami ogniskowymi i wtórnie uogólnionymi była rozpoznawana na podstawie zmian ogniskowych w zapisie EEG, które miały tendencję do uogólnienia i synchronii (53).

#### **5.4.4. Określenie korelacji semiologii napadu padaczkowego z zapisem EEG**

Kolejnym etapem było określenie zależności między morfologią napadu padaczkowego a zapisem międzynaпадowym EEG u każdego analizowanego pacjenta. Podjęta została próba określenia napadów padaczkowych o najwyższej korelacji z zapisem EEG.

#### **5.5. Metody wykorzystywane w analizie etiologii padaczki**

Zgodnie z zaleceniami ILAE dotyczącymi klasyfikacji padaczki ustalano etiologię napadów padaczkowych (87).

Dokonano podziału etiologii na następujące grupy:

1. Przyczyny genetyczne. Z powodu ograniczeń finansowych badania genetyczne były wykonywane tylko w wybranych, uzasadnionych przypadkach, kiedy obraz kliniczny sugerował podłoże genetyczne padaczki i wykonanie badania mogło wpłynąć na modyfikację terapii przeciwpadaczkowej.
2. Przyczyny strukturalne były rozpoznawane w przypadku kiedy stwierdzane zmiany w MRI mózgowia stanowiły wysokie prawdopodobieństwo wystąpienia padaczki. Ocena była dokonywana łącznie z oceną rozwoju psychoruchowego niemowlęcia, typem napadów padaczkowych oraz zapisem EEG. Wszystkie te elementy łącznie pozwalały uzasadnić, że zmiana strukturalna mózgowia odpowiada za wystąpienie napadów padaczkowych. Przyczyny strukturalne mózgowia podzielono na przyczyny nabyte i wrodzone. Wyjątkiem był zespół Leigha, który pomimo że charakteryzuje się występowaniem zmian strukturalnych w obrębie mózgowia pojawiających się zwykle po urodzeniu, zaliczano do przyczyn metabolicznych padaczek.
3. Przyczyny metaboliczne padaczki rozpoznawano w przypadkach kiedy, w wykonanych badaniach w kierunku wrodzonych wad metabolizmu potwierdzano określoną jednostkę chorobową. Wykonywane badania metaboliczne nie były jednolite dla całej badanej grupy niemowląt. Kierowano się obrazem klinicznym padaczki i objawami, które mogły sugerować przyczynę metaboliczną zachorowania.
4. Przyczyny nieznane rozpoznawano w przypadkach kiedy pomimo wykonanych powyższych badań nie udało się postawić ostatecznego rozpoznania.

### 5.5.1. Badania laboratoryjne

U pacjentów, u których przebieg kliniczny padaczki wskazywał na rozpoznanie wrodzonych chorób metabolicznych wykonywano następujące badania:

- morfologia krwi obwodowej
- CRP
- elektrolity
- glukoza
- magnez
- wapń
- gazometria
- kreatynina
- homocysteina
- ceruloplazmina
- miedź
- badanie ogólne moczu
- kwas mlekowy
- amoniak
- kwas moczowy
- aminoacydogram
- kwas mlekowy oraz kwas pirogronowy w płynie mózgowo- rdzeniowym

Kwasy organiczne oraz acylokarnityny oznaczane metodą MS/MS oraz GCMS wykonywane były w Pracowni Badań Przesiewowych Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie.

Celem wykluczenia zaburzeń metabolizmu zasad purynowych i pirymidynowych, próbki moczu były analizowane w Katedrze i Zakładzie Biochemii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC) oceniającej stężenie zasad purynowych i pirymidynowych.

### 5.5.2. Rezonans magnetyczny mózgowia (MRI)

U wszystkich niemowląt z napadami padaczkowymi w analizowanej grupie w pierwszym etapie diagnostycznym wykonywano badanie rezonansu magnetycznego mózgowia z podaniem lub bez środka kontrastującego (Gadolina). Badanie było wykonywane w trakcie znieczulenia ogólnego pacjenta.

Opis badania MRI mózgowia był opracowywany przez lekarzy radiologów zatrudnionych w Uniwersyteckim Centrum Klinicznym w Gdańsku i omawiany na konsyliach radiologicznych.

### 5.6. Diagnoza zespołu padaczkowego.

Na podstawie zebranych danych dotyczących analizowanej populacji po 9 miesiącach obserwacji podejmowano próbę ustalenia określonego zespołu padaczkowego według klasyfikacji ILAE (87).

Analizie poddano następujące dane:

- Wiek pacjenta, w którym wystąpiły pierwsze napady padaczkowe.
- Typ napadów padaczkowych
- Międzynapadowy zapis EEG
- Czynniki prowokujące wystąpienie napadów padaczkowych
- Przebieg rozwoju psychoruchowego niemowlęcia
- Wyniki badań dodatkowych

W przypadku wystąpienia charakterystycznych cech rozpoznawano następujące zespoły padaczkowe:

**A. Zespół Westa** był definiowany w sytuacji kiedy dominującym typem napadów były napady zgięciowe występujące w seriach. Rozwój psychomotoryczny niemowląt mógł być prawidłowy, opóźniony lub też mógł ulegać stopniowej regresji. Międzynapadowy zapis EEG wykazywał czynność napadową pod postacią hipsarytmii lub też wieloogniskowych iglic.

**B. Zespół Ohtahara** (Wczesna Encefalopatia Padaczkowa Niemowląt) rozpoznawano kiedy dominującym typem napadów padaczkowych były napady toniczne występujące pojedynczo lub w seriach. Międzynapadowy zapis EEG wykazywał czynność napadową o charakterze ciszy- wyładowanie (SBA). Rozwój psychomotoryczny niemowlęcia był opóźniony lub też ulegał stopniowemu regresowi.

**C. Zespół Dravet:** Przyjęto następujące kryteria rozpoznania Zespołu Dravet (Ciężka Padaczka Miokloniczna Niemowląt, SMEI): 1) Napady padaczkowe początkowo związane z wystąpieniem gorączki, infekcją lub szczepieniem 2) Napady padaczkowe przedłużające się, występowanie stanów padaczkowych 3) Częste występowanie hemiklonii, napadów uogólnionych. Początkowo, do 1. roku życia nieobserwowane są mioklonie. Występujące napady były najczęściej oporne na leczenie przeciwpadaczkowe 4) Zwykle prawidłowy rozwój psychoruchowy w pierwszym roku życia i następnie, po 12 miesiącu życia obserwowany stopniowy regres w rozwoju 4) Między napadowy zapis EEG mógł być z czynnością napadową uogólnioną. Czynność podstawowa była prawidłowa. Widoczna była zmiana zapisu pod wpływem fotostymulacji 5) Badanie MRI mózgowia było prawidłowe.

**D. Łagodna padaczka niemowląt** (Samoograniczająca się Padaczka Niemowląt) była definiowana w przypadkach kiedy początek występowania napadów padaczkowych zaczynał się między 3. a 11. miesiącem życia, nie występowały napady zgięciowe czy też miokloniczne. Długość napadów nie trwała dłużej niż 10 minut. Rozwój psychomotoryczny niemowlęcia przed wystąpieniem napadów oraz w trakcie dalszej obserwacji był prawidłowy. Napady nie powtarzały się w ciągu dziewięciu miesięcy obserwacji. Między napadowy zapis EEG nie wykazywał czynności napadowej. Wykonywane badania takie jak: MRI mózgowia oraz diagnostyka w kierunku wrodzonych wad metabolizmu były prawidłowe.

## **6. Ocena długości trwania napadu padaczkowego**

Długość trwania napadu oceniano na podstawie wywiadu uzyskanego od obserwatorów napadu, którzy wcześniej byli informowani o konieczności pomiaru czasu trwania incydentu napadowego. Oceny dokonywał również personel medyczny w trakcie pobytu dziecka w Klinice Neurologii Rozwojowej. Jedno dziecko mogło mieć kilka rodzajów napadów padaczkowych, każdy z nich był oceniany oddzielnie.

## **7. Dane kliniczne dzieci z padaczką.**

Niemowlęta podzielono na dwie grupy. Pacjentów z padaczką lekooporną (Grupa 1) oraz pacjentów, u których po zastosowaniu maksymalnie 2 leków przeciwpadaczkowych ustąpiły napady padaczkowe (Grupa 2).

Padaczkę uznawano za lekooporną jeśli napady padaczkowe spełniały następujące kryteria:

1. Pomimo wprowadzenia terapii dwoma lub więcej właściwie dobranymi lekami i stosowania leków przeciwpadaczkowych w maksymalnych dawkach napady padaczkowe utrzymywały się w ciągu 9 miesięcznej obserwacji.
2. Napady padaczkowe występowały przynajmniej jeden raz w miesiącu.  
Jako ustąpienie napadów traktowano okres 6 miesięcy bez napadów padaczkowych.

## VII. WYNIKI

### 1. Epidemiologia badanej grupy pacjentów

#### 1.1. Płeć pacjentów

W analizowanej grupie 70 niemowląt było: 28 (40%) dziewczynek i 42 (60%) chłopców.

#### 1.2. Wiek niemowląt w badanej populacji

W badanej grupie wiek pacjentów przy przyjęciu do Kliniki Neurologii Rozwojowej Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku wynosił od 5 tygodni do 12 miesięcy życia. Podział na grupy wiekowe przedstawiony jest w Tabeli 8.

*Tabela 8. Wiek niemowląt badanej populacji*

<b>Wiek (miesiące)</b>	<b>Liczba niemowląt</b>	<b>Procent (%)</b>
1-6	37	53
7- 12	33	47

#### 1.3. Wiek wystąpienia pierwszych napadów padaczkowych

Wiek wystąpienia pierwszych napadów padaczkowych jest przedstawiony w Tabeli 9. U 5 (7%) pacjentów pierwsze napady padaczkowe wystąpiły w okresie noworodkowym (od 1 do 14 dnia życia, średnio 2,8 dzień życia).

*Tabela 9. Wiek wystąpienia pierwszych napadów padaczkowych w badanej populacji*

<b>wiek niemowląt (miesiące)</b>	<b>liczba niemowląt</b>	<b>Procent</b>
0- 6	43	61
7- 12	27	39

#### **1.4. Rozwój psychoruchowy niemowląt na początku obserwacji.**

Skala oceny rozwoju psychoruchowego niemowląt:

- 3 - prawidłowy rozwój: 26 niemowląt (37%)
- 2 - łagodne opóźnienie rozwoju psychoruchowego: 18 niemowląt (26%)
- 1 - umiarkowane opóźnienie rozwoju psychoruchowego: 16 niemowląt (23%)
- 0 - głębokie opóźnienie rozwoju psychoruchowego 10 niemowląt (14%)

W analizowanej populacji 6 dzieci (8,5%) było urodzonych przedwcześnie (37. tydzień - 3 pacjentów, 33 tydzień - 1 pacjent, 30 tydzień - 1 pacjent, 28 tydzień - 1 pacjent.). W grupie tej oceniając rozwój psychoruchowy stosowano wiek skorygowany.

#### **1.5. Dane dotyczące obciążenia ciążowego i okołoporodowego w badanej populacji.**

U 29 (41%) niemowląt stwierdzono obciążenia w wywiadzie ciążowym i okołoporodowym. U 11 niemowląt obecny był więcej niż jeden czynnik będącym czynnikiem ryzyka wystąpienia padaczki.

- a) infekcja wewnątrzmaciczna - 9 niemowląt (13%)
- b) hipotrofia wewnątrzmaciczna - 5 niemowląt (7%)
- c) krwawienia maciczne, nadciśnienie tętnicze u matki podczas ciąży - 2 niemowlęta (3%)
- d) padaczka u matki leczona lekami przeciwpadaczkowymi podczas ciąży - 1 niemowlę (1%)
- e) wcześniactwo - 6 niemowląt (9%)
- f) cięcie cesarskie wykonywane ze wskazań matczyńskich lub płodu - 13 niemowląt (19%)
- g) niemowlęta <6 punktów w skali Apgar w okresie okołoporodowym - 6 niemowląt (9%)
- h) cukrzyca u matki - 3 niemowląt (4%)



## **1.6. Rodzinne występowanie padaczki**

U 14 (20%) niemowląt w wywiadzie występowały obciążenia rodzinne padaczką. W tej grupie padaczka występowała u krewnych 1 i 2 stopnia.

## **1.7. Dane dotyczące długości okresu od pojawienia się napadów padaczkowych do czasu postawienia rozpoznania padaczki**

Przedział czasowy powyżej 14 dni od wystąpienia drugiego napadu padaczkowego do potwierdzenia rozpoznania padaczki definiowano jako opóźnione postawienia rozpoznania. Powyższe kryterium czasowe przyjęto na potrzeby niniejszej pracy.

W przypadku 17 (24%) niemowląt okres od wystąpienia drugiego napadu padaczkowego do czasu postawienia rozpoznania padaczki wynosił od 14 dni do 196 dni.

- U 8 niemowląt (11%) z napadami zgięciowymi, napady były traktowane jako kolka niemowlęca, zespół Sandifera lub niepokój dziecka.
- U 5 pacjentów (7%) występowały subtelne napady padaczkowe o morfologii ogniskowej (zwrotne, mioklonie, klonie, atoniczne ogniskowe), które przez lekarzy nie były traktowane jako napady padaczkowe.
- W przypadku 3 niemowląt (4%) napady padaczkowe występowały w trakcie infekcji przebiegających z podwyższoną temperaturą ciała, która w żadnym z tych przypadków nie przekraczała 38 stopni Celsjusza. Napady te były traktowane jako drgawki gorączkowe.
- W przypadku jednego niemowlęcia z napadami tonicznymi asymetrycznymi okres od momentu wystąpienia napadów do czasu wprowadzenia leków przeciwpadaczkowych wynosił 196 dni. Był to pacjent pochodzący z trudnych warunków socjalnych, z rozpoznaniem FAS (Fetal Alcohol Syndrome, Alkoholowy Zespół Płodowy). Długi czas do momentu postawienia rozpoznania wynikał z zaniedbań socjalnych (alkoholizm w domu dziecka).

## 2. Semiologia napadów padaczkowych w badanej grupie niemowląt.

Dokonano analizy częstości występowania poszczególnych typów napadów padaczkowych. Uzyskane wyniki zostały przedstawione w Tabeli 10.

Tabela 10. Semiologia napadów padaczkowych w badanej populacji.

Klonie	
• Uogólnione	<6.m.ż.- 2 pacjentów >6m.ż- 4 pacjentów
• Ogniskowe	<6.m.ż.- 7 pacjentów >6m.ż - 7 pacjentów
Mioklonie	
• Uogólnione	<6.m.ż. - 8 pacjentów >6m.ż - 1 pacjent
• Ogniskowe	<6.m.ż. - 5 pacjentów
Atoniczne	
• Uogólnione	<6.m.ż. - 2 pacjentów >6m.ż - 2 pacjentów
• Ogniskowe	<6.m.ż.- 2 pacjentów >6m.ż - 2 pacjentów
Toniczne	
• Uogólnione	<6.m.ż.- 8 pacjentów >6m.ż - 4 pacjentów
• Ogniskowe	<6.m.ż.- 1 pacjent
• Zwrotne	<6.m.ż.- 3 pacjentów >6m.ż - 0

Niesklasyfikowane	
• Uogólnione	0
• Ogniskowe	<6.m.ż.- 1 pacjent >6m.ż - 2 pacjentów
Hipomotoryczne	<6.m.ż.- 2 pacjentów >6m.ż - 1 pacjent
Napady z automatyzmami (dotyczące twarzy: mlaskanie, ruchy języka)	<6.m.ż.- 4 pacjentów 7.-12. miesiąc- 0
Napady zgięciowe	<6.m.ż.- 17 pacjentów >6m.ż - 10 pacjentów
W sumie  (Każdy typ napadu był liczony jako jeden dla każdego pacjenta. 21 pacjentów miało więcej niż jeden typ napadów.)	95 napadów

**Średnia wieku** wystąpienia napadów u niemowląt w analizowanej grupie wynosiła 5,4 miesiąca.

W grupie dzieci **do 6 miesiąca życia** wystąpiły 62 (65%, n= 95) napady.

#### **Odsetek typu napadów w grupie badanej.**

- **Napady ogniskowe** stanowiły 39% (37) wszystkich napadów .
- **Napady uogólnione** stanowiły 33% (31) wszystkich rodzajów napadów.
- **Napady zgięciowe** stanowiły 28% (27) wszystkich napadów.

**Zidentyfikowano 14 podtypów napadów:** klonie ogniskowe i uogólnione, mioklonie ogniskowe i uogólnione, atoniczne ogniskowe i uogólnione, toniczne uogólnione i ogniskowe, napady z automatyzmami, hipomotoryczne, napady zgięciowe, zwrotne, ogniskowe niesklasyfikowane.

Spośród **14 podtypów napadów najczęściej** występowały: napady zgięciowe (28%), klonie ogniskowe (15%), napady toniczne uogólnione (13%).

W analizowanej grupie zaobserwowano, że niektóre rodzaje napadów występowały zmiennie częściej w **grupie dzieci do 6. miesiąca życia** w porównaniu z niemowlętami

powyżej 6. miesiąca życia. 63% (17, n= 27) napadów zgięciowych wystąpiło do 6 miesiąca życia, co stanowiło znamienne różnicę statystyczną.

Subtelne automatyzmy (ruchy języka, mlaskanie) oraz napady zwrotne występowały wyłącznie do 6. miesiąca życia.

W żadnym przypadku nie stwierdzono napadu toniczno- klonicznego. U 2 pacjentów hospitalizowanych wcześniej w innych szpitalach napady były zakwalifikowane jako toniczno-kloniczne. Jednak po ponownym zebraniu bardziej szczegółowego wywiadu od rodziców, opis incydentu nie pozwalał na zakwalifikowanie go jako napadu toniczno-klonicznego. Pierwszy pacjent to 5-miesięczna dziewczynka z prawidłowym rozwojem psychomotorycznym, która w czasie napadu miała wzmożone napięcie mięśniowe z następowymi kloniami dotyczącymi prawej połowy ciała. Drugi pacjent to 11-miesięczna dziewczynka z prawidłowym rozwojem psychoruchowym, w przypadku której napad był traktowany jako toniczno-kloniczny, jednak nie występowała faza toniczna, tylko zniecieruchomienie i następnie zwrot gałek ocznych w jedną stronę i następowe klonie całego ciała.

### 3. Korelacja kliniczno- elektroencefalograficzna.

Badanie EEG wykonano u 161 niemowląt przyjętych do Kliniki Neurologii Rozwojowej od stycznia 2013 do grudnia 2015 z podejrzeniem padaczki.

U 65 (40%) pacjentów postawiono rozpoznanie napadowych stanów niepadaczkowych. Grupa ta została wykluczona z analizowanej populacji niemowląt. Ponadto u 26 (16%) niemowląt w trakcie hospitalizacji nie występowały napady padaczkowe. Tej grupy dzieci również nie poddano analizie.

W analizowanej grupie 70 niemowląt porównano morfologię napadu padaczkowego z zapisem EEG, celem określenia zależności obrazu klinicznego z obecnymi zmianami napadowymi w zapisie elektroencefalograficznym. Wyniki zostały przedstawione w Tabeli 11.

*Tabela 11. Korelacja typu napadu i zapisu EEG*

<b>Klasyfikacja napadu na podstawie semiologii</b>	<b>EEG międzynapadowe</b>	<b>Korelacja</b>
<b>Napady ogniskowe</b>		
Klonie ogniskowe (n=12)	Ogniskowe 10 (10/12) Uogólnione 2 (4/12)	83,3%
Toniczne ogniskowe (n=1)	Ogniskowe 1 (1/1)	100%
Mioklonie ogniskowe (n=5)	Bez czynności napadowej 2 (2/5) Ogniskowe 3 (3/5)	60%
Atoniczne ogniskowe (n=2)	Ogniskowe 1 (1/2) Bez zmian 1 (1/2)	50%
Zwrotne (n=3)	Ogniskowe 3 (3/3)	100%
Niesklasyfikowane ogniskowe (n=3)	Uogólniona 2 (2/3) Ogniskowa 1 (1/3)	33,3%
Hipomotoryczne (n= 3)	Ogniskowe 3 (3/3)	100%

Automatyzmy (n=4)	Ogniskowe 3 (3/4) Uogólnione 1 (1/4)	75%
Napady zgięciowe z elementami napadów ogniskowych (n=4)	Ogniskowe 4 (4/4)	100%
<b><i>Korelacja zapisu EEG z semiologią napadu w napadach ogniskowych</i></b>		<b>80%</b>
<b>Napady zgięciowe (n=27)</b>	Uogólniona/wielogniskowa 11 (27/27)	100%
<b>Napady uogólnione</b>		
Atoniczne uogólnione (n=4)	Uogólniona 2 (2/4) Wielogniskowa 1 (1/4) Ogniskowa wtórnie uogólniona 1 (1/4)	50%
Klonie uogólnione (n=6)	Ogniskowe 2 (2/6) Uogólnione 2 (2/6) Wielogniskowe 2 (2/6)	33,3 %
Mioklonie uogólnione (n=9)	Uogólniona 5 (5/9) Ogniskowa wtórnie uogólniona 2 (2/9) Ogniskowe 2 (2/9)	55,5%
Toniczne uogólnione (n=12)	Uogólnione 8(8/12) Ogniskowe wtórnie uogólnione 1 (1/12) Ogniskowe 2 (2/12) Wielogniskowe 1 (1/12)	66,7%
<b><i>Korelacja zapisu EEG z semiologią w napadach uogólnionych</i></b>		<b>51,4%</b>
<b><i>Całkowita korelacja zapisu EEG z semiologią we wszystkich napadach</i></b>		<b>70%</b>

Całkowita korelacja między zapisem elektroencefalograficznym a semiologią napadu wynosiła 70%. Napady o morfologii napadów ogniskowych wykazywały korelację z elektroencefalogramem w 80%. Napady padaczkowe o morfologii napadów uogólnionych wykazywały korelację z zapisem EEG w 51,4%. Napady ogniskowe wykazywały znamienne częściej korelację z zapisem EEG niż napady uogólnione ( $p < 0,05$ ).

Napady zgięciowe ze względu na trudności z zakwalifikowaniem ich do grupy napadów ogniskowych czy też uogólnionych, potraktowano je jako odrębny typ napadów.

## **4. Dane dotyczące etiologii padaczki w badanej populacji**

Etiologię padaczki potwierdzono w 35 (50%) przypadkach z analizowanej grupy 70 niemowląt.

### **4.1. Przyczyny genetyczne**

Przyczyny genetyczne stwierdzono u 8 pacjentów (11%). Rozpoznano następujące jednostki chorobowe:

- AHC (Alternating Hemiplegia of Childhood, Naprzemienna Hemiplegia Dziecięca)- 2 pacjentów. Potwierdzono mutację w genie ATP1A3. W zapisie EEG jednego pacjenta stwierdzano czynność napadową uogólnioną, u drugiego zapis EEG wykazywał czynność napadową ogniskową.
- Zespół Dravet. U 3 pacjentów potwierdzono mutację w genie SCN1A. U 2 pacjentów przebieg kliniczny wysoce wskazywał na rozpoznanie Ciężkiej Padaczki Mioklonicznej Niemowląt, jednak w czasie zakończenia obserwacji analizowanej grupy wyniki badań genetycznych nie były znane.
- Zespół Williamsa- 1 pacjent.
- Delecja krótkich ramion chromosomu 1p36.33p36.32 (0-3,290,300)x1- 1 pacjent
- Zespół Mowat- Wilsona – 1 pacjent

### **4.2. Wrodzone choroby metaboliczne**

Wrodzone choroby metaboliczne zostały stwierdzone u 5 pacjentów (7%).

- Deficyt liazy adenylobursztynianowej (ADSL)- 1 pacjent
- Deficyt alfa-aminoadypiksemialdehydu (PDE)- 1 pacjent
- Zdefiniowana choroba mitochondrialna (wg. kryteriów Nijmegen) - 3 pacjentów

### **4.3. Nieprawidłowości w strukturze mózgowia**

Nieprawidłowości w strukturze mózgowia :

U wszystkich pacjentów wykonano badanie MRI mózgowia. U 33 (47%) z analizowanej grupy 70 niemowląt stwierdzono nieprawidłowości.

U 11 pacjentów (16%, n=70) ze zmianami w MRI mózgowia obecne odchylenia były incydentalne.



U 22 (31%) w analizowanej populacji 70 niemowląt widoczne anomalie w badaniu MRI mózgowia miały znaczenie kliniczne. Nieprawidłowości o znaczeniu klinicznym przedstawiono w Tabeli 12.

*Tabela 12. Rozkład nieprawidłowości strukturalnych w analizowanej grupie.*

<b>MRI mózgowia- nieprawidłowości</b>	<b>Liczba niemowląt</b>	<b>Wiek 1-7 m-cy</b>	<b>Wiek 8-12 m-cy</b>
<b>Wady rozwojowe mózgowia</b>			
Zespół Aicardi (schizencefalia i agenezja ciała modzelowatego)	1	1	0
Zespół Sturge- Webera	1	1	0
Zespół Dandy- Walkera	1	1	0
Agenezja ciała modzelowatego, wodogłowie i agenezja mózdzku	1	1	0
Dysplazja korowa	2	2	0
Drobnozакrętowość	1	1	0
Powiększenie płata potylicznego	1	0	1
Hemimegalencefalia	1	1	0
Małogłowie	2	2	0
<b>W sumie</b>	<b>11</b>	<b>10</b>	<b>1</b>
<b>Nieprawidłowości w strukturze mózgowia nabyte</b>			
Zaburzenia mielinizacji	3	2	1
Zaniki istoty szarej	1	1	0
Zaniki istoty białej	1	1	0
Lukomalcja okołokomorowa	6	6	0
<b>W sumie</b>	<b>11</b>	<b>10</b>	<b>1</b>
<b>Zmiany niemające znaczenia klinicznego</b>	11	7	4

### 4.3.1. Nieprawidłowości o znaczeniu klinicznym

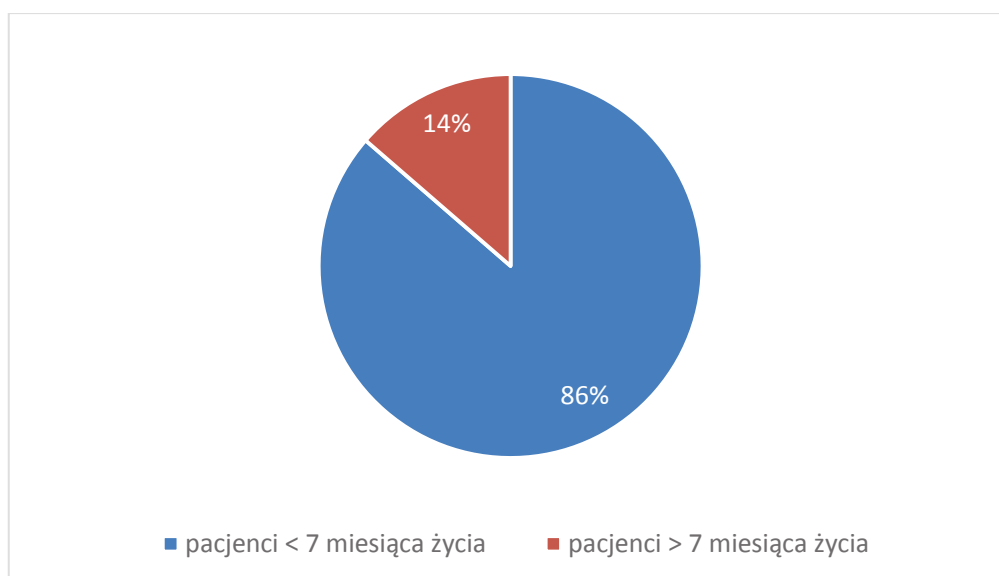
Nieprawidłowości o znaczeniu klinicznym podzielono na następujące grupy:

1. Nieprawidłowości nabyte (wtórne do przebytych infekcji wewnątrzmacicznych, okołoporodowych, zmian niedokrwienno-niedotlenieniowych, encefalopatie z zanikiem istoty białej lub szarej o nieustalonej przyczynie) - 11 niemowląt (50%, n=22).
2. Wady strukturalne mózgowia – 11 pacjentów (50%, n=22).

Do zmian niemających znaczenia klinicznego (incydentalnych) zaliczono: torbiele szyszynki, poszerzenie przestrzeni pająkowej, ścięczenie ciała modzelowatego, nieznacznie poszerzone rowki korowe, nieznaczne poszerzenie układu komorowego, asymetrię układu komorowego, torbiele pajączynówki lub nieznaczną torbiel płata skroniowego.

#### 4.3.1.1. Zależność między wiekiem wystąpienia napadów a obecnością nieprawidłowości istotnych klinicznie w MRI mózgowia.

- 19 (86%, n=22) pacjentów ze stwierdzanymi istotnymi klinicznie zmianami w MRI mózgowia prezentowało napady padaczkowe do 7. miesiąca życia.
- 3 (14%, n=22) niemowlęta z obecnymi nieprawidłowościami w MRI mózgowia miało pierwsze napady padaczkowe między 8. a 12. miesiącem życia.



Wykres 1. Rozkład zmian strukturalnych mózgowia w zależności od wieku niemowlęcia.

#### 4.3.1.2. Zależność między czasem trwania napadu a etiologią.

10 (14%) napadów trwało od 11 do ponad 60 minut.

U 7 pacjentów stwierdzono etiologię padaczki:

- 2 pacjentów miało postawione rozpoznanie AHC
- 3 niemowlęta miały potwierdzony genetycznie Zespół Dravet
- 1 pacjent nie miał potwierzonego genetycznie Zespołu Dravet, jednak przebieg kliniczny choroby wysoce wskazywał na to rozpoznanie.
- 1 niemowlę miało postawione rozpoznanie Zespołu FAS

W pozostałych 3 przypadkach, u których występowały przedłużone napady padaczkowe (powyżej 11 minut), nie stwierdzono etiologii zachorowania.

### 5. Czas trwania napadu

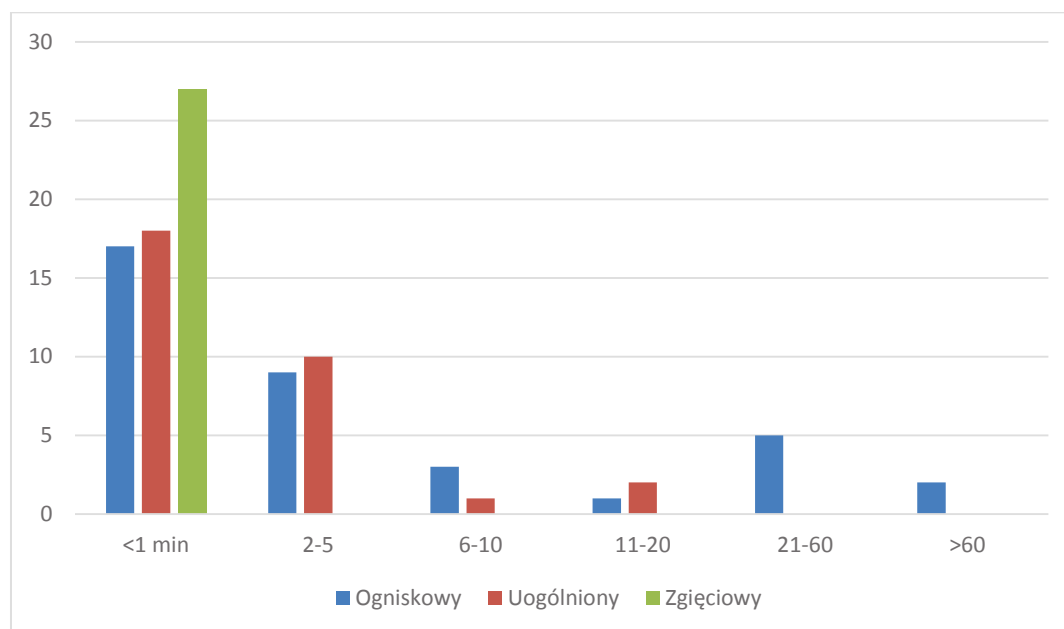
Informację o długości trwania napadów uzyskiwano od świadków napadu lub oceniano w trakcie hospitalizacji. W przypadku napadów zgięciowych ujęto w tabeli poniżej czas trwania każdego napadu oddzielnie, a nie długość serii napadów padaczkowych. 21 pacjentów prezentowało więcej niż jedną morfologię napadu. 81 napadów padaczkowych (85%) trwało poniżej pięciu minut. Powyżej 6 minut trwało 11 napadów ogniskowych (12%) i 3 napady uogólnione (3%). Wszystkie napady zgięciowe (licząc każdy z osobna) trwały około 1 sekundę – zależności te przedstawiono na Wykresie 2. Wyniki są przedstawione w Tabeli 13. oraz Tabeli 14.

Tabela 13. Czas trwania napadów w badanej populacji w zależności od wieku niemowlęcia

Czas trwania napadów	Liczba napadów	1.-3. miesiąc	4.-6. miesiąc	7.-9. miesiąc	10.-12. miesiąc
< 1 minuty	66	19 (20%)	30 (32%)	11 (12%)	6 (6%)
2- 5 minut	15	7 (7%)	1 (1%)	6 (6%)	1 (1%)
6-10 minut	4	0	0	5 (5%)	0
11-20 minut	4	0	3 (3%)	1 (1%)	0
21-60	4	0	1 (1%)	2 (2%)	1 (1%)
>60 minut	2	0	1 (1%)	0	1 (1%)
SUMA	95	26 (27%)	36 (38%)	25 (26%)	9 (9%)

Tabela 14. Długość trwania napadu w zależności o semiologii napadu

Typ napadu	Czas trwania napadu	<1 min	2-5	6-10	11-20	21-60	>60
Ogniskowy	37	17	9	3	1	5	2
Uogólniony	31	18	10	1	2	0	0
Zgięciowy	27	27					
W sumie	95	62 (65%)	19 (20%)	4 (4%)	3 (3%)	5 (5%)	2 (3%)



Wykres 2. Długość trwania napadu w zależności od semiologii (oś y- ilość napadów, oś x- czas trwania pojedynczego napadu).

## 6. Ogólna charakterystyka badanej grupy.

Niemowlęta podzielono na dwie grupy. Pacjentów z padaczką lekooporną (grupa 1, n=40) oraz pacjentów (grupa 2, n=30), u których po zastosowaniu maksymalnie 2 leków przeciwpadaczkowych ustąpiły napady padaczkowe.

## 6.1 Czas występowania napadów padaczkowych

U 30 (43%, N=70) niemowląt, które zareagowały ustąpieniem napadów padaczkowych po zastosowaniu maksymalnie dwóch leków przeciwpadaczkowych (grupa 2), napady padaczkowe występowały średnio przez 49 dni (od 5 dni do 240 dni).

## 6.2 Porównanie okresu wystąpienia pierwszych napadów padaczkowych.

W grupie dzieci z padaczką lekooporną czas pojawienia się pierwszych napadów przypadła na pierwsze 6 miesięcy życia u 67,5%, w porównaniu z 50% w 2. grupie dzieci. Różnica nie była znamieną statystycznie ( $p>0,05$ ). Wyniki przedstawione są w Tabeli 15.

Tabela 15. Początek napadów padaczkowych w grupie 1. i 2.

NAPADY POCZĄTEK	GRUPA		Wiersz
	padaczka lekooporna	napady ustąpiły po 2. leku	Razem
> 7 miesięcy życia	13	15	28
%wiersza	46,4%	53,6%	
< 6 miesięcy życia	27	15	42
%wiersza	64,3%	35,7%	
Ogół	40	30	70

## 6.3 Typ napadów padaczkowych w poszczególnych grupach.

W analizowanej populacji (n=70) wybierano napady dominujące dla każdego pacjenta z osobna (1 pacjent- 1 rodzaj napadu).

W grupie 1. napady ogniskowe wystąpiły u 35%, natomiast w grupie 2. u 46,6% pacjentów. Napady uogólnione były częstsze w grupie 1 (30%) w porównaniu z dziećmi z grupy 2 (20%). Różnice nie były znamienne statystycznie ( $p>0,05$ ). Wyniki dla napadów uogólnionych zawarte są w Tabeli 16.

Tabela 16. Częstość występowania napadów uogólnionych w grupie 1. i 2.

WYSTĘPOWANIE NAPADÓW UOGÓLNIONYCH	GRUPA		Razem
	padaczka lekooporna	napady ustąpiły po 2gim leku	
WYSTĘPOWAŁY	12	6	18
%	66,7%	33,3%	100%
NIE WYSTĘPOWAŁY	28	24	52
%	53,8%	46,2%	100%
Ogółem	40	30	70

Napady zgięciowe występowały w porównywalnej częstości (35% vs 33%) w obydwu grupach i były najczęściej występującymi napadami spośród 14 typów napadów ( $p < 0,05$ ).

#### 6.4. Etiologia padaczki w poszczególnych grupach.

Etiologia padaczki była znana w 77,5% przypadków w grupie niemowląt z padaczką lekooporną (grupa 1.) i u 13% dzieci w grupie, gdzie padaczka ustąpiła po zastosowaniu maksymalnie 2 leków przeciwpadaczkowych (grupa 2.). Różnica była znamienna statystycznie ( $p < 0,05$ ).

W grupie 1. najczęstszą etiologią były zmiany strukturalne mózgowia (47%), następnie genetyczne (20%) i metaboliczne (10%). Porównanie częstości występowania znanej etiologii padaczki zostało przedstawione w Tabeli 17.

Tabela 17. Etiologia padaczki w grupie 1. i 2.

ETIOLOGIA PADACZKI	GRUPA		Razem
	padaczka lekooporna	napady ustąpiły po 2 gim leku	
NIE STWIERDZONO ETIOLOGII	11	26	37
%	29,7%	70,3%	100%
STWIERDZONO ETIOLOGIĘ	29	4	33
%	87,9%	12,1%	100%
Ogół	40	30	70

Etiologia napadów zgięciowych w grupie 1. była znana we wszystkich przypadkach (100%) i tylko u 10% dzieci w grupie 2. z napadami zgięciowymi, co wykazywało znamienność statystyczną ( $p < 0,05$ ). Dane zostały przedstawione w Tabeli 18.

Tabela 18. Stwierdzona etiologia padaczki u dzieci z napadami zgięciowymi.

Etiologia padaczki u dzieci z napadami zgięciowymi	GRUPA		Razem
	padaczka lekooporna	napady ustąpiły po 2gim leku	
STWIERDZONA	14	1	15
%	93,3%	6,7%	100%
NIE STWIERDZONA	26	29	55
%	47,3%	52,7%	100%
Ogół	40	30	70

## 6.5. Analiza rozwoju psychoruchowego

Niemowlęta z grupy 1. na początku obserwacji miały znamienne częściej umiarkowane i znaczne opóźnienie rozwoju psychoruchowego w porównaniu z dziećmi w grupie 2. (57,5% vs 10%,  $p<0,05$ ). Po 9 miesiącach obserwacji w grupie 1. zanotowano statystycznie istotne zwiększenie liczby dzieci z umiarkowanym i znacznym opóźnieniem rozwoju psychoruchowego w porównaniu z grupą 2. (82,5% vs 13,4%,  $p<0,05$ ). Wyniki zostały przedstawione w tabeli 19.

Tabela 19. Ocena obecności regresu w rozwoju psychoruchowym w grupie 1. i 2.

GRUPA	REGRES		Razem
	NIE obecny	obecny	
padaczka lekooporna	22	18	40
%	55,0%	45,0%	100%
napady ustąpiły po 2. leku	26	4	30
%	86,7%	13,3%	100%
Ogół	48	22	70

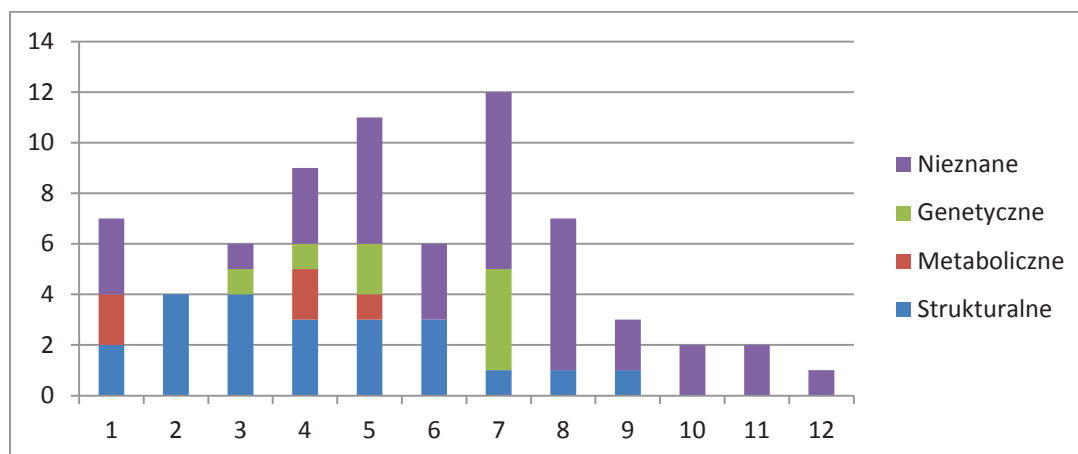
W Tabeli 20. Przedstawiono porównanie obu grup niemowląt uwzględniając płeć, wiek wystąpienia napadów, typ napadów, szczegółową etiologię padaczki, stwierdzoną etiologię w przypadku napadów zgięciowych, zmiany w zapisie EEG oraz rozwój psychoruchowy.

Tabela 20. Charakterystyka kliniczna grup 1 i 2

W sumie 70 pacjentów	Grupa 1.(n= 40) Liczba pacjentów(procent)	Grupa 2.(n=30) Liczba pacjentów(procent)
Płeć		
Żeńska	15 (37,5%)	12 (40%)
Męska	25 (62,5%)	18 (60%)
Czas wystąpienia padaczki		
<6. m.ż.	27 (67,5%)	15 (50%)
>6. n m.ż.	13 (32,5%)	15 (50%)



Napady	Ogniskowe 14 (35%) Uogólnione 12 (30%) Zgięciowe 14 (35%)	Ogniskowe 14 (46,6%) Uogólnione 6 (20%) Zgięciowe 10 (33,4%)
Stwierdzona etiologia padaczki z napadami zgięciowymi	14 (100%)	1 (10%)
Etiologia padaczki	Strukturalna- 19 (47,5%) Genetyczne- 8 (20%) Metaboliczna- 4 (10%) Nieznana- 9 (22,5%)	Strukturalna- 3 (10%) Metaboliczna-1 (3%) Nieznana- 26 (87%) W sumie: 4 (13%)
EEG		
Ze zmianami ognisko-wymi	9 (22,5%)	16 (53,3%)
Ze zmianami uogólnionymi	25 (62,5%)	12 (40%)
Ogniskowa wtórnie uogólniona	5 (12,5%)	
Bez czynności napadowej	1 (2,5%)	2 (6,7%)
Rozwój niemowląt na początku obserwacji	3 punkty- 8 (20%) 2 punkty- 9 (22,5%) 1punkt- 13 (32,5%) 0 punktów- 10 (25%)	3 punkty- 18 (60%) 2 punkty- 9 (30%) 1punkt- 3 (10%) 0 punktów- 0 (0 %)
Rozwój niemowląt po 9 miesiącach obserwacji	3 punkty- 0 (0%) 2 punkty-7 (17,5%) 1 punkty-23 (57,5%) 0 punkty-10 (25%)	3 punkty- 16 (53,3%) 2 punkty-10 (33,3%) 1 punkty-4 (13,4%) 0 punkty-0



**Wykres 3.** Etiologia padaczki w zależności od wieku pacjenta, w którym wystąpiły pierwsze napady padaczkowe (oś y- liczba pacjentów, oś x- wiek wystąpienia pierwszych napadów padaczkowych) .

## 7. Analiza występowania zespołów elektro-klinicznych w badanej grupie dzieci

Wyniki zostały ujęte w Tabeli 21.

Tabela 21. Zespoły elektrokliniczne w badanej grupie.

Zespoły elektrokliniczne	Liczba pacjentów
Zespół Westa	16 pacjentów
Zespół Ohtahara	3 pacjentów
Łagodna padaczka wieku niemowlęcego	2 pacjentów
Zespół Dravet	5 pacjentów
Padaczki o znanej przyczynie, jednak <b>nie zakwalifikowane</b> do konkretnych zespołów elektroklinicznych	23 pacjentów
Padaczki o nieznannej przyczynie i <b>nie zakwalifikowane</b> do konkretnych zespołów elektroklinicznych	21 pacjentów

## VIII. OMÓWIENIE

### 1. Epidemiologia grupy badanej

W analizowanej grupie 70 niemowląt znamienne częściej ( $p < 0,05$ ) pierwsze napady padaczkowe pojawiały się u dzieci najmłodszych, do 6. miesiąca życia, w porównaniu z dziećmi starszymi, powyżej 7. miesiąca życia.

W literaturze dostępnych jest niewiele publikacji porównujących częstość występowania padaczki w poszczególnych miesiącach życia. Takie porównanie dotyczące dzieci od 1. do 6. miesiąca życia oraz od 7. do 12. miesiąca życia dostępne są w dwóch publikacjach (22,107).

W roku 2016 Gaily i wsp. analizując grupę 158 niemowląt (do 12. miesiąca życia) zaprezentowała podobne dane epidemiologiczne jak w badanej przez mnie populacji. Padaczka rozpoczynała się częściej u dzieci w pierwszych 7 miesiącach życia (87%) w porównaniu z niemowlętami powyżej 7 miesiąca życia (13%) (107). Zbliżone wyniki przedstawiono również w publikacji Wirrell i wsp.- częstość padaczki była zdecydowanie wyższa w pierwszym roku życia, a zwłaszcza między 1. a 6. miesiącem życia (22). W innych populacjach oceniano częstość występowania padaczki w pierwszym oraz w kolejnych latach życia.

W prospektywnym badaniu opublikowanym w 2013 roku przez Eltze i wsp. występowanie padaczki u dzieci do 12. miesiąca życia było znacznie wyższe niż u dzieci do 24. m.ż – 82,1/100 000 vs 23,4/100 000 (21). W pracy Olafssona i wsp. badającej grupę 501 pacjentów (134 dzieci do 14. roku życia) zdecydowanie częściej nieprovokowane napady padaczkowe występowały w 1. roku życia niż u dzieci od 2 do 14. roku życia (130/100 000 vs 39/100 000) (25).

Opisane powyżej zjawisko tłumaczone jest niedojrzałością mózgu u najmłodszych dzieci, który jest bardziej podatny na generowanie czynności napadowej skutkującej wystąpieniem napadów padaczkowych (108,109).

Uzyskane dane dotyczące wyższej częstości występowania padaczki w najmłodszej grupie niemowląt do 6. miesiąca życia mają znaczenie kliniczne dla lekarzy pracujących w podstawowej opiece medycznej. Zwracają uwagę na konieczność rozważenia rozpoznania padaczki w każdym przypadku wystąpienia incydentu napadowego lub nietypowego zachowania u niemowlęcia, które często zauważane jest tylko przez rodziców. Mając na uwadze wczesny okres rozwoju dziecka, niemowlę z podejrzeniem padaczki powinno być jak najszybciej skonsultowane przez neurologa dziecięcego.

## **2. Analiza czynników wpływających na opóźnienie rozpoznania padaczki w analizowanej grupie niemowląt**

Przedział czasowy powyżej 14 dni (kryterium czasu przyjęte na potrzeby niniejszej pracy) od wystąpienia drugiego napadu padaczkowego do potwierdzenia rozpoznania padaczki definiowano jako opóźnione postawienia rozpoznania.

U 17 (24%) niemowląt w badanej grupie opóźnione postawienie padaczki obejmowało okres od 14 dni do 196 dni (średnio 28 dni).

Najczęściej (11%) nierozpoznawanymi napadami padaczkowymi były napady zgięciowe, które były traktowane jako objaw kolki niemowlęcej, zespołu Sandifera lub jako niepokój dziecka. Te incydenty napadowe początkowo nie budziły niepokoju zarówno lekarzy jak i opiekunów dzieci.

W przypadku napadów zgięciowych bardzo trudno jest ocenić stan świadomości dziecka, towarzyszy im zwykle niepokój i płacz, często występują tuż po obudzeniu, nie pojawiają się rytmiczne klonie, które zwykle są kojarzone z napadami padaczkowymi. Wszystkie te cechy powodują, że napady zgięciowe mogą być łatwo przeoczone. Powyższe obserwacje dotyczące napadów zgięciowych były opisywane również przez innych autorów (15,17,67). Auvin i wsp. poddali analizie grupę 83 niemowląt z opóźnionym postawieniem rozpoznania napadów zgięciowych. Lekarze, którzy konsultowali dzieci z napadami przed postawieniem ostatecznej diagnozy, uspakajali rodziców, że jest to rodzaj zachowania dziecka, albo też, rozpoznawali refluks żołądkowo-przełykowy, kolkę jelitową lub zaparcia (15).

Czynnikiem, który wpływał na opóźnione postawienie rozpoznania był również nieprawidłowy rozwój dziecka, w przypadku którego czasami trudno jest zróżnicować napad padaczkowy ze stereotypowymi ruchami dziecka z niepełnosprawnością (15,16). W 2012 Covanis opisywał, że napady zgięciowe ze względu na występujący wyrzut kończyn są mylone również z odruchem Moro (67).

Kolejnymi napadami w analizowanej grupie dzieci, które zostały potraktowane jako niepadaczkowe, były napady ogniskowe (7%) (mioklonie ogniskowe, atoniczne ogniskowe, klonie ogniskowe oraz napady zwrotne).

Mioklonie ogniskowe, polegają na bardzo krótkich „szarpnięciach” różnych części ciała. Napadom zwrotnym towarzyszy zapatrywanie się w jeden punkt i mogą one być traktowane jako „zamyślenie”. Dodatkowo wszystkie powyższe napady zwykle trwają bardzo krótko, mogą występować jako pojedynczy, nagły incydent i z tego względu mogą pozostać niezauważone lub też zignorowane.

Napady padaczkowe ogniskowe w wieku niemowlęcym mogą być bardzo dyskretne i często nawet dla doświadczonego klinicysty trudne do interpretacji (6).

Opóźniona diagnoza padaczki, powyżej jednego miesiąca, wystąpiła w przypadku 3 (4%) niemowląt, które miały rozpoznawane drgawki gorączkowe w czasie wystąpienia pierwszych napadów padaczkowych. U wszystkich tych pacjentów w czasie napadów temperatura ciała nie przekraczała 38°C. Według zaleceń z 2011 roku dotyczących postępowania w przypadku drgawek gorączkowych, należy je rozpoznawać w przypadku wystąpienia temperatury ciała 38 °C lub wyższej (110).

Najdłuższy czas, 196 dni, do czasu postawienia ostatecznego rozpoznania, w przypadku 1 dziecka, wynikał z warunków społecznych i zaniedbań opiekuńczych (alkoholizm rodziców dziecka).

W pracy Berg i wsp. zostały przedstawione dane dotyczące grupy 172 dzieci, u których wystąpiła padaczka do 3 roku życia (16). Opóźniona diagnoza (przyjęte kryterium czasu powyżej 1 miesiąca) padaczki miała miejsce w przypadku 70 dzieci (41%). Czynniki, które wpływały najczęściej na opóźnienie diagnostyczne były: zignorowanie incydentu napadowego przez opiekuna oraz błędna diagnoza lekarzy pediatrów (16).

W przypadku napadów prowokowanych gorączką rozpoznanie padaczki nie było opóźnione.

Obserwacja dotycząca napadów padaczkowych prowokowanych gorączką różni się od wyników uzyskanych w analizowanej populacji. Wynika to z innej struktury opieki medycznej w Stanach Zjednoczonych i w Polsce. Dzieci z drgawkami gorączkowymi w USA od momentu wystąpienia napadów są objęte opieką neurologiczną (16). W Polsce dzieci z drgawkami gorączkowymi zwykle pozostają pod opieką lekarzy pediatrów.

W analizowanej grupie w przypadku ¼ niemowląt właściwa diagnoza padaczki była stawiana z opóźnieniem. Wskazuje to na niedostateczny stopień znajomości tematu padaczki w wieku niemowlęcym. Właściwa diagnoza napadów padaczkowych jest niezwykle ważna zwłaszcza w przypadku najmłodszej grupy pacjentów. Konieczna jest edukacja lekarzy pediatrów oraz lekarzy rodzinnych, którzy jako pierwsi konsultują niemowlęta, na temat odmiennych typów napadów padaczkowych, nie tylko tych występujących z drgawkami. Rodzicom należy przekazywać informację, że jakiegokolwiek nietypowe zachowanie dziecka może być zarejestrowane za pomocą telefonu komórkowego a następnie skonsultowane z lekarzem.

Pomimo znaczącego postępu w diagnostyce oraz świadomości lekarzy i pacjentów dotyczących choroby nadal pewna, istotna część najmłodszej grupy pacjentów ma odroczone postawienie rozpoznania.

### **3. Etiologia (genetyczna i metaboliczna) padaczki w grupie badanej.**

W badanym materiale przyczyny padaczki zostały zakwalifikowane według zalecanych przez ILAE kategorii etiologicznych: strukturalnych, metabolicznych oraz genetycznych (4). Etiologię udało się zidentyfikować u 50% pacjentów. Powyższy wynik jest porównywalny z prezentowanymi w literaturze. W pracach przedstawiających pacjentów w wieku do 2 roku życia przyczyny leżące u podłoża padaczki znajdowano u 51% do 70% (21,22,85,107).

Analizując poniższe prace, w których rozpatrywana była etiologia padaczek jednocześnie u starszych dzieci wyraźnie widać, że częstość rozpoznań była istotnie niższa w porównaniu z dziećmi młodszymi (22,111).

Obszerny materiał prezentujący etiologię padaczki wśród 359 dzieci przedstawiła w 2011 roku Wirrell i wsp. Porównywała grupy dzieci, u których wystąpiła padaczka przed 12. miesiącem życia, między 1. a 13. rokiem życia i powyżej 13. roku życia. Jej wyniki wskazywały na znacznie wyższą wykrywalność przyczyn padaczki (70%) w grupie dzieci, u których padaczka wystąpiła przed 12. miesiącem życia (w sumie 50 niemowląt) w porównaniu z dziećmi z rozpoznaną padaczką w wieku między 1. a 13. rokiem życia - 55% oraz powyżej 13. roku życia - 47% (22).

Kolejną publikacją, która również potwierdza niższą częstość stwierdzanej etiologii padaczki u dzieci starszych jest publikacja Oka i wsp. z 2006 obejmująca bardzo dużą populację dzieci (2220 pacjentów) do 12. roku życia. Przyczyna padaczki została potwierdzona u 37,8% dzieci (111).

W analizowanej populacji u 11% pacjentów stwierdzono genetyczną przyczynę padaczki. Uzyskany wynik jest wyższy niż w pracy Eltze i wsp. oraz Rantala i wsp.- 7%, a jednak niższy w porównaniu z raportowanymi danymi dotyczącymi dzieci do 12. miesiąca życia przez Gaily i wsp. (17%) i Wirrell i wsp.(16%) (22,107).

W badanej populacji badania genetyczne były wykonywane tylko w przypadkach, kiedy występowały wyraźne wskazania kliniczne.

Uzyskane wyniki własne dotyczące częstości przyczyn genetycznych padaczki prawdopodobnie byłyby wyższe gdyby rozszerzono wskazania do wykonywania diagnostyki genetycznej, zwłaszcza związanej z identyfikacją genów odpowiedzialnych za

wystąpienie encefalopatii padaczkowych mających silnie udokumentowane podłoże genetyczne (CDLK5,STXBP1,SLC25A22). Ograniczenia w niniejszej pracy były związane z przyczynami ekonomicznym. Znacznie szerszą diagnostykę wykonywano u pacjentów analizowanych przez Gaily i wsp. we wcześniej cytowanej pracy co prawdopodobnie spowodowało, że przyczyny genetyczne były w tej pracy częściej stwierdzane (107).

W materiale własnym największą grupę niemowląt z nowo rozpoznaną padaczką, u podłoża której leżały przyczyny genetyczne stanowiły dzieci z rozpoznaniem zespołem Dravet (Ciężka padaczka miokloniczna niemowląt) oraz AHC (Naprzemienna hemiplegia dziecięca) (5/8, 62%). Mutacja w genie SCN1A została potwierdzona w 3 przypadkach. U 2 pacjentów w analizowanej populacji przebieg kliniczny padaczki wysoce przemawiał za rozpoznaniem zespołu Dravet. Jednak w czasie zakończenia obserwacji pacjentów ostateczny wynik badań genetycznych nie był jeszcze znany.

U 2 pacjentów stwierdzono mutację ATP1A3, która jest odpowiedzialna za wystąpienie AHC. Wyniki powyższe są istotne klinicznie z uwagi na opracowane wytyczne postępowania w przypadku rozpoznania tych zespołów. Włączenie odpowiedniej terapii umożliwi poprawę funkcjonowania pacjenta (112,113). W przypadku pacjentów z AHC 50% ma również padaczkę. Potwierdzenie genetyczne zespołu pozwala na różnicowanie incydentów napadowych padaczkowych od niepadaczkowych i jednocześnie, dostosowanie odpowiedniej terapii. W niektórych przypadkach wiąże się to z ograniczeniem terapii przeciwpadaczkowej (114).

W zespole Dravet znane są grupy leków przeciwpadaczkowych, które w odpowiednim zestawieniu wyraźnie zmniejszają częstość napadów padaczkowych lub takie, które mogą nasilić przebieg choroby (113). Powyższe informacje ułatwiają podjęcie decyzji terapeutycznych u dzieci z tym zespołem.

Kolejną grupą etiologiczną w analizowanej populacji stanowiły dzieci z rozpoznanymi wrodzonymi chorobami metabolicznymi. Do tej grupy zakwalifikowano 5 pacjentów (5/70, 7%). Rozpoznanymi jednostkami klinicznymi w badanej grupie były: deficyt liazy adenylobursztynianowej, deficyt alfaaminoadypiksemialdehydu, oraz 3 przypadki choroby mitochondrialnej. Chorobę mitochondrialną definiowano na podstawie kryteriów Nijmegen (115).

W publikacjach analizujących częstość występowania wrodzonych chorób metabolicznych u najmłodszych dzieci z nowo rozpoznaną padaczką, wyniki wykazują duże zróżnicowanie i wynoszą od 0 do 17% (10,21,116). Różnice w częstości



występowania chorób metabolicznych w analizowanej populacji oraz cytowanych publikacjach wynikały z odmiennych założeń metodologicznych. Nie istnieją ogólnie przyjęte standardy diagnostyki metabolicznej w przypadku pojawienia się padaczki. W dostępnym piśmiennictwie oraz w niniejszej pracy, autorzy wykonywali niejednolite badania diagnostyczne i niektóre jednostki chorobowe mogły być przeoczone. Ostateczne postawienie rozpoznania tych chorób może stanowić duże wyzwanie. Wynika to z braku patognomonicznych objawów klinicznych oraz cech elektroencefalograficznych, które mogłyby sugerować rozpoznanie wrodzonych chorób metabolicznych przebiegających z padaczką.

Wymaga zaznaczenia fakt, że diagnostyka wrodzonych chorób metabolicznych w ostatnich latach uległa znacznemu rozwojowi, co powoduje, że w części dotychczasowych prac etiologia metaboliczna padaczek mogła być niedoszacowana.

Porównanie częstości metabolicznych przyczyn padaczki w badanej populacji z większością publikacji, w których analizowano etiologię padaczki u najmłodszych dzieci jest dodatkowo utrudnione ze względu na stosowaną przez innych autorów starszą klasyfikację etiologiczną padaczek ILAE z 2009 (26,107,117). Zalecano w niej podział na następujące grupy: strukturalno-metaboliczne, genetyczne oraz nieznanne (4). Trudno jest się zgodzić z tym podziałem, ponieważ część chorób neurometabolicznych przebiega bez zmian w badaniu neuroobrazowym mózgowia, a jednak jest przyczyną wystąpienia padaczki. Najnowsze wytyczne dotyczące klasyfikacji padaczki ILAE z 2017 roku zalecają podział znacznie bardziej szczegółowy z wyodrębnieniem grupy padaczek o podłożu metabolicznym, który został przedstawiony we wstępie niniejszej pracy.

Według autorów najnowszej klasyfikacji padaczki ILAE z 2017 „identyfikacja metabolicznych przyczyn padaczki jest wybitnie ważna ze względu na możliwość włączenia specyficznych terapii i prewencji niepełnosprawności intelektualnej”(87).

Znalezione przyczyny (genetyczne i metaboliczne) padaczki w analizowanej grupie stanowiły 18%. Fakt ten, stanowi istotne klinicznie zagadnienie, ponieważ znajomość konkretnego rozpoznania pozwala na optymalizację leczenia (np.: uniknięcie włączenia niewłaściwego leku przeciwpadaczkowego, które mogłoby nasilić napady padaczkowe jak w zespole Dravet lub zastosowanie leczenia celowanego jak w drgawkach pirydoksynozależnych) oraz uzyskania informacji o przebiegu klinicznym konkretnej jednostki chorobowej (np.: w zespole Dravet: początkowo prawidłowy rozwój dziecka do 1. roku życia i następnie stopniowy regres rozwoju). Jednocześnie, uzyskując informację o

etiologii padaczki możemy w wiarygodny i wyczerpujący sposób przekazać szczegółowe wyjaśnienia opiekunom dziecka na podstawie dostępnej literatury dotyczącej rozpoznanej jednostki chorobowej.

#### **4. Wyniki badania neuroobrazowego mózgowia w badanej populacji.**

U wszystkich niemowląt w badanej grupie wykonano badanie MRI mózgowia celem określenia etiologii napadów. Istotne klinicznie zmiany strukturalne mózgowia zostały stwierdzone u 31% (22/70) pacjentów. Stanowiły najczęstszą przyczynę padaczki w analizowanej populacji.

W publikacjach dotyczących dzieci do 2. roku życia częstość nieprawidłowości w budowie mózgowia stwierdzanych w badaniach neuroobrazowych była istotnie wyższa w porównaniu z ocenianą w tej pracy populacją niemowląt i wynosiła od 51% do 57% (21-22,118-119).

Uzyskany niższy wynik częstości zmian strukturalnych może być tłumaczony specyfiką badanej grupy dzieci oraz metodologią poszczególnych badań. Autorzy wymienionych powyżej publikacji przyjmowali za istotne klinicznie różne nieprawidłowości nieuwzględnione w niniejszej pracy. Do tych czynników zaliczono: torbiele pajęczynówki, guzy mózgu, ostre udary, hiperbilirubinemię noworodkową czy ostre wodogłowie. W tych przypadkach napady były wynikiem zadziałania nagłego czynnika patologicznego i wymagały szybkiej interwencji medycznej. W takich sytuacjach napady są traktowane jako ostre drgawki objawowe, a nie jako padaczka „*per se*” (118,119). W związku z tym wystąpiła trudność z jednoznacznym porównaniem wyników uzyskanych w poszczególnych publikacjach.

W analizowanych poniżej publikacjach, autorzy dowodzą, że nieprawidłowości w badaniu MRI mózgowia u dzieci najmłodszych do 2. roku życia, występują istotnie częściej w porównaniu z dziećmi starszymi (107,118,119,120).

W 2009 roku Berg i wsp. wykonali badanie MRI mózgowia u 518 dzieci z padaczką (120). W populacji dzieci do 16. roku życia częstość nieprawidłowości w neuroobrazowaniu, będących przyczyną wystąpienia padaczki, była potwierdzona tylko u 16% pacjentów. Natomiast w grupie dzieci do 2. roku życia częstość etiologii była znacznie wyższa i wynosiła 36,6%.

Podobne obserwacje były przedstawione przez Wirrell i wsp. w 2012 roku (22). W jej pracy była widoczna również wyraźna różnica w częstości występowania wad

strukturalnych w grupach dzieci: do 12. m.ż, między 1. a 13, rokiem życia i powyżej 13. roku życia - odpowiednio: 54%, 25% i 15% (22).

Najczęstszymi nieprawidłowościami strukturalnymi uwidocznionymi w badaniu MRI mózgowia w badanej populacji były wady rozwojowe kory mózgowia. Stwierdzono je u 11% pacjentów.

Podobne wyniki podawali wcześniej inni autorzy. Porównywalny wynik częstości występowania wady kory mózgowia (9%) uzyskała Gaily i wsp. analizując populację dzieci w takim samym wieku jak w niniejszej pracy.(107).

W 2012 roku Eltze i wsp. na podstawie wykonanych badań MR mózgowia stwierdziła występowanie wad kory mózgowej aż u 17% niemowląt. U dwóch trzecich dzieci z analizowanej przez autorkę populacji pierwsze napady pojawiły się do 6. miesiąca życia (21).

Natomiast w publikacji obejmującej dzieci starsze do 16. roku życia częstość zobrazowanych wad rozwojowych kory mózgowej była znacząco niższa i wynosiła 5% (120).

Stwierdzona wysoka wykrywalność zmian w obrębie kory mózgowej w niniejszej pracy może być wytłumaczona młodszym wiekiem analizowanej populacji. Obserwacja ta poparta jest cytowanymi powyżej publikacjami oraz wytycznymi Podkomisji ILAE do Spraw Neuroobrazowania u Dzieci z Nowo Rozpoznaną Padaczką do 2 roku życia 2009 roku, w których autorzy podają, że nieprawidłowości kory są częściej widoczne u pacjentów najmłodszych, zwłaszcza do 6. miesiąca życia, w porównaniu z dziećmi w starszym wieku (21,103,107,120). Związane jest to z postępującym rozwojem mielinizacji, która podlega u małych dzieci ciągłym zmianom. To skutkuje „pojawianiem się” i „znikaniem” obszarów dysplazji korowej. Z tego powodu zalecane jest wykonanie badania MRI mózgowia jak najwcześniej u dziecka z padaczką, która wystąpiła w pierwszym roku życia, ponieważ później wady rozwojowe kory mózgowia mogą być już nie widoczne (103). Jednocześnie sugerowane jest powtarzanie badania MRI mózgowia co 6 miesięcy u dziecka z padaczką lekooporną jeśli badanie obrazowe wykonane do 2 roku życia było prawidłowe, celem uwidocznienia mogącej się pojawić w późniejszym wieku dysplazji korowej (103).

Zdecydowanie częściej nieprawidłowości w obrazie mózgowia w analizowanej populacji występowały u dzieci najmłodszych do 7. miesiąca życia (83%). W publikacjach, w których dostępne są dane dotyczące konkretnego miesiąca życia, kiedy stwierdzono

nieprawidłowości w obrębie mózgowia, wyniki są porównywalne z niniejszą pracą - od 60% do 82% (107,119).

Należy podkreślić, że w przedstawionej grupie 70 niemowląt, wszystkie dzieci miały wykonane badanie MRI mózgowia (jest to niewątpliwa zaleta tej pracy). Powoduje to, że ocena częstości występowania zmian strukturalnych mózgowia w badanej populacji jest jednolita. We wszystkich cytowanych publikacjach częstość wykonywania badania rezonansu mózgowia w analizowanych grupach była wykonywana tylko u części pacjentów z nowo rozpoznaną padaczką - 85% (107), 57,4% (119), 89% (21).

W piśmiennictwie dotyczącym analiz populacji z nowo rozpoznaną padaczką podnoszona jest istotność wykonania badania rezonansu mózgowia u dzieci do 2. roku życia (21,103,107,119,121). Tłumaczone jest to większym prawdopodobieństwem określenia etiologii padaczki u najmłodszych dzieci w porównaniu z dziećmi starszymi (103).

Badanie MRI mózgowia w najmłodszej grupie pacjentów z padaczką dostarcza cennych informacji o możliwej etiologii schorzenia. Konieczna jest jednak wnikliwa interpretacja powtarzanych wyników badań neuroobrazowych (zwłaszcza po 2. roku życia) zgodnie z zaleceniami ILAE z 2009 roku, ze względu na możliwość przeoczenia dyskretnych zmian strukturalnych.

## **5. Semiologia napadów padaczkowych w badanej grupie**

Klasyfikacja napadów padaczkowych opracowana przez ILAE jest obowiązującym podziałem napadów padaczkowych na całym świecie. Ostatnia modyfikacja klasyfikacji została opublikowana w 2017 roku. Została stworzona w oparciu o dane dotyczące obszernych populacji dorosłych. Główny podział napadów opiera się, tak jak w poprzednich klasyfikacjach, na odróżnieniu napadów padaczkowych ogniskowych od uogólnionych (4). Jednak w niemowlęctwie kliniczne objawy, które zwykle stosowane są do różnicowania napadów padaczkowych ogniskowych od uogólnionych nie są ściśle określone (8). Dodatkowo w okresie niemowlęcym nie są obserwowane: napady toniczno-kloniczne, wszystkie rodzaje napadów nieświadomości, bądź też występują niezwykle rzadko (8-10,122). W analizowanej populacji w czasie obserwacji napadów zastosowanie najnowszej klasyfikacji ILAE nie było możliwe. Podążając za innymi autorami zastosowano podział oparty na uproszczonych opisach incydentów napadowych, które zwykle występują u niemowląt z rozpoznaną padaczką (8,10,106). Szczegółowo klasyfikacja została opisana w dziale Materiał i Metody niniejszej pracy.

Rodzaje napadów padaczkowych w badanej grupie (kwalifikując napady tylko na podstawie semiologii) przedstawiały się następująco: napady ogniskowe (39%), napady uogólnione (33%) oraz napady zgięciowe (28%).

Powyższe wyniki są zgodne z prezentowanymi w piśmiennictwie. W analizowanych przez autorów grupach niemowląt (definiowanych jako dzieci w wieku od 1. do 24. miesiąca życia) napady ogniskowe były najczęściej występującymi napadami i występowały średnio u 49 % badanych dzieci (od 39% do 59%) (10,122,123).

W publikacji Korffa i wsp., w której przedstawiono 77 pacjentów do 24 miesiąca życia, napady uogólnione występowały częściej u dzieci starszych (średnia wieku 12,5 miesiąca życia) niż napady ogniskowe (średnia wieku 9 miesięcy życia) (106). Według Nordliego jest to związane ze stopniowym wykształcaniem się w rozwijającym się mózgowiu dróg nerwowych, które pozwalają na synchronizację i rozprzestrzenianie się wyładowań padaczkowych. Z klinicznego punktu widzenia przekłada się to na pojawianie się wraz z wiekiem napadów uogólnionych takich jak napady toniczno- kloniczne. Potwierdzeniem tego stwierdzenia jest przykład występowania dopiero po zakończeniu 1. roku życia zespołu Lennox-Gastaut, gdzie w obrazie klinicznym dominują napady uogólnione, pomimo obecnych objawów encefalopatii padaczkowej od urodzenia (6).

W badanej grupie stwierdzono niewielką różnorodność napadów padaczkowych. Pomimo stwierdzonych 14 typów napadów (klonie ogniskowe i uogólnione, mioklonie ogniskowe i uogólnione, atoniczne ogniskowe i uogólnione, toniczne uogólnione i ogniskowe, napady z automatyzmami, hipomotoryczne, napady zgięciowe, zwrotne dotyczące oczu i głowy, ogniskowe niesklasyfikowane). W zdecydowanej większości (78%) występowało jedynie 6 rodzajów. Były to następujące napady: napady zgięciowe, klonie uogólnione i ogniskowe, mioklonie uogólnione i ogniskowe oraz napady toniczne uogólnione.

Podobne obserwacje opublikowali Korff i wsp. oraz Hamer i wsp. (106,124). Korff i wsp. wyodrębnił 13 typów napadów, które wystąpiły u dzieci do 24. miesiąca życia, natomiast najczęściej występującymi były tylko 4 typy napadów (zgięciowe, toniczne, kloniczne oraz zwrotne) (106). W publikacji Hamera i wsp. również tylko 4 typy napadów stanowiły 81% wszystkich incydentów. Obserwacja ta obejmowała dzieci do 3. roku życia (124).

Napady zgięciowe w analizowanej populacji stanowiły 28% wszystkich napadów - były najczęstszym typem występujących napadów spośród 14 wyodrębnionych rodzajów. Większość napadów zgięciowych (63%) pojawiło się u dzieci do 6 miesiąca życia.

Powyższe wyniki są zgodne z danymi pochodzącymi z rekomendacji Podkomisji ILAE z 2015 roku dotyczącymi postępowania w przypadku wystąpienia napadów padaczkowych u niemowląt, według których napady zgięciowe są uznane za najczęściej występujące napady u dzieci do 2. roku życia (125).

Według Wilmshurst i wsp. 94% napadów zgięciowych zaczyna się do 1. roku życia, ze szczytem występowania między 4. i 7. miesiącem życia (126).

W pracy Wirell i wsp. z 2011 roku obejmującej obserwację 359 dzieci z nowo rozpoznana padaczką, napady zgięciowe występowały u 18% niemowląt do 12. miesiąca życia, tylko u 0,4% dzieci do 13. roku życia i u żadnego dziecka między 13. a 18. rokiem życia (26).

Na podstawie wyników, które uzyskano w analizowanej grupie można wysunąć wnioski, że występowanie napadów zgięciowych jest ściśle związane z wiekiem dziecka. W piśmiennictwie opisywane są rzadkie przypadki występowania napadów zgięciowych u dzieci starszych (126,127).

Morfologia napadów o charakterze zgięciowym jest opisywana już od 175 lat, jednak patogeneza ich powstawania nadal nie jest jasna. Co ciekawe, istnieje wiele etiologii (co zostało szczegółowo opisane we wstępie niniejszej pracy), które wywołują powstawanie napadów zgięciowych i wszystkie powodują podobny przebieg encefalopatii z napadami zgięciowymi.

W piśmiennictwie opisywane są przypadki pacjentów z napadami zgięciowymi, u których stwierdzono zmiany ogniskowe w MRI mózgowia, jak dysplazje korowe lub *mesial frontal*. Jako prawdopodobny mechanizm powstawania napadów zgięciowych tłumaczony jest w tych sytuacjach jako wynikający z aktywacji ośrodków podkorowych (69,124).

Pytanie, dlaczego niemowlęta są szczególnie predysponowane do wystąpienia tego rodzaju napadów, pozostaje nadal otwarte. Do tej pory nie znaleziono przyczyny tego zjawiska.

Mimo iż obraz kliniczny napadów zgięciowych jest bardzo charakterystyczny, napady te mogą być łatwo przeoczone i traktowane jako incydent niepadaczkowy.

Kolejną interesującą obserwacją dotyczącą badanej populacji było niewystępowanie napadów toniczno- klonicznych. Znajduje to częściowe potwierdzenie w literaturze przedmiotu.

Korff i wsp., Hamer i wsp. oraz Nordli i wsp. w analizowanych grupach dzieci do 24. miesiąca życia (w sumie 221 pacjentów) w żadnym przypadku nie stwierdzili

występowania napadu padaczkowego o morfologii napadu toniczno- klonicznego (106,124,128).

W publikacji Hee i wsp. z 2012 roku napad toniczno- kloniczny opisano u jednego pacjenta spośród grupy 51 dzieci od 1. do 24. miesiąca życia (10).

Odmienne obserwacje występowały w pracy Hsieh i wsp., którzy postawili rozpoznanie napadów toniczno-klonicznych aż u 25% niemowląt do 12. miesiąca życia (119). Opis napadów w powyższej pracy był uzyskiwany od rodziców lub świadków napadu, którzy nie byli lekarzami. Mogło to powodować, że interpretacja napadu nie była prawidłowa. W tych przypadkach uogólnione napady toniczne lub uogólnione napady kloniczne mogły być kwalifikowane do jednej kategorii napadów toniczno - klonicznych.

We wszystkich cytowanych pracach, gdzie napady toniczno-kloniczne nie występowały lub były niezwykle rzadkie, klasyfikacja incydentów była dokonywana przez lekarzy na podstawie nagrania video-EEG lub też bezpośredniej obserwacji dziecka w czasie napadu (5,10,106,124,128).

Pojęcie „napadu toniczno-klonicznego” odnosi się do incydentu napadowego o ustalonej sekwencji zdarzeń (uogólnione wzmoczenie napięcia mięśniowego i następnie pojawiające się klonie całego ciała). Ten rodzaj napadu jest powszechnie rozpoznawany przez lekarzy. Jednak wobec powyższych wyników nie powinien być używany do opisu napadów występujących u najmłodszych dzieci. Prawidłowe określenie rodzaju napadu może pozwolić na postawienie rozpoznania konkretnego zespołu padaczkowego i włączenie odpowiedniego leczenia przeciwpadaczkowego.

Napady toniczne w 92% przypadków w badanej grupie charakteryzowały się symetrycznym wzmoczeniem napięcia mięśniowego. Ponadto, w analizowanej populacji nie stwierdzono dystonicznych ustawień kończyn górnych. Kolejną obserwacją w obserwowanej populacji było rzadkie (6% wszystkich napadów) występowanie wtórnego uogólnienia napadów padaczkowych.

Powyższe wyniki są zgodne z prezentowanymi w piśmiennictwie. Podobne obserwacje opublikował w 2001 roku Nordli i wsp., który porównywał semiologię napadów padaczkowych w następujących grupach wiekowych: od 1. do 24. miesiąca życia, między 2. i 6. rokiem życia i powyżej 6. roku życia. Zauważył, że częstość ustawień dystonicznych kończyn oraz wtórne uogólnienie napadów, zdecydowanie wzrastała wraz z wiekiem dziecka, szczególnie po 2. roku życia (128). Natomiast napadami, które stopniowo zanikały wraz z wiekiem dziecka w pracy Nordliego i wsp. były napady toniczne symetryczne, co było szczególnie widoczne po 6. roku życia (128).

Kolejną obserwacją stwierdzaną w badanej grupie niemowląt była rzadkie występowanie automatyzmów w czasie napadów padaczkowych. Napady z automatyzmami stwierdzono tylko w 4 przypadkach (4%) i były to automatyzmy dotyczące twarzy (mlaskanie, ruchy języka). Wynikające z niedojrzałości ośrodkowego układu nerwowego niemowląt, ruchy dziecka w tym wieku są mało precyzyjne. Stwierdza się małą różnorodność ruchów celowych, które pojawiają się w formie zdecydowanie bardziej rozbudowanej w późniejszym wieku. W związku z tym również automatyzmy u niemowląt (zwłaszcza dystalnych części kończyn) są jeszcze mało zróżnicowane i występują rzadziej lub wcale w porównaniu z dziećmi starszymi (5,69).

Hee i wsp. opisują niemowlęta z padaczką skroniową (*Temporal Lobe Epilepsy*, TLE), które prezentowały napady bez aury i bez towarzyszących automatyzmów, które zwykle występują u dzieci starszych i dorosłych z tym typem padaczki (10). Podobne wnioski przedstawił Fogarasi i wsp. w 2007 analizując grupę 155 dzieci do 18 roku życia z TLE (129).

W prezentowanej pracy brak aury jest oczywisty, ponieważ obejmuje ona grupę niemowląt, gdzie identyfikacja zjawisk odczuwalnych subiektywnie jest niemożliwa.

Przewagą niniejszej pracy w porównaniu z cytowanymi publikacjami jest liczebność badanej grupy analizującej dzieci tylko do 12. miesiąca życia. Ponadto w zaprezentowanych publikacjach (za wyjątkiem dwóch prac (119,126) semiologię napadów padaczkowych analizowano u pacjentów do 24. miesiąca życia (w amerykańskim i angielskim piśmiennictwie wiek niemowlęcy jest definiowany do 24. miesiąca). Przedstawione charakterystyczne cechy napadów padaczkowych występujące w jednolitej wiekowo, do 12. miesiąca (różniące się od występujących u dzieci starszych) mogą stanowić wskazówki do stworzenia odrębnej klasyfikacji napadów padaczkowych występujących u dzieci najmłodszych, do 12 miesiąca życia.

## **6. Analiza długości trwania napadów padaczkowych w analizowanej populacji**

W analizowanej populacji niemowląt większość 66 (69%) napadów padaczkowych trwała bardzo krótko, do 1 minuty. Ta obserwacja była niezależna od wieku pacjenta. Zarówno najmłodsze niemowlęta, do 6. miesiąca życia jak i powyżej 6. miesiąca życia prezentowały napady o bardzo krótkim czasie trwania.

Napady ogniskowe w porównaniu z napadami uogólnionymi miały tendencję do dłuższego okresu trwania, powyżej 6 minut (11 vs 3 napady).



W badaniu Korffa i wsp. uzyskano podobne wyniki. Długość napadów padaczkowych w przypadku dzieci do 2. roku życia u większości trwała średnio do minuty. Tylko 2 napady w analizowanej przez autorów populacji trwały dłużej niż 5 minut, w tym jeden powyżej 25 minut u dziecka z rozpoznanym zespołem Dravet (113).

Odmienne dane były zaprezentowane w publikacji Shinnar i wsp. obejmującej analizą dużą populację 407 dzieci od 1 miesiąca życia do 19 roku życia, z pierwszym nieprovokowanym napadem padaczkowym. Dzieci nie były leczone lekami przeciwpadaczkowymi. Długość napadów była znacznie dłuższa: 50% dzieci miała napady padaczkowe trwające powyżej 5 minut, 29% powyżej 10 minut, 16% powyżej 20 minut oraz 12% powyżej 30 minut (130).

Wytłumaczeniem dla odmienności uzyskanych wyników w porównaniu z danymi Shinnara i wsp. może być specyfika badanej populacji. Analizowana grupa była znacznie młodsza, do 12. miesiąca życia. Dodatkowo wszystkie dzieci były leczone lekami przeciwpadaczkowymi i większość miała padaczkę lekooporną z częstym występowaniem napadów padaczkowych, co mogło wpłynąć na ostateczny wynik czasu trwania napadów, który był znacznie krótszy w analizowanej grupie w porównaniu z wynikami publikacji Shinnara i wsp.

Uważa się, że mechanizm, w którym rozpoczyna się i kończy napad w przypadku padaczki leczonej lekami przeciwpadaczkowymi i częstym występowaniu napadów padaczkowych, różni się od przebiegu napadu padaczkowego w sytuacji kiedy nie ma jeszcze włączonego leczenia. Shinnar i wsp. sugerują, że w przypadku padaczki lekoopornej i wielokrotnych napadów padaczkowych u pacjenta, długość trwania napadów może być krótsza (130).

Szerszego omówienia wymagają przedłużające się napady padaczkowe w badanej populacji, trwające powyżej 11 minut, do nawet ponad 60 minut w przypadku 2 pacjentów. U zdecydowanej większości tych pacjentów (70%) etiologia padaczki została określona. Dwóch pacjentów miało potwierdzony genetycznie zespół AHC, trzech pacjentów było z genetycznie potwierdzonym zespołem Dravet oraz 1 pacjent, którego wywiad kliniczny wysoce wskazywał na rozpoznanie zespołu Dravet (nie wykonano badania genetycznego). Z klinicznego punktu widzenia istotne jest zwrócenie uwagi na długość trwania napadów padaczkowych, które mogą zasugerować wykonanie dalszych badań diagnostycznych. W obrazie klinicznym tych chorób (zespół Dravet, AHC) przedłużające się incydenty napadowe są objawem rozpoznawczym powyższych jednostek chorobowych (113,114).

W badanej grupie 85% napadów padaczkowych ulegała samoistnemu ograniczeniu i nie wymagała doraźnego stosowania leków przeciwnapadowych. Uzyskane wyniki w badanej populacji są istotne z klinicznego punktu widzenia. Wydaje się być uzasadnione zalecanie przerywanie napadu padaczkowego poprzez zastosowanie doraźnych leków w przypadku napadów, które trwają dłużej niż 5 minut. W codziennej praktyce do zatrzymania napadów padaczkowych jako lek z wyboru stosuje się Diazepam, którego działanie według charakterystyki produktu leczniczego przy podaniu doodbytniczym zaczyna się w ciągu kilku minut. Zatem zastosowanie benzodwiazepin u dziecka z napadem trwającym krócej niż 5 minut nie ma uzasadnienia, ze względu na farmakokinetykę leku i również to, że w większości przypadków napad ustępuje w tym czasie samoistnie.

Prezentowane w literaturze dane potwierdzają powyższe obserwacje. Shinnara i wsp i DeLorenzo i wsp. uważają, że tendencja do samoistnego ustąpienia napadu zmniejsza się po 5-10 minutach trwania napadu padaczkowego. Związane jest to z podatnością niektórych pacjentów na przedłużanie się napadów padaczkowych i w tych przypadkach samoistne ustąpienie napadu zwykle nie występuje (130,131).

W przedstawionej grupie dzieci do 12. miesiąca życia uzyskane wyniki (samoograniczanie się napadów padaczkowych trwających do 5 minut) potwierdzają zasadność zastosowania zaleceń dotyczące postępowania w stanie padaczkowym sformułowanych przez ILAE w 2015 roku, w których nie uwzględniono podziału pacjentów na grupy wiekowe (132).

## **7. Czynniki warunkujące lekooporność padaczki oraz prospektywna ocena przebiegu klinicznego w badanej grupie niemowląt.**

Ze względu na znaczący odsetek niemowląt w badanej populacji z padaczką lekooporną istotne jest określenie czynników prognostycznych związanych z ryzykiem wystąpienia napadów padaczkowych lekoopornych. Istotnymi czynnikami wpływającymi na wystąpienie padaczki lekoopornej w porównaniu z dziećmi, u których napady padaczkowe ustąpiły, w analizowanej grupie były: opóźnienie rozwoju psychoruchowego w czasie rozpoczęcia obserwacji oraz znana etiologia padaczki. Dodatkowym czynnikiem źle rokującym było występowanie napadów zgięciowych, ale tylko w korelacji ze znaną etiologią padaczki.

Typ napadów padaczkowych, zapis EEG oraz wystąpienie padaczki do 6 miesiąca życia nie wykazywały istotności statystycznej

W analizowanej populacji 57% dzieci miało padaczkę lekooporną. Jest to porównywalny wynik z pracami dotyczącymi dzieci najmłodszych, gdzie podawana częstość wynosiła średnio 58% (od 42% do 67%) (21,107,133). Jest to znacznie więcej niż w publikacjach dotyczących populacji dzieci starszych, w których lekooporność padaczki oceniano średnio na 29% (od 20% do 38%) (26,134,135). Związane jest to z częstszym występowaniem encefalopatii padaczkowych w wieku niemowlęcym. Ciągła czynność napadowa i napady padaczkowe w dojrzewającym mózgu mogą ulec utrwaleniu poprzez nadmierne działanie mechanizmów pobudzających w podatnych regionach mózgu, prowadząc jednocześnie do zmiany semiologii napadów padaczkowych oraz odpowiedzi na leczenie przeciwpadaczkowe (136).

W analizowanej literaturze wczesny wiek wystąpienia padaczki, zwłaszcza do 12. miesiąca życia, uważany jest za czynnik związany ze złą prognozą dotyczącą zarówno rozwoju psychoruchowego, jak też źle kontrolowanej padaczki (21,107,117,134).

W badanej grupie u 68% dzieci z padaczką lekooporną pierwsze napady wystąpiły do 6 miesiąca życia. Pojawienie się napadów padaczkowych w tym wieku w porównaniu z niemowlętami starszymi, jest złym czynnikiem prognostycznym. Jednocześnie stwierdzono, że wystąpienie padaczki do 6. miesiąca życia było w większości przypadków związane ze stwierdzoną etiologią zachorowania.

Prezentowane w literaturze dane potwierdzają powyższe wyniki. Obszerny materiał prezentujący retrospektywne obserwacje grupy 127 dzieci z padaczką o początku do 3. roku życia przedstawiła Wirrell i wsp. w 2012 roku. Stwierdziła ona, że lekooporność padaczki jest znacznie wyższa do 12. miesiąca życia i wiąże się ze stwierdzaną częściej w tym wieku etiologią padaczki (117).

Podobne wnioski były opublikowane przez Gaily i wsp. w 2016 roku. Dotyczyły one grupy 158 dzieci do 12. miesiąca życia. Autorzy zaprezentowali dane, w których wyraźnie wyższa częstość występowania padaczki miała miejsce przed 6. miesiącem życia. Dodatkowo zauważono, że wystąpienie padaczki do 4. miesiąca życia wiąże się znacznie częściej ze stwierdzaną etiologią strukturalną i metaboliczną padaczki (107).

W publikacji Wirrell z 2013 roku najważniejszym czynnikiem przemawiającym za wystąpieniem padaczki lekoopornej były zmiany strukturalne w MRI mózgowia. Nie zastosowanie leczenia operacyjnego w tych przypadkach wiązało się tylko u 8,6% dzieci z remisją padaczki (135).

W badanej populacji stwierdzono umiarkowane oraz znaczne opóźnienie rozwoju na początku obserwacji w 58% przypadków pacjentów z padaczką lekooporną

w porównaniu z jedynie 10% w grupie dzieci z padaczką kontrolowaną. Jednocześnie stwierdzono znacznie częściej etiologię zachorowania w grupie dzieci z padaczką lekooporną, w 77%, w porównaniu z 13% w grupie niemowląt z padaczką kontrolowaną.

Na tej podstawie można wysunąć wniosek, że opóźnienie rozwoju psychoruchowego nie jest czynnikiem prognostycznym samym w sobie, źle kontrolowanych napadów. Współistnienie opóźnienia w rozwoju psychoruchowym oraz stwierdzonej etiologii zachorowania może świadczyć o rozlanym uszkodzeniu mózgu i predysponować do występowania napadów padaczkowych lekoopornych.

W ważnej pracy Vignoly i wsp. badającej dużą populację dzieci 266 dzieci do 3. roku życia stwierdzono, że przebieg padaczki był zdecydowanie cięższy w przypadkach, gdzie stwierdzano etiologię (133).

Równocześnie, uzyskane wyniki w badanej populacji dotyczące dzieci z kontrolowaną padaczką, które miały na początku obserwacji prawidłowe lub tylko nieznaczne opóźnienie rozwoju psychoruchowego i nieznaną etiologię zachorowania pozwalają na stwierdzenie, że dzieci te mają dobre rokowanie. Ograniczeniem tego wniosku jest krótki okres obserwacji dzieci (9 miesięcy) i brak informacji o ewentualnym nawrocie napadów padaczkowych po tym okresie.

Można podejrzewać, że istnieją czynniki genetyczne, do tej pory jeszcze nie wykryte, które mogą predysponować do łagodnego przebiegu padaczki. Ta teza wymaga dalszych badań genetycznych w celu poszukiwania biomarkerów genetycznych. Wykrycie takich czynników pozwoliłoby w tej grupie dzieci na znacznie łagodniejsze wprowadzanie terapii przeciwpadaczkowej lub też jej całkowite zaniechanie.

W analizowanej populacji stwierdzono w grupie 1. (grupa dzieci z padaczką lekooporną) duży odsetek dzieci z regresem w rozwoju psychoruchowym w porównaniu z grupą 2 (dzieci, u których napady ustąpiły po wprowadzeniu maksymalnie 2 leków przeciwpadaczkowych). Świadczy to o tym, że częstość występowania napadów padaczkowych, długość trwania padaczki oraz jej lekooporność, a nie samo wystąpienie napadów padaczkowych w krytycznym momencie rozwoju skutkuje uszkodzeniem mózgu.

Podobne wnioski przedstawił w swojej pracy Gururaj i wsp., który porównywał grupę dzieci z padaczką lekooporną oraz grupę, gdzie napady ustąpiły po wprowadzeniu maksymalnie dwóch leków przeciwpadaczkowych (118).

W badanej populacji napady zgięciowe występowały w porównywalnej częstości w grupie 1. (35%), w której po 9 miesiącach obserwacji stwierdzono znaczny regres rozwoju psychoruchowego i w grupie 2. (33%), w której napady ustąpiły maksymalnie po

zastosowaniu dwóch leków przeciwpadaczkowych, w której nie stwierdzono znacznego wpływu tego typu napadów padaczkowych na rozwój niemowląt. W przypadku wszystkich (100%) pacjentów z napadami zgięciowymi w grupie z padaczką lekooporną i tylko u 1 pacjenta (0,3%) w grupie 2. była znana etiologię padaczki.

Przypuszczalnym wytłumaczeniem tych wyników jest fakt, że wystąpienie napadów zgięciowych nie zawsze warunkuje nieprawidłowy rozwój niemowlęcia. Szybka reakcja na leczenie i ustąpienie zmian w zapisie EEG wydaje się być czynnikiem warunkującym prawidłowy rozwój niemowlęcia, a nie sam fakt wystąpienia napadów zgięciowych. Dodatkowym czynnikiem pozwalający na przewidzenie lepszej prognozy rozwoju niemowląt jest brak stwierdzanej etiologii napadów zgięciowych.

W analizie wyników pacjentów z napadami zgięciowymi Caraballo i wsp. określili, że dzieci bez stwierdzonej etiologii charakteryzowały się znacznie lepszą odpowiedzią na leczenie przeciwpadaczkowe i z tym związana była lepsza prognoza dalszego rozwoju (137). Podobnego zdania była Gaily i wsp., która przedstawiła wyniki analizy dużej grupy 158 dzieci do 12. miesiąca życia. W tej grupie 89% dzieci z napadami zgięciowymi i niestwierdzoną etiologią zachorowania miało prawidłowy rozwój psychoruchowy (107).

W 2010 roku opublikowano raport dotyczący postępowania w napadach zgięciowych (138). Autorzy twierdzą, że w przypadku około 40% dzieci z napadami zgięciowymi nie stwierdza się etiologii zachorowania. Ta grupa niemowląt, która dodatkowo ma stwierdzany prawidłowy rozwój psychoruchowy przed wystąpieniem napadów ma dobre rokowanie (138).

Odmienne obserwacje były przedstawione w badaniu opublikowanym w 2012 roku przez Auvin i wsp.. W grupie 38 niemowląt z prawidłowym rozwojem przed wystąpieniem napadów, tylko opóźnione włączenie leczenia przeciwpadaczkowego było czynnikiem niekorzystnym rokowniczo. Nie znaleziono związku ze stwierdzaną etiologią zachorowania (139). W publikacji jednak brakuje informacji na temat jednostek chorobowych leżących u podłoża padaczki, które mogły nie mieć dużego znaczenia klinicznego.

Występowanie dobrze zdefiniowanych zmian ogniskowych w pierwszym badaniu EEG wiązało się z dobrą prognozą. 53% dzieci z padaczką, u których napady ustąpiły maksymalnie po 2 leku przeciwpadaczkowym miało w początkowym zapisie EEG zmiany napadowe ogniskowe.

Wszyscy badacze zgodnie uważają, że w przypadku encefalopatii padaczkowych u najmłodszych dzieci lekooporność padaczki można określić na samym początku trwania padaczki.

Opinie dotyczące przebiegu i ewentualnej lekooporności padaczek ogniskowych są różnorodne. Według Berg i wsp. jest to grupa padaczek nie do końca zdefiniowana i jeszcze mało poznana (140). W swojej pracy przedstawiła grupę 603 dzieci od 1. miesiąca do 16. roku życia. W grupie dzieci z padaczką lekooporną, 46% pacjentów spełniło kryteria rozpoznania lekooporności dopiero po 3 latach. Berg i wsp. nazwała to zjawisko „opóźnioną lekoopornością”. W publikacji nie były dostępne dane dotyczące konkretnego wieku, w których zdiagnozowano padaczkę ogniskową co ogranicza możliwość jednoznacznego porównania wynikających obserwacji z tej pracy z analizowaną populacją niemowląt (140).

Wirrell i wsp. analizowali grupę 127 dzieci, u których wystąpiła padaczka do 3. roku życia. Autorzy w analizowanej grupie dzieci najmłodszych nie potwierdzili obserwacji Berg i wsp. dotyczącej „opóźnionej lekooporności”. W ich grupie około 2/3 dzieci spełniło kryteria lekooporności do roku od rozpoznania padaczki ogniskowej (117).

Uzyskane wyniki własne pozwalające określić przebieg nowo rozpoznanej padaczki u dzieci do 12. miesiąca życia są klinicznie niezwykle istotne. Niemowlęta są grupą dzieci, u których wystąpienie napadów padaczkowych ma największy wpływ na dalszy rozwój. W populacji dzieci od 1. do 12. miesiąca życia analizując rozwój psychoruchowy przed wystąpieniem napadów, etiologię leżącą u podłoża padaczki oraz początkowy zapis EEG można wyodrębnić grupę, która niepomyślnie zareaguje na początkowe leczenie przeciwpadaczkowe.

Wystąpienie padaczki lekoopornej powoduje wystąpienie wielu poważnych i nieodwracalnych działań niepożądanych. Wśród nich należy wymienić znaczne opóźnienie rozwoju psychoruchowego, niepełnosprawność intelektualną w wieku późniejszym, zaburzenia zachowania czy też wyższą śmiertelność. Określenie czynników, na jak najwcześniejszym etapie wystąpienia padaczki, pozwalających z większym prawdopodobieństwem na identyfikację dzieci zagrożonych wystąpieniem padaczki lekoopornej jest niezwykle ważne. Pozwala na zaplanowanie i intensyfikację postępowania terapeutycznego w tej grupie chorych.

W przypadku niepowodzenia leczenia farmakologicznego padaczki u starszych dzieci i dorosłych stosowane są terapie takie jak: dieta ketogenna, stymulacja nerwu błędnego czy też operacje neurochirurgiczne. Doświadczenie w leczeniu

niefarmakologicznym w grupie dzieci do 12. miesiąca życia pozostaje nadal ograniczone, a metody tego leczenia są dostępne w niewielu ośrodkach medycznych .

## **8. Analiza korelacji kliniczno-elektroencefalograficznych w badanej grupie niemowląt.**

Napady padaczkowe występujące u niemowląt mogą być bardzo subtelne i trudne do interpretacji, o czym wspomiano w dziale „Analiza semiologii napadów padaczkowych u niemowląt” niniejszej pracy. Morfologia napadów do 12. miesiąca życia różni się od napadów u dzieci starszych i dorosłych. Zróznicowanie napadu padaczkowego uogólnionego od ogniskowego tylko na podstawie semiologii napadu może być trudne w tej grupie wiekowej. To sprawia, że diagnozowanie padaczki jest o wiele trudniejsze niż w przypadku innych powszechnych chorób przewlekłych, w których klinicyści mogą być świadkami objawów (np. świszczący oddech w przypadku astmy) lub mogą wykonać obiektywne testy diagnostyczne (np. poziom glukozy na czczo w procesie diagnostycznym cukrzycy).

W analizowanej populacji napady padaczkowe zgięciowe miały największą korelację z zapisem EEG (100%). Kolejnymi napadami o wysokiej korelacji z zapisem EEG były napady ogniskowe- 86%. Kliniczne napady uogólnione w badanej populacji wykazywały najmniejszą korelację z obserwowaną czynnością napadową w EEG- 74%.

W piśmiennictwie niewielu autorów analizowało korelacje kliniczno-encefalograficzne u najmłodszych dzieci do 3. roku życia. W dostępnych publikacjach nie znaleziono pracy, która badała zależność między semiologią napadu a zapisem EEG u dzieci tylko do 12. miesiąca życia.

Prezentowane w literaturze dane dotyczące korelacji kliniczno-elektroencefalograficznych w grupach dzieci do 3. roku życia potwierdzają powyższe wyniki (10,69,106,124).

W pracy Hee i wsp. również obserwowano, że 19% napadów o semiologii napadów uogólnionych uwidaczniało w zapisie EEG cechy napadu ogniskowego (10). Podobnie Hamer i wsp. zauważyli, że napadom uogólnionym w 39% może odpowiadać zapis z czynnością napadową ogniskową (124). Korff i Nordli byli identycznego zdania (106).

Mechanizm powstawania napadów padaczkowych uogólnionych w przypadku występowania zapisu EEG ze zmianami ogniskowymi nie jest do końca wyjaśniony. Acharaya i wsp. tłumaczą to zjawisko wczesną aktywacją dodatkowego pola ruchowego, znajdującego się w korze przyśrodkowej części płata czołowego (69). Natomiast Chugani

i wsp., którzy wykonywali badanie PET u dzieci z padaczką ogniskową sugerują, że występowanie napadów uogólnionych w przypadku stwierdzonej dysplazji korowej, jest spowodowane aktywacją ośrodków podkorowych (136).

We wszystkich analizowanych oraz niniejszej pracy najwyższą korelację semiologii napadu z zapisem EEG wykazywały napady zgięciowe (5,10,106,124,141).

Ciekawym spostrzeżeniem był zapis EEG z czynnością napadową ogniskową u 4 pacjentów, u których występowały napady zgięciowe z towarzyszącymi napadami ogniskowymi. W 3 przypadkach stwierdzono etiologię zachorowania (mutacja genetyczna, zespół Dravet oraz PDE).

Podobnie jak w badanej populacji w niektórych publikacjach zwracano uwagę na przypadki występowania napadów zgięciowych z napadami ogniskowymi, gdzie potwierdzano etiologię padaczki. Autorzy twierdzą, że zapis EEG ze zmianami ogniskowymi w przypadku napadów zgięciowych może sugerować przyczynę leżącą u podłoża padaczki (10,69).

W badaniu opublikowanym przez Hee i wsp. w grupie 17 pacjentów z napadami zgięciowymi troje dzieci w zapisie EEG wykonywanym w czasie napadu miało zapis z czynnością uogólnioną i po niej następującą czynnością napadową ogniskową. W tych przypadkach postawiono następujące rozpoznania: dysplazja korowa, wada genetyczna i choroba metaboliczna (10).

W pracy Dravet i wsp. opisującej 40 dzieci z padaczką do 3. roku życia autorzy przedstawili pacjentów z napadami zgięciowymi, które w zapisie EEG wykazywały czynność napadową ogniskową (141).

W badanej grupie niemowląt kwalifikując napady ogniskowe na podstawie semiologii, można było z dużym prawdopodobieństwem przewidzieć charakter zapisu elektroencefalograficznego. Najczęściej występującymi napadami ogniskowymi były klonie ogniskowe. Korelację z zapisem EEG wykazywało 83% tych napadów. Należy zaznaczyć, że do tej grupy zaliczono rytmiczne drgania powiek, które u starszych dzieci kwalifikowane są do napadów nieświadomości, czyli grupy padaczek uogólnionych, natomiast u niemowląt były manifestacją padaczki ogniskowej.

Powyższe obserwacje pokrywają się z wynikami innych autorów. Acharaya i wsp. przedstawili wyselekcjonowaną grupę dzieci do 24. miesiąca życia tylko z padaczką ogniskową. U wszystkich pacjentów z kloniami ogniskowymi istniała korelacja z ogniskowym zapisem EEG. Zjawisko to tłumaczono napadową aktywacją rolandycznej kory ruchowej (69).



Kolejną publikacją, w której zaprezentowano podobne wyniki była praca Hamera i wsp. Stwierdził on, że u niemowląt podobnie jak u dorosłych na podstawie samej semiologii napadów ogniskowych można z dużym prawdopodobieństwem przewidzieć zapis EEG (124).

Z klinicznego punktu widzenia właściwa diagnoza padaczki nie powinna opierać się tylko na analizie semiologii napadu padaczkowego. Napady padaczkowe w wieku niemowlęcym różnią się od występujących u starszych dzieci (co było przedstawione w dziale: analiza semiologii napadów padaczkowych u niemowląt). Kierując się tylko morfologią napadu padaczkowego możemy mylnie zinterpretować napad w przypadku około 25% pacjentów. W niektórych przypadkach napadów morfologicznie odpowiadających napadom ogniskowym zapis EEG jest czynnością uogólnioną lub w części napadów uogólnionych występuje zapis ogniskowy. Właśnie z tego powodu tylko kliniczna ocena napadu może być w niektórych przypadkach zbyt arbitralna i myląca. Następstwem tego jest niewłaściwe włączenie leczenia i brak kontroli napadów padaczkowych. Niezwykle konieczna jest w każdym przypadku napadów padaczkowych analiza zapisu EEG, która w większości przypadków pozwoli nam na odpowiednią kwalifikację napadów padaczkowych.

Biorąc pod uwagę odmienność napadów padaczkowych i zapisu EEG w grupie dzieci najmłodszych do 12. miesiąca życia, należałoby rozważyć stworzenie odrębnej klasyfikacji napadów padaczkowych adresowaną tylko dla tej grupy wiekowej, co znacząco poprawiłoby wdrażanie odpowiedniej terapii u dzieci, które są w okresie najbardziej dynamicznego rozwoju motorycznego oraz poznawczego.

## 9. Analiza zespołów elektroklinicznych w badanej grupie niemowląt.

W analizowanej populacji 37% niemowląt zakwalifikowano do konkretnych zespołów elektroklinicznych występujących w wieku niemowlęcym zatwierdzonych przez ILAE w 2017 roku. Wśród zidentyfikowanych zespołów elektroklinicznych u pacjentów postawiono następujące rozpoznania: 16 przypadków zespołu Westa, 3 przypadki zespołu Ohtahara, 2 przypadki Samoograniczającej się Padaczki Niemowląt (w klasyfikacji z 2010 roku występującej pod nazwą Łagodna Padaczka Niemowląt), 5 przypadków zespołu Dravet (w tym 3 przypadki potwierdzone genetycznie).

W piśmiennictwie podawane są odmienne wyniki związane z analizą zespołów elektroklinicznych w najmłodszych grupach wiekowych dzieci.

Uzyskany w niniejszej pracy wynik (37%) jest znacznie niższy niż w pracy Gaily i wsp. (58%). Autorzy analizowali dużą grupę 158 niemowląt, u których pierwsze napady wystąpiły do 12. miesiąca życia. Na stwierdzoną wysoką częstość zespołów elektroklinicznych w analizowanej przez autorów populacji miało wpływ stwierdzenie aż u 18% niemowląt Łagodnej Padaczki Wieku Niemowlęcego (*Benign Infantile Epilepsy*, BIE). Pomimo przyjęcia podobnych kryteriów kwalifikacji pacjentów BIE w niniejszej pracy i analizowanej publikacji częstość postawionych rozpoznań BIE znacząco się różniła (3% vs 18%). Mogło to wynikać z odmiennego podejścia terapeutycznego badaczy oraz dłuższego (do 24. m.ż.) w pracy Gaily i wsp. okresu obserwacji niemowląt, po którym można było z dużym prawdopodobieństwem określić ostateczną prognozę rozwoju dziecka (107).

Dyskusje dotyczące postawienia ostatecznego rozpoznania samoograniczającej się padaczki wieku niemowlęcego i włączenia (lub nie) w tym przypadku terapii lekami przeciwpadaczkowymi są podejmowane przez wielu autorów. Specchio i wsp. uważają, że nie włączenie leczenia i postawienie rozpoznania BIE jest dużym wyzwaniem klinicznym biorąc pod uwagę wiek dziecka i dużą ilość, pojawiających się w klasterach napadów padaczkowych występujących w tym zespole padaczkowym (142).

Wynik dotyczący częstości zespołów elektroklinicznych w analizowanej populacji jest porównywalnymi z danymi Vignoli i wsp. (33%) (133). Autorzy przedstawili dużą grupę dzieci (266 pacjentów), u których napady padaczkowe wystąpiły do 3. roku życia, u 147 (55,3%) pojawiły się do 12. miesiąca życia. Podobieństwo wyników może wynikać z porównywalnej z niniejszą pracą ilości dzieci z padaczką lekooporną (57% vs 65%).

Nordli uważa, że postawienie ostatecznego rozpoznania zespołu padaczkowego u niemowlęcia z padaczką lekooporną jest wyzwaniem dla każdego klinicysty. Tłumaczy

to utrudnioną interpretacją zapisu EEG, który w przypadku rozległej encefalopatii charakteryzuje się całkowitą dezorganizacją zapisu i zwolnieniem zapisu czynności podstawowej. Dodatkowo, w niektórych przypadkach czynność napadowa ogniskowa w zapisie EEG może wykazywać w czasie jednego napadu padaczkowego zmienność dotyczącą lokalizacji półkulowej. Stwierdzenie na podstawie powyższego przykładu, czy lekooporność zespołu padaczkowego wynika z obecności jednego ogniska padaczkowego czy czynności napadowej uogólnionej jest niezwykle trudne (9).

W kolejnej publikacji ilość zespołów elektroklinicznych w grupie 50 niemowląt wynosiła 10%. Wirrell i wsp. rozpoznali u 9 pacjentów zespół Westa i u 1 Łagodną Padaczkę Niemowląt (26). Wynik ten był znacząco niższy w porównaniu z niniejszą i z cytowanymi wcześniej pracami (133,142). Mogło to wynikać ze specyfikacji badanej grupy lub też różnic dotyczących zastosowania klasyfikacji ILAE w różnicowaniu zespołów padaczkowych.

W analizowanej populacji 33% dzieci nie zakwalifikowano do żadnego zespołu elektroklinicznego i nie stwierdzono w tym przypadku również etiologii padaczki. Tak jak wcześniej wspomniano, jest możliwe, że w tej grupie dzieci mogą występować niemowlęta z Samoograniczającą się (Rodzinną i Nierodzinną) Padaczką Niemowląt, jednak krótki okres obserwacji nie pozwalał na postawienie ostatecznego rozpoznania. Stwierdzenie tego typu padaczki pozwala na szybsze odstawienie leczenia przeciwpadaczkowego (po 12 miesiącach od wystąpienia ostatniego napadu padaczkowego) (142).

Z klinicznego punktu widzenia istotne jest określenie zespołu padaczkowego w wieku niemowlęcym. Wiąże się to z ustaleniem planu postępowania: przewidzeniem prognozy rozwoju niemowlęcia oraz właściwym wyborem leczenia przeciwpadaczkowego. W piśmiennictwie dostępne są publikacje donoszące o nasilaniu się napadów padaczkowych w przypadku niewłaściwego zastosowania leków przeciwpadaczkowych w niepoprawnie rozpoznanych zespołach padaczkowych (143,144).

Padaczka może być rozpatrywana jako „ciągłość” zespołów padaczkowych, w których różne cechy jak: typ napadów czy zapis EEG zmienia się wraz dojrzewaniem układu nerwowego dziecka. Dlatego zespoły padaczkowe obserwujemy w typowym dla nich wieku występowania. Świadomość o odmiennościach dotyczących przebiegu padaczki w tak dynamicznym okresie rozwoju jakim jest wiek niemowlęcy ma istotną wartość kliniczną.

## VIII. WNIOSKI

Ocena uzyskanych wyników pozwala na stwierdzenie następujących wniosków:

1. Analiza badanej populacji pozwoliła na określenie najczęściej występujących napadów padaczkowych u niemowląt. Spośród 14 wyodrębnionych typów napadów najczęściej występowały napady zgięciowe. Jednocześnie napady te należały do grupy najpóźniej rozpoznawanych napadów padaczkowych.
2. Odmienności kliniczne występujących napadów padaczkowych u niemowląt (subtelność napadów, brak możliwości oceny świadomości, rzadkość występowania automatyzmów) uniemożliwiły zastosowanie klasyfikacji napadów padaczkowych Międzynarodowej Ligi Przeciwpadaczkowej z 2017 roku w badanej grupie dzieci do 12 miesiąca życia. Na podstawie analizy materiału własnego można wysunąć propozycję stworzenia odrębnej klasyfikacji napadów padaczkowych u niemowląt.
3. Ustalono korelację zapisu elektroencefalograficznego z odrębnymi typami napadów padaczkowych u niemowląt. Ze względu na odmienną semiologię napadów w wieku niemowlęcym, w porównaniu z dziećmi starszymi, można mylnie zinterpretować napad padaczkowy i włączyć niewłaściwe leczenie przeciwpadaczkowe. Podsumowując, zawsze należy interpretować napad padaczkowy w łączności z oceną zapisu EEG.
4. Analiza danych we własnym materiale takich jak: zapis EEG, etiologia padaczki, rozwój psychoruchowy dziecka pozwoliła wyodrębnić czynniki, które mogą prognozować wystąpienie padaczki lekoopornej i wdrożyć w odpowiednim momencie intensyfikację postępowania leczniczego niemowlęcia. Do czynników tych należały: wiek wystąpienia napadów padaczkowych poniżej 6 miesiąca życia, stwierdzona etiologia padaczki, znaczne oraz umiarkowane opóźnienie rozwoju psychoruchowego w momencie wystąpienia pierwszych napadów padaczkowych.

Jednocześnie wyodrębniono grupę dzieci, u których napady ustąpiły po zastosowaniu maksymalnie dwóch leków przeciwpadaczkowych. Można zatem podejrzewać, że istnieją czynniki genetyczne, do tej pory jeszcze nie wykryte, które mogą predysponować do łagodnego przebiegu padaczki. Ta teza wymaga dalszych badań genetycznych w celu poszukiwania biomarkerów genetycznych. Wykrycie takich czynników pozwoliłoby w tej grupie dzieci na znacznie łagodniejsze wprowadzanie terapii przeciwpadaczkowej lub też jej całkowite zaniechanie.

Uzyskany wysoki odsetek dzieci ze stwierdzoną etiologią padaczki w analizowanym materiale uzasadnia konieczność wykonywania badań diagnostycznych, ze względu możliwość zastosowania odmiennego podejścia terapeutycznego i przewidzenie prognozy rozwoju niemowlęcia z padaczką.

## Załącznik 1

### Ankieta

1 Inicjały pacjenta: .....

2. Data urodzenia:.....

3. Wywiad rodzinny:.....

Nieobciążony:

Obciążony (wady wrodzone, padaczka, choroby metaboliczne, inne choroby neurologiczne, drgawki gorączkowe, martwe ciążę w rodzinie itp.)

4.. Wywiad ciążowy oraz okołoporodowy:

Prawidłowy:

Nieprawidłowy:

Ewentualne powikłania:.....

4. Występowanie drgawek w okresie noworodkowym:

Tak:

- Która doba życia?
- Przebieg zachorowania:

Nie

5. Wady wrodzone: nie

Tak:

Jakie?:.....

Kiedy rozpoznano wady wrodzone?

6. Rozwój psychoruchowy dziecka: prawidłowy

Nieprawidłowy:

7. Napady padaczkowe: Jakież? (szczegółowo typ napadu lub zespołu padaczkowego).....

Wiek, w którym zaczęły się napady

Okoliczności, w których występują napady.....:

8. Badania neuroobrazowe (prawidłowe, nieprawidłowe)

9. Badanie EEG:

Data ostatniego badania

Prawidłowy wynik: tak           nie

Nieprawidłowy wynik: tak           nie

Zmiany ogniskowe: tak           nie

Zmiany uogólnione: tak           nie

10. Czy pacjent jest leczony z powodu padaczki?

nie

tak:.....od.....dawka.....

.....od.....dawka.....

Skuteczność leczenia w chwili wypełniania ankiety:.....

11. Inne choroby przewlekłe:.....

Nie

Tak.            Jakie.....

12. Czy pacjent pozostaje pod opieką innych poradni specjalistycznych?

Tak

Nie

13. Czy przyjmowane są inne leki przez pacjenta?

Data wypełnienia ankiety:

## Załącznik 2.

Badanie neurologiczne niemowlęcia

Data badania.....doba      życia.....wiek  
płodowy.....

Płeć Ż.....M.....

Dane z wywiadu.....

Stan ogólny fizyczny w dniu badania.....

Otrzymuje leki: Tak (wymienić jakie)      Nie

### Badanie w leżeniu na plecach:

Podczas badania dziecko znajduje się w stanie spokojnego czuwania, śnie, innym (opisać)

### Lokomocja i kontrola postawy:

na brzuchu

na plecach

### Koordinacja wzrokowo- ruchowa

śledzi przedmiot na łuku (wielkość opisać):

utrzymuje przedmioty (w zależności od wieku podkreślić): grzechotkę, wyciąga kończyny do przedmiotów w linii pośrodkowej, postukuje dwoma klockami o siebie, rozgląda się za upuszczoną zabawką

### Mowa: (właściwe od wieku podkreślić)

Piszczy, wydaje okrzyki radości, gurzy, gaworzy, naśladuje dźwięki, łączy sylaby

### Kontakty społeczne (opisać):

Obwód głowy.....cm Ciemię duże.....cmx.....cm

Wysklepione w poziomie kości czaszki, poniżej, uwypuklone

Inne ciemiączka zamknięte: tak    nie

Otwarte ciemię małe, ciemiączka boczne

Szwy czaszkowe: kości czaszki nachodzą na siebie, są zbliżone do siebie, są w rozstępie

Objawy oczne: ustawienie i ruchy gałek ocznych prawidłowe, nieprawidłowe  
(wymienić objawy).....

Odruch oczno- powiekowy obecny      tak    nie

Odruch uszno- powiekowy: obecny      tak    nie

Odruch ssania:      silny    słaby    brak

Odruch szukania:      silny    słaby    brak

### Badanie w ułożeniu na plecach:



- Ruchy spontaniczne:
- Ułożenie dziecka symetryczne: tak nie

Zakres ruchów biernych w obrębie (właściwe podkreślić):

Kończyn górnych                      prawidłowy zwiększony zmniejszony symetryczny tak  
nie

Kończyn dolnych                      prawidłowy zwiększony zmniejszony symetryczny tak  
nie

Karku i tułowia                      prawidłowy zwiększony zmniejszony

Odruchy głębokie:                      prawy                      lewy

z mięśni dwugłowych

z mięśni trójgłowych

odruchy kolanowe

odruchy skokowe

z mięśni ramiennie- promieniowych

Automatyzmy ruchowe

Odruch skrzyżowanego wyprost                      odruch pchnięcia kończyny

Odruch skrócenia kończyny                      odruch Moro

Odruch chwytny z kończyn górnych                      dolnych

Odruch toniczny szyjny prostujący tułów

Badanie w pozycji pionowej:

Podciąganie do siedzenia: ustawienie głowy

Automatyzmy ruchowe:

Odruch podparcia

Odruch automatycznego chodu

Badanie w podwieszeniu poziomym:

Ustawienie ciała: głowa    kończyny górne

Kończyny dolne

## Literatura

1. Magiorkinis E, Diamantis A, Sidiropoulou K, Panteliadis Ch, Highlights in the History of Epilepsy: The Last 200 Years. *Epilepsy Research and Treatment*. 2014; 582039, 1-13
2. Kułak W, Sobaniec W. Historia odkrycia EEG, *Neurol Dziec* 2006; 15, 29:53-56
3. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH i wsp. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*.2014 Apr;55(4):475-82.
4. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH i wsp. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010 Apr;51(4):676-85.
5. Douglas R. Nordli, Jr., Carl W. Bazil, Mark L. Scheuer i wsp., Recognition and Classification of Seizures in Infants *Epilepsia*, 38(5):553-560, 1997
6. Nordli DR Jr. Diagnostic difficulty in infants and children. *J Child Neurol*. 2002 Jan;17 Suppl 1:S28-35.
7. Cross JH. Differential diagnosis of epileptic Seizures in infancy including the neonatal period. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2013 Aug;18(4):192-5.
8. Hsieh DT, Walker JM, Pearl PL. Infantile seizures: infants are not just little children *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2008 Mar;8(2):139-44.
9. Nordli Jr DR. Infantile seizures and epilepsy syndromes. *Epilepsia* 2002; 43 (Suppl. 3):11-6
10. Yu HJ, Lee CG, Nam SH, Lee J, Lee M. Clinical and ictal characteristics of infantile seizures: EEG correlation via long-term video EEG monitoring. *Brain Dev*. 2013 Sep;35(8):771-7.
11. Acharaya JN, Wyllie E, Lauders HO. Seizure symptomatology in infants with localization related epilepsy. *Neurology* 1997; 48: 189- 96
12. Bye AM, Kok DJ, Ferenschild FT, Vles JS. Paroxysmal nonepileptic events in children: a retrospective study over a period of 10 years. *J Paediatr Child Health* 2000; 36: 244-8
13. Cross JH. Pitfalls in the diagnosis and differential diagnosis of epilepsy. *Paediatr Child Health* 2009; 199- 202
14. Hamiwka LD, Singh N, Niosi J, Wirrell EC. Diagnostic inaccuracy in children referred with "first seizure": role for a first seizure clinic. *Epilepsia*. 2007 Jun;48(6):1062-6
15. Auvin S, Hartman AL, Desnous B, Moreau AC, Alberti C i wsp., Diagnosis delay in West syndrome: misdiagnosis and consequences. *Eur J Pediatr*. 2012 Nov;171(11):1695-701.

16. Berg AT, Loddenkemper T, Baca CB. Diagnostic delays in children with early onset epilepsy: impact, reasons, and opportunities to improve care. *Epilepsia*. 2014 Jan;55(1):123-32
17. Vendrame M, Alexopoulos AV, Boyer K, Gregas M, Haut J Longer duration of epilepsy and earlier age at epilepsy onset correlate with impaired cognitive development in infancy. *Epilepsy Behav*. 2009 Nov;16(3):431-5.
18. Camfield P, Camfield C Incidence, prevalence and aetiology of seizures and epilepsy in children. *Epileptic Disord*. 2015 Jun;17(2):117-23.
19. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia*. 1993 May-Jun;34(3):453-68.
20. Gaily E, Lommi M, Lapatto R, Lehesjoki AE . Incidence and outcome of epilepsy syndromes with onset in the first year of life: A retrospective population-based study. *Epilepsia*. 2016 Aug 30.
21. Eltze CM, Chong WK, Cox T, Whitney A, Cortina-Borja. A population-Based study of newly diagnosed epilepsy in infants. *Epilepsia*. 2013 Mar;54(3):437-45.
22. Wirrell EC, Grossardt BR, Wong-Kisiel LC, Nickels KC. Incidence and classification of new onset epilepsy and epilepsy syndromes in children in Olmsted County, Minnesota from 1980 to 2004: a population-based study. *Epilepsy Res*. 2011 Jun;95(1-2):110-8.
23. Ronen GM, Penney S, Andrews W. The epidemiology of clinical neonatal seizures in Newfoundland: a population-based study. *J Pediatr*. 1999 Jan;134(1):71-5.
24. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia*. 1993 May-Jun;34(3):453-68.
25. Olafsson E, Ludvigsson P, Gudmundsson G, Hesdorffer D, Kjartansson O i wsp. Incidence of unprovoked seizures and epilepsy in Iceland and assessment of the epilepsy syndrome classification: a prospective study. *Lancet Neurol*. 2005 Oct;4(10):627-34.
26. Wirrell EC, Grossardt BR, Wong-Kisiel LC, Nickels KC. Incidence and classification of new-onset epilepsy and epilepsy syndromes in children in Olmsted County, Minnesota from 1980 to 2004: a population-based study. *Epilepsy Res*. 2011 Jun;95(1-2):110-8.
27. Sidenvall R, Forsgren L, Blomquist HK, Heijbel J. A community-based prospective incidence study of epileptic seizures in children. *Acta Paediatr*. 1993 Jan;82(1):60-5.
28. Jallon P, Goumaz M, Haenggeli C, Morabia A. Incidence of first epileptic seizures in the canton of Geneva, Switzerland. *Epilepsia*. 1997 May;38(5):547-52.

29. Olafsson E, Ludvigsson P, Gudmundsson G, Hesdorffer D, Kjartansson O. Incidence of unprovoked seizures and epilepsy in Iceland and assessment of the epilepsy syndrome classification: a prospective study. *Lancet Neurol.* 2005 Oct;4(10):627-34.
30. Cockerell OC, Eckle I, Goodridge DM, Sander JW, Shorvon SD. Epilepsy in a population of 6000 re-examined: secular trends in first attendance rates, prevalence, and prognosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1995 May;58(5):570-6
31. Berg AT, Testa FM, Levy SR, Shinnar S. The epidemiology of epilepsy. Past, present, and future. *Neurol Clin.* 1996 May;14(2):383-98.
32. Cross JH. Differential diagnosis of epileptic Seizures in infancy including the neonatal period. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2013 Aug;18(4):192-5.
33. Berg AT, Jallon P, Preux PM. The epidemiology of seizure disorders in infancy and childhood: definitions and classifications. *Handb Clin Neurol.* 2013;111:391-8.
34. Schoendorf KC, Adams WG, Kiely JL, Wenger JD. National trends in Haemophilus influenzae meningitis mortality and hospitalization among children, 1980 through 1991. *Pediatrics.* 1994 Apr;93(4):663-8.
35. Sander JW, Shorvon SD J Epidemiology of the epilepsies. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997 Jun;62(6):679.
36. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia.* 1993 May-Jun;34(3):453-68.
37. Sillanpää M, Schmidt D. Predicting antiepileptic drug response in children with epilepsy. *Expert Rev Neurother.* 2011 Jun;11(6):877-85.
38. Christensen J, Pedersen CB, Sidenius P, Olsen J, Vestergaard M. Long-term mortality in children and young adults with epilepsy--A population-based cohort study. *Epilepsy Res.* 2015 Aug;114:81-8
39. Moseley BD, Wirrell EC, Wong-Kissel LC, Nickels K. Early onset epilepsy is associated with increased mortality: a population-based study. *Epilepsy Res.* 2013 Aug;105(3):410-4
40. Annegers JF, Hauser WA, Elveback LR, Anderson VE, Kurland LT. Seizure disorders in offspring of parents with a history of seizures - a maternal-paternal difference? *Epilepsia.* 1976 Mar;17(1):1-9.
41. Nelson KB, Ellenberg JH. Antecedents of seizure disorders in early childhood. *Am J Dis Child.* 1986 Oct;140(10):1053-61.

42. Rocca WA, Sharbrough FW, Hauser WA, Annegers JF, Schoenberg BS Risk factors for absence seizures: a population-based case-control study in Rochester, Minnesota. *Neurology*. 1987 Aug;37(8):1309-14.
43. Kurtz Z, Tookey P, Ross E. Epilepsy in young people: 23 year follow up of the British national child development study. *BMJ*. 1998 Jan 31;316(7128):339-42.
44. Monetti VC, Granieri E, Casetta I, Tola MR, Paolino E. Risk factors for idiopathic generalized seizures: a population-based case control study in Copparo, Italy. *Epilepsia*. 1995 Mar;36(3):224-9.
45. Eun S, Lee JM, Yi DY, Lee NM, Kim H i wsp.. Assessment of the association between Apgar scores and seizures in infants less than 1 year old. *Seizure*. 2016 Apr;37:48-54.
46. Freitag C.M., May T.W., Pfaffin M. i wsp. Incidence of epilepsies and epileptic syndromes in children and adolescent. A population based prospective study in Germany. *Epilepsia* 2001; 42: 979–985.
47. Ottman R, Annegers JF, Risch N, Hauser WA, Susser M. Relations of genetic and environmental factors in the etiology of epilepsy. *Ann Neurol*. 1996 Apr;39(4):442-9.
48. Vestergaard M, Pedersen CB, Sidenius P, Olsen J, Christensen J. The long-term risk of epilepsy after febrile seizures in susceptible subgroups. *Am J Epidemiol*. 2007 Apr 15;165(8):911-8.
49. Nelson KB, Ellenberg JH. Predictors of epilepsy in children who have experienced febrile seizures. *N Engl J Med*. 1976 Nov 4;295(19):1029-33.
50. Annegers JF, Hauser WA, Elveback LR, Kurland LT. The risk of epilepsy following febrile convulsions. *Neurology*. 1979 Mar;29(3):297-303.
51. Ellenberg JH, Hirtz DG, Nelson KB. Age at onset of seizures in young children. *Ann Neurol*. 1984 Feb;15(2):127-34.
52. Mizrahi EM. Acute and chronic effects of seizures in the developing brain: lessons from clinical experience. *Epilepsia*. 1999;40 Suppl 1:S42-50; discussion S64-6
53. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E i wsp. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017 Apr;58(4):522-530
54. Sarisjulis N. I wsp.. Diagnosing idiopathic /cryptogenic epilepsy syndromes in infancy. *Arch Dis Child*. 2000 Mar;82(3):226-30.
55. Alam S, Lux AL. Epilepsies in infancy. *Arch Dis Child*. 2012 Nov;97(11):985-92.

56. Zara F, Specchio N, Striano P, Robbiano A, Gennaro E i wsp Genetic testing in benign familial epilepsies of the first year of life: clinical and diagnostic significance. *Epilepsia*. 2013 Mar;54(3):425-36.
57. . <https://www.epilepsydiagnosis.org/>
58. Ito S, Oguni H, Osawa M. Benign myoclonic epilepsy in infancy with preceding afebrile generalized tonic-clonic seizures in Japan. *Brain Dev*. 2012 Nov;34(10):829-33.
59. Capovilla G, Beccaria F, Montagnini A.'Benign focal epilepsy in infancy with vertex spikes and waves during sleep'. Delineation of the syndrome and recalling as 'benign infantile focal epilepsy with midline spikes and waves during sleep' (BIMSE). *Brain Dev*. 2006 Mar;28(2):85-91.
60. Panayiotopoulos CP, Michael M, Sanders S, Valeta T, Koutroumanidis M. Benign childhood focal epilepsies: assessment of established and newly recognized syndromes. *Brain*. 2008 Sep;131(Pt 9):2264-86
61. Vigeveno F, Specchio N, Fejerman N. Idiopathic focal epilepsies. *Handb Clin Neurol*. 2013;111:591-604
62. Yamatogi Y, Ohtahara S. Early-infantile epileptic encephalopathy with suppression-bursts, Ohtahara syndrome; its overview referring to our 16 cases. *Brain Dev*. 2002 Jan;24(1):13-23
63. Ohtahara S .Seizure disorders in infancy and childhood. *Brain Dev*. 1984;6(6):509-19
64. Freitag C.M. T.W., Pfaffin i wsp. Incidence of epilepsies and epileptic syndromes in children and adolescent. A population based study in Germany. *Epilepsia* 2001; 42; 979-985
65. Toda Y, Kobayashi K, Hayashi Y, Inoue T, Oka M i wsp. High-frequency EEG activity in epileptic encephalopathy with suppression-burst. *Brain Dev*. 2015 Feb;37(2):230-6
66. Sidenvall R i wsp, Prevalance and characteristics of epilepsy in northern Sweden. *Seizure* 1996; 5: 139- 46
67. Covanis A. Epileptic encephalopathies (including severe epilepsy syndromes). *Epilepsia*. 2012 Sep;53 Suppl 4:114-26.
68. Korff CM, Nordli DR Jr. Epilepsy syndromes undetermined whether focal or generalized in infants. *Epilepsy Res*. 2006 Aug;70 Suppl 1:S105-9.
69. Acharaya JN, Wyllie E, Lauders HO. Seizure symptomatology in infants with localization related epilepsy. *Neurology* 1997; 48: 189- 96

70. Placencia M, Sander JW, Roman M, Madera A, Crespo F i wsp.. The characteristics of epilepsy in a largely untreated population in rural Ecuador. *Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994 Mar;57(3):320-5.
71. Ohtahara S, Yamatogi Y. Ohtahara syndrome: with special reference to its developmental aspects for differentiating from early myoclonic encephalopathy. *Epilepsy Res*. 2006 Aug;70 Suppl 1:S58-67.
72. Korff CM, Nordli DR Jr. Epilepsy syndromes in infancy. *Pediatr Neurol*. 2006 Apr;34(4):253-63.
73. Sharma S, Prasad AN. Genetic testing of epileptic encephalopathies of infancy: an approach. *Can J Neurol Sci*. 2013 Jan;40(1):10-6.
74. Chopra R, Isom LL. Untangling the dravet syndrome seizure network: the changing face of a rare genetic epilepsy. *Epilepsy Curr*. 2014 Mar;14(2):86-9.
75. Striano P, de Jonghe P, Zara F. Genetic epileptic encephalopathies: is all written into the DNA?. *Epilepsia*. 2013 Nov;54 Suppl 8:22-6
76. Brunklaus A, Zuberi SM. Dravet syndrome--from epileptic encephalopathy to channelopathy. *Epilepsia*. 2014 Jul;55(7):979-84
77. Dravet C, Bureau M, Oguni H, Fukuyama Y, Cokar O. Severe myoclonic epilepsy in infancy: Dravet syndrome. *Adv Neurol*. 2005;95:71-102
78. Ragona F, Brazzo D, De Giorgi I, Morbi M, Freri E. Dravet syndrome: early clinical manifestations and cognitive outcome in 37 Italian patients. *Brain Dev*. 2010 Jan;32(1):71-7.
79. Dravet C. The core Dravet syndrome phenotype. *Epilepsia*. 2011 Apr;52 Suppl 2:3-9.
80. Sieglar Z, Barsi P, Neuwirth M, Jerney J, Kassay M i wsp.. Hippocampal sclerosis in severe myoclonic epilepsy in infancy: a retrospective MRI study. *A. Epilepsia*. 2005 May;46(5):704-8.
81. Camacho A, Simón R, Sanz R, Viñuela A, Martínez-Salio A i wsp.. Cognitive and behavioral profile in females with epilepsy with PDCH19 mutation: two novel mutations and review of the literature. *Epilepsy Behav*. 2012 May;24(1):134-7.
82. Covanis A. Clinical management of epileptic encephalopathies of childhood and infancy. *Expert Rev Neurother*. 2014 Jun;14(6):687-701.
83. Shbarou R, Mikati MA. The Expanding Clinical Spectrum of Genetic Pediatric Epileptic Encephalopathies. *Semin Pediatr Neurol*. 2016 May;23(2):134-42.

84. Datta AN, Wirrell EC. Prognosis of seizures occurring in the first year. *Pediatr Neurol.* 2000 May;22(5):386-91.
85. Rantala H, Ingalsuo H. Occurrence and outcome of epilepsy in children younger than 2 years. *J Pediatr.* 1999 Dec;135(6):761-4.
86. Camfield P, Camfield C. Incidence, prevalence and aetiology of seizures and epilepsy in children. *Epileptic Disord.* 2015 Jun;17(2):117-23.
87. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J. i wsp. ILAE classification of the epilepsies *Epilepsia.* 2017 Apr;58(4):512-521
88. Clara D.M. van Karnebeek Sylvia Stockler. Treatable inborn errors of metabolism causing intellectual disability: A systematic literature review. *Mol Genet Metab.* 2012 Mar;105(3):368-81.
89. Sharma S, Prasad AN. Genetic testing of epileptic encephalopathies of infancy: an approach. *Can J Neurol Sci.* 2013 Jan;40(1):10-6.
90. Scheffer IE. Genetic testing in epilepsy: what should you be doing? *Epilepsy Curr.* 2011;11:107-11.
91. Whiting S, Duchowny M. Clinical spectrum of cortical dysplasia in childhood: diagnosis and treatment issues. *J Child Neurol.* 1999 Dec;14(12):759-71.
92. Gospe SM Jr. Neonatal vitamin-responsive epileptic encephalopathies. *Chang Gung Med J.* 2010 Jan-Feb;33(1):1-12.
93. Bahi-Buisson N, Dulac O. Epilepsy in inborn errors of metabolism. *Handb Clin Neurol.* 2013;111:533-41
94. Futagi Y, Suzuki Y, Toribe Y, Kato T. Neurologic outcomes of infants with tremor within the first year of life. *Pediatr Neurol.* 1999 Aug;21(2):557-61.
95. Delorme C, Gras D, Roze E. Spasmus Nutans: More Than Meets the Eye. *Pediatr Neurol.* 2015 Oct;53(4):367-8
96. Wolsey DH, Warner JE. Paroxysmal tonic downgaze in two healthy infants. *J Neuroophthalmol.* 2006 Sep;26(3):187-9
97. Parikh S, Cohen BH, Gupta A, Lachhwani DK, Wyllie E, Kotagal P. Metabolic testing in the pediatric epilepsy unit. *Pediatr Neurol.* 2008;38(3):191
98. Berger H.. Ueber das Elektroencephalogramm des Menschen. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten* 87, ss. 527-570 (1929)
99. Ergün EL, Saygi S, Yalnizoglu D, Oguz KK, Erbas B. SPECT-PET in Epilepsy and Clinical Approach in Evaluation. *Semin Nucl Med.* 2016 Jul;46(4):294-307.



100. Philips J., Holt M.D.: Introduction in pediatric EEG. <http://www.pediatrics.memory.edu/divisions/neurology/pedeeg.htm>
101. Se Hee Kim, Christian M. Korff, Andrew J. Kim, and Douglas R. Nordli, Jr, A practical, simple, and useful method of categorizing interictal EEG features in children. *Neurology*. 2015 Aug 4; 85(5): 471–478
102. Wilmshurst JM, Gaillard WD, Vinayan KP, Tsuchida TN, Plouin P i wsp.. Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics. *Epilepsia*. 2015 Aug;56(8):1185-97. Epub 2015 Jun 30
103. Gaillard WD, Chiron C, Cross JH, Harvey AS, Kuzniecky R. Guidelines for imaging infants and children with recent-onset epilepsy. ILAE, Committee for Neuroimaging, Subcommittee for Pediatric. *Epilepsia*. 2009;50(9):2147
104. Panayiotopoulos C.P.A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment. Springer Healthcare Ltd. 2010
105. D.R. Nordli Jr., C.W. Bazil, M.L. Scheuer, i wsp.. Recognition and classification of seizures in infants. *Epilepsia*, 1997;38:553–560
106. Korff CM, Nordli DR Jr. The clinical-electrographic expression of infantile seizures. *Epilepsy Res*. 2006 Aug;70 Suppl 1:S116-31.
107. Gaily E, Lommi M, Lapatto R, Lehesjoki AE. Incidence and outcome of epilepsy syndromes with onset in the first year of life: A retrospective population-based study. *Epilepsia*. 2016 Oct;57(10):1594-1601
108. Chung JI, Kim AY, Lee SH, Baik EJ. Seizure susceptibility in immature brain due to lack of COX-2-induced PGF2 $\alpha$ . *Exp Neurol*. 2013 Nov;249:95-103. .
109. Velísková J, Claudio OI, Galanopoulou AS, Lado FA, Ravizza T i wsp.. Seizures in the developing brain. *Epilepsia*. 2004;45 Suppl 8:6-12.
110. Subcommittee on Febrile Seizures; American Academy of Pediatrics. Neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure. *Pediatrics*. 2011 Feb;127(2):389-94.
111. Oka E, Ohtsuka Y, Yoshinaga H, Murakami N, Kobayashi K.i wsp. Prevalence of childhood epilepsy and distribution of epileptic syndromes: a population-based survey in Okayama, Japan. *Epilepsia*. 2006 Mar;47(3):626-30.
112. Masoud M, Prange L, Wuchich J, Hunanyan A, Mikati MA. Diagnosis and Treatment of Alternating Hemiplegia of Childhood. *Curr Treat Options Neurol*. 2017 Feb;19(2):8.

113. Elaine C. Wirrell, Linda Laux , Elizabeth Donner , Nathalie Jette , Kelly Knupp i wsp. Optimizing the Diagnosis and Management of Dravet Syndrome: Recommendations From a North American Consensus Panel. *Pediatric Neurology* 68 (2017) 18e34
114. Algahtani H, Ibrahim B, Shirah B, Aldarmahi A, Abdullah A More Than a Decade of Misdiagnosis of Alternating Hemiplegia of Childhood with Catastrophic Outcome. *Case Rep Med.* 2017;2017:5769837.
115. Phoenix C., Schaefer A.M., Elson J.L.: A scale to monitor progression and treatment of mitochondrial disease in children. *Neuromuscul. Disord.* 2006; 16 (12): 814–820
116. Sokka A, Olsen P, Kirjavainen J, Harju M, Keski-Nisula L, Räisänen S, Heinonen S, Kälviäinen R. Etiology, syndrome diagnosis, and cognition in childhood-onset epilepsy: A population-based study. *Epilepsia Open.* 2017 Jan 19;2(1):76-83.
117. Wirrell E, Wong-Kisiel L, Mandrekar J, Nickels K. Predictors and course of medically intractable epilepsy in young children presenting before 36 months of age: a retrospective, population-based study. *Epilepsia.* 2012 Sep;53(9):1563-9.
118. Gururaj A, Sztriha L, Hertecant J, Eapen V. Clinical predictors of intractable childhood epilepsy. *J Psychosom Res.* 2006 Sep;61(3):343-7.
119. Hsieh DT, Chang T, Tsuchida TN, Vezina LG i wsp..New-onset afebrile seizures in infants: role of neuroimaging. *Neurology.* 2010;74(2):150.
120. Berg AT, Mathern GW, Bronen RA, Fulbright RK, DiMario F i wsp .Frequency, prognosis and surgical treatment of structural abnormalities seen with magnetic resonance imaging in childhood epilepsy. *Brain.* 2009;132(Pt 10):2785
121. Rincon SP, Blitstein MB, Caruso PA, González RG i wsp.. The Use of Magnetic Resonance Spectroscopy in the Evaluation of Pediatric Patients With Seizures. *Pediatr Neurol.* 2016 May;58:57-66
122. Korff C, Nordli DR Jr. Do generalized tonic-clonic seizures in infancy exist?. *Neurology.* 2005 Dec 13;65(11):1750-3.
123. Rantala H, Ingalsuo H. Occurrence and outcome of epilepsy in children younger than 2 years. *J Pediatr.* 1999 Dec;135(6):761-4
124. Hamer HM, Wyllie E, Lüders HO, Kotagal P, Acharya J Symptomatology of epileptic seizures in the first three years of life. *Epilepsia.* 1999 Jul;40(7):837-44.

125. Wilmshurst J, Gaillard WD, Vinayan KP, Tsuchida TN, Plouin P i wsp. Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics. *Epilepsia*. 2015 Aug;56(8):1185-97.
126. Wilmshurst JM, Ibekwe RC, O'Callaghan FJ. Epileptic spasms - 175 years on: Trying to teach an old dog new tricks. *Seizure*. 2017 Jan;44:81-86..
127. Metsähonkala L, Gaily E, Valanne L, Blomstedt G. Etiology and Long-Term Outcomes of Late-Onset Infantile Spasms. *Neuropediatrics*. 2015 Aug;46(4):269-76
128. D.R. Nordli Jr., M.M. Kuroda, L.J. Hirsch. The ontogeny of partial seizures in infants and young children. *Epilepsia*, 42 (2001), pp. 986–990
129. Fogarasi A, Tuxhorn I, Janszky J, Janszky I, Rásonyi G. Age-dependent seizure semiology in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2007 Sep;48(9):1697-702.
130. Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, Shinnar R. How long do new-onset seizures in children last? *Ann Neurol*. 2001 May;49(5):659-64.
131. DeLorenzo RJ, Garnett LK, Towne AR, Waterhouse EJ, Boggs JG i wsp.. Comparison of status epilepticus with prolonged seizure episodes lasting from 10 to 29 minutes. *Epilepsia*. 1999 Feb;40(2):164-9.
132. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE. A definition and classification of status epilepticus--Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. 2015 Oct;56(10):1515-23.
133. Vignoli A, Peron A, Turner K, Scornavacca GF, La Briola F. Long-term outcome of epilepsy with onset in the first three years of life: Findings from a large cohort of patients. *Eur J Paediatr Neurol*. 2016 Jul;20(4):566-72.
134. Datta AN, Wirrell EC. Prognosis of seizures occurring in the first year. *Pediatr Neurol*. 2000 May;22(5):386-91.
135. Wirrell EC.. Predicting pharmaco-resistance in pediatric epilepsy. *Epilepsia*. 2013 May;54 Suppl 2:19-22
136. Chugani HT, Shewmon DA, Sankar R, Chen BC, Phelps ME  
Infantile spasms: II. Lenticular nuclei and brain stem activation on positron emission tomography. *Ann Neurol*. 1992 Feb;31(2):212-9.
137. Caraballo RH, Fortini S, Reyes G, Carpio Ruiz A, Sanchez Fuentes SV. Epileptic spasms in clusters and associated syndromes other than West syndrome: A study of 48 patients. *Epilepsy Res*. 2016 Jul;123:29-35.
138. Pellock JM, Hrachovy R, Shinnar S, Baram TZ, Bettis D i wsp.

- Infantile spasms: a U.S. consensus report. *Epilepsia*. 2010 Oct;51(10):2175-89.
139. Auvin S, Hartman AL, Desnous B, Moreau AC, Alberti C i wsp.  
Diagnosis delay in West syndrome: misdiagnosis and consequences.  
*Eur J Pediatr*. 2012 Nov;171(11):1695-701.
140. Berg AT, Vickrey BG, Testa FM, Levy SR, Shinnar S i wsp.. How long does it take for epilepsy to become intractable? A prospective investigation. *Ann Neurol*. 2006 Jul;60(1):73-9.
141. C. Dravet, C. Catani, M. Bureau iwsp.. Partial epilepsies in infancy: a study of 40 cases. *Epilepsia*, 30 (1989), pp. 807–812
142. Specchio N, Vigevano F. The spectrum of benign infantile seizures. *Epilepsy Res*. 2006 Aug;70 Suppl 1:S156-67.
143. Genton P. When antiepileptic drugs aggravate epilepsy. *Brain Dev*. 2000 Mar;22(2):75-80
144. Gayatri NA, Livingston JH. Aggravation of epilepsy by anti-epileptic drugs. *Dev Med Child Neurol*. 2006 May;48(5):394-8.