

# Urazy czaszkowo-mózgowe u dzieci a padaczka

## Traumatic brain injury in children and epilepsy

Elżbieta Szczepanik

Klinika Neurologii Dzieci i Młodzieży, Instytut Matki i Dziecka w Warszawie

### ABSTRACT

According to WHO, traumatic brain injury (TBI) has been recognized as one of the most common causes of epilepsy. Trauma accounts for approximately 4-10% of chronic epilepsy in the community. Posttraumatic epilepsy (PTE) can appear several years after TBI with variable latency of onset and course. Epidemiologic studies have showed a relationship between the severity of injury, follow-up period and the likelihood of developing epilepsy. The exact mechanism that connects the brain tissue trauma to recurrent seizures remains unknown. Epileptogenesis is due to a number of mechanisms, which often coexist within a single patient. According to current evidence the treatment of early post-traumatic seizures does not influence the incidence of post-traumatic epilepsy. Therefore, the routine preventive anticonvulsants are not recommended for patients with TBI. Antiepileptic drugs should be introduced after the diagnosis of PTE is established. The existence of latency period between trauma and onset of chronic seizures indicates the advisability to include these patients in antiepileptogenesis therapies. However, antiepileptogenic therapy is still not available due to the lack of reliable and valid biomarkers of epileptogenic process.

**Key words:** posttraumatic epilepsy, seizures, children, traumatic brain injury, epileptogenesis, biomarkers.

### STRESZCZENIE

Według WHO urazy czaszkowo-mózgowe (UCM) stanowią jedną z częstszych przyczyn padaczki. Wśród chorych na padaczkę są przyczyną tego schorzenia u około 4–10% populacji. Padaczka pourazowa może ujawnić się w różnym czasie po urazie i mieć różny przebieg. Badania epidemiologiczne wskazują na związek pomiędzy ciężkością urazu i długością obserwacji a ryzykiem wystąpienia padaczki. Patomechanizm prowadzący do rozwoju padaczki po urazie nie jest dobrze poznany. U podłoża epileptogenezy leży wiele procesów, które mogą współistnieć u jednego chorego. Wyniki badań wskazują, że leczenie drgawek pourazowych wczesnych nie zapobiega rozwojowi padaczki. Zatem profilaktyczne stosowanie leków przeciwpadaczkowych u osób z UCM nie jest zalecane. Leki te powinny być wprowadzone po rozpoznaniu padaczki. Obecność okresu latencji pomiędzy UCM a ujawnieniem się padaczki wskazuje na celowość zastosowania u tych chorych leczenia modyfikującego proces epileptogenezy. Obecnie jednak terapia ta nie jest dostępna ze względu na brak wiarygodnych biomarkerów epileptogenezy.

**Słowa kluczowe:** padaczka pourazowa, drgawki, dzieci, uraz czaszkowo-mózgowy, epileptogeneza, biomarkery

Według Światowej Organizacji Zdrowia urazy czaszkowo-mózgowe, poza zakażeniami ośrodkowego układu nerwowego (OUN), stanowią, niezależnie od wieku chorego, istotny co do częstości czynnik etiologiczny padaczki. W populacji ogólnej chorych na padaczkę są one przyczyną schorzenia u około 4–10%. U osób w wieku młodzieńczym i młodych dorosłych stanowią zaś jedną z głównych przyczyn [1,2]. Chorzy z tą postacią stanowią około 5% ogółu osób kierowanych do ośrodków referencyjnych leczenia padaczki [3]. Padaczka pourazowa jest często lekooporna. Urazy czaszkowo-mózgowe (UCM), obok roli czynnika sprawczego padaczki, mogą także wpłynąć niekorzystnie na przebieg choroby u osób chorujących na padaczkę [4].

### DEFINICJE I KLASYFIKACJA URAZÓW CZASZKOWO-MÓZGOWYCH ORAZ NAPADÓW PADACZKOWYCH POURAZOWYCH

Urazom głowy mogą lub nie towarzyszyć urazy czaszkowo-mózgowe, czyli pourazowe uszkodzenia mózgu (*traumatic*

*brain injury*). Urazy czaszkowo-mózgowe rozpoznajemy w sytuacji, gdy w wyniku zadziałania nagłej zewnętrznej siły fizycznej dochodzi do uszkodzenia struktury i funkcji mózgu [5]. Mogą manifestować się całą gamą objawów klinicznych, takich jak zaburzenia świadomości, drgawki, objawy ogniskowego uszkodzenia OUN, bóle głowy, nudności, zaburzenia snu [5]. W łagodnych UCM jedynym ich przejawem mogą być dyskretne zmiany neuropsychologiczne i behawioralne.

Urazy czaszkowo-mózgowe są zaburzeniem heterogennym pod względem mechanizmu urazu (tępy/penetrujący, akceleracja/deceleracja), typu urazu (uraz pierwotny/wtórny), lokalizacji uszkodzenia (np. płat czołowy, hipokamp) i zasięgu (zmiany ogniskowe /wielogniskowe /rozlane) [6-9]. Ciężkość urazów czaszkowo-mózgowych jest różnie definiowana w piśmiennictwie, ale najczęściej stosowana jest skala zaproponowana przez Annegersa i wsp.(1980), oparta na ocenie czasu trwania zaburzeń

świadomości i obecności patologii wewnątrzczaszkowej. Wyróżnia się w niej lekkie<sup>1</sup>, umiarkowane<sup>2</sup> i ciężkie<sup>3</sup> UCM [10].

W odniesieniu do populacji dziecięcej Hahn i wsp. (1988) zaproponowali ocenę ciężkości urazów czaszkowo-mózgowych opartą na Skali Śpiączki Glasgow (*Glasgow Coma Scale*, GCS) i jej zmodyfikowanej wersji – skali dziecięcej *Children Coma Score* (CCS) – tab.1 [11].

Dla dzieci poniżej drugiego roku życia (r.ż.) stosowana jest Niemowlęca Skala Twarzy – *Infant Face Scale* – tabela II, która oparta jest na ocenie reakcji dziecka na bodźce [12]. Rozpoznanie łagodnego UCM oznacza w skali GCS/CCS punktację  $\geq 13$ , umiarkowanego GCS/CCS = 9–12 pkt, a ciężkiego GCS/CCS < 8 pkt [11].

Napady padaczkowe (drgawki) po przebytych urazie czaszkowo-mózgowym mogą pojawić się w różnym czasie. W zależności od tego dzielone są na napady/drgawki natychmiastowe (*immediately/impact posttraumatic seizures*), napady/drgawki wczesne (*early posttraumatic seizures*) i napady/drgawki późne (*late posttraumatic seizures*) [13,14]. Drgawki natychmiastowe to takie, które występują w ciągu pierwszych 24 godzin od urazu, najczęściej bezpośrednio po nim, natomiast napady wczesne to takie, które występują w ciągu pierwszego tygodnia od urazu. Napady późne, będące synonimem padaczki pourazowej, definiowane są jako pojedyncze lub nawracające epizody, występujące począwszy od ósmego dnia po urazie głowy i nie wynikają z innych przyczyn [13–15].

W odróżnieniu od napadów późnych drgawki natychmiastowe i wczesne nie są wyrazem padaczki. Należą one do napadów/drgawek przygodnych, tzw. zależnych od sytuacji (*situation-related seizures*) [13,14].

#### EPIDEMIOLOGIA DRGAWEK I PADACZKI POURAZOWEJ

W krajach rozwiniętych częstość urazów czaszkowo-mózgowych w populacji ogólnej szacuje się na około 200 na 100 000 /rok. Ta częstość wzrasta w populacji dziecięcej i wynosi 190–350/100 000/rok u niemowląt, 104–345 /100 000/rok w grupie dzieci od 1–4 lat, 280–535/100 000/rok w wieku młodzieńczym i młodych dorosłych [5,16]. Uwzględniając stopień ich ciężkości, urazy łagodne stanowią około 60–80% przypadków, umiarkowane około 20%, ciężkie około 10% [5]. Przytaczając te dane wyjaśnić trzeba, że większość badań oceniających częstość występowania UCM dotyczy populacji chorych hospitalizowanych [5]. Powoduje to niedoszacowanie w tej statystyce urazów lekkich, a zwiększa udział urazów ciężkich. Opracowania dotyczące populacji dzieci w Polsce wskazują, że współczynnik hospitalizacji z powodu urazów czaszkowo-mózgowych w roku 1995 wynosił 753/100 000/rok u niemowląt, 883/100 000/rok w grupie dzieci od 1–4 lat, 995/100 000 wśród dzieci od 5 do 14 roku życia oraz 1230/100 000/rok w grupie

między 14 a 19 r.ż. [17]. Jak wynika z badań Marszał i wsp. [18] obejmujących grupę 356 dzieci hospitalizowanych z powodu urazu, najczęstszą przyczyną urazu u dzieci młodszych był upadek, a wśród dzieci powyżej 14 r.ż. pobicie. Urazy głowy u dzieci maltretowanych (*child abuse*) stanowią około 5% ogółu urazów czaszkowo-mózgowych, ale w ponad 90% przypadków są to urazy ciężkie [19].

Rzeczywista częstość występowania napadów pourazowych wczesnych i późnych u dzieci jest trudna do określenia ze względu na niedostatek odpowiednich badań populacyjnych. Badania poświęcone temu zagadnieniu mają często charakter retrospektywny, różnią się metodologią, a ponadto nie zawsze różnicują pomiędzy drgawkami wczesnymi i późnymi lub odmiennie od podanych wyżej definiują napady wczesne vs późne [1,20–22]. Ogólna częstość występowania napadów u dzieci, bez uwzględnienia typu napadów (wczesne lub późne), wieku dzieci, a także ciężkości urazu, szacowana jest na 5,5–21% [21,23]. W większości przypadków napady występują w ciągu pierwszych 24 godzin po urazie głowy [21,23–25]. Potwierdzają to badania prowadzone przez Hahn i wsp. [11], obejmujące grupę 937 dzieci z UCM w wieku od 0 do 6 lat (śr. 5,5 roku), obserwowanych przez sześć lat [11]. Ogółem napady wystąpiły u 91 chorych z tej grupy, tj. 9,8%. U znacznej większości z nich, bo u 87 spośród 91, tj. 94,5%, napady wystąpiły bezpośrednio po urazie lub w ciągu pierwszych 24 godzin (drgawki natychmiastowe). U 3,3% wystąpiły w ciągu pierwszych 2–6 dób (drgawki wczesne). Tylko u dwojga dzieci ujawniły się powyżej ośmiu dni po urazie (napady późne). Podobne wyniki uzyskano w badaniach Chiaretti i wsp. [24], prowadzonych metodą retrospektywną, obejmujących 125 dzieci. W pierwszych siedmiu dobach po urazie napady wystąpiły u 15, tj. 12%, z czego większość (73,3%) ujawiła się w pierwszej dobie [24]. Przegląd piśmiennictwa wskazuje jednak na duży rozrzut tych wartości (0,2–15%) [11,13,21,24].

Analizując ciężkość urazu stwierdzono, że drgawki pourazowe wczesne występują u ok. 25–30% dzieci z umiarkowanymi lub ciężkimi urazami [12,26,29]. Przy uwzględnieniu wieku dziecka w chwili urazu Chiaretti i wsp. [24] stwierdzili, że u dzieci poniżej 3 roku życia napady dotyczyły 22,5%, a w grupie dzieci powyżej 3 roku życia tylko 7%.

Wskaźnik zapadalności na padaczkę pourazową szacowany jest od 1,5% nawet do 50% chorych w zależności od ciężkości urazu i długości obserwacji [26–28]. U dzieci ten wskaźnik wynosi około 10–20% [21,29]. Najbardziej cenne badania epidemiologiczne, populacyjne z 50-letnim okresem obserwacji, prowadzone przez Hausera i wsp. [2] w Rochester (Minnesota, USA), wykazały, że uraz głowy był przyczyną padaczki u 6% ogółu chorych. W 14% dotyczyło to populacji <14 roku życia i aż 30% osobników, którzy rozwinęli padaczkę w wieku 15–35 lat [2].

1) Łagodny UCM.: bez lub z zaburzeniami świadomości lub/i niepamięci wstecznej trwającymi poniżej 30 minut (inaczej wstrząśnienie mózgu). Kości czaszki nieuszkodzone; 2) umiarkowany UCM: zaburzenia świadomości / niepamięć wsteczna trwają od 30 minut do 24 godzin, z możliwym złamaniem kości czaszki; 3) ciężki UCM: zaburzenia świadomości trwają powyżej 24 godzin lub/i z obecnością krwawienia śródczaszkowego, stłuczenia mózgu.

**Tab. I.** Skala Śpiączki Dziecięca (CCS) *Children Coma Scale*

Otwarcie oczu	L. pkt.	Sfera werbalna	L.pkt	Motoryka	L. pkt
Spontaniczna	4	W normie	5	Prawidłowa spontaniczna	6
Reakcja na mowę	3	rozdrażnione	4	Cofa pod wpływem dotyku	5
Reakcja na ból	2	Na ból reaguje płaczem	3	Cofa pod wpływem bólu	4
Brak odpowiedzi	1	Na ból reaguje jękiem	2	Nieprawidłowe zgięcie	3
		Brak odpowiedzi	1	Nieprawidłowy wyprost	2
				Wiotkie napięcie mięśni	1

**Tab. II.** Niemowlęca Skala Twarzy, *Infant Face Scale*

Otwarcie oczu	L. pkt.	Odpowiedź niewerbalna / mimika twarzy	L.pkt	Odpowiedź ruchowa	L.pkt
Spontaniczna	4	Płacz (grymas twarzy z dźwiękiem i/lub łzami) spontaniczny lub jako reakcja na niewielki ból, naprzemiennie z okresami spokojnego czuwania	5	Prawidłowa motoryka spontaniczna	6
Reakcja na mowę lub dotyk	3	Płacz jw. naprzemiennie z okresami snu (bez okresów spokojnego czuwania)	4	Motoryka o prawidłowym wzorcu, ale uboga	5
Reakcja na ból	2	Płacz jako jedyna reakcja na silny ból	3	Niespecyficzna reakcja ruchowa na ból	4
Brak odpowiedzi	1	Grymas twarzy (bez łez i dźwięku) jako jedyna reakcja na silny ból	2	Nieprawidłowa rytmiczna, przypominająca napady (seizure-like activity)	3
		Brak grymasu twarzy w odpowiedzi na ból	1	Wyprostna-spontaniczna lub w reakcji na ból	2
				wiotkie napięcie mięśni	1

Ocena, jak długo utrzymuje się ryzyko rozwoju padaczki pourazowej, była przedmiotem wielu badań. Badania Annengersa i wsp. [1] wykazują, że dla urazów umiarkowanych podwyższone ryzyko utrzymuje się do 10 lat, a dla ciężkich jeszcze powyżej 20 lat od urazu. Appleton i De Mellweek [29] ocenili ryzyko występowania padaczki pourazowej w grupie 12 dzieci w wieku 1,3-15,2 lat objętych leczeniem rehabilitacyjnym po ciężkich urazach [29]. Obserwacja trwała średnio cztery lata. Padaczka wystąpiła w okresie od ośmiu miesięcy do pięciu lat (śr. 2,9 lat) od urazu i dotyczyła 9% chorych.

Porównanie populacji dzieci z przebytymi urazami z populacją osób dorosłych wykazuje, że drgawki wczesne występują do dwóch razy częściej u dzieci niż u dorosłych, którzy doznali podobnego urazu [1,30]. Również częściej w porównaniu z dorosłymi występują u dzieci drgawki natychmiastowe, choć dokładnie częstość ich występowania nie jest znana [15]. Jak wykazują badania porównawcze, padaczka pourazowa u dzieci występuje rzadziej niż u dorosłych z przebytymi ciężkimi urazami czaszkowo-mózgowymi [31]. Ostatnie badania randomizowane wskazują, że dla młodszych dzieci bardziej charakterystyczne są napady wczesne, a dla dorosłych późne [32]. Stwierdzono także, że w porównaniu z dorosłymi napady wczesne u dzieci mają tendencję do występowania w krótszym czasie po urazie [13].

#### PATOMECHANIZM ZMIAN POURAZOWYCH W OUN

Następstwa urazów czaszkowo-mózgowych zależą od rodzaju czynnika uszkodzającego, liczby urazów, lokalizacji uszkodzenia, czasu jaki upłynął od zadziałania urazu oraz mechanizmu uszkodzenia [6-9]. Uraz głowy penetrujący może powodować powstanie blizny glejowej w obrębie kory. Ryzyko wystąpienia padaczki u tych chorych jest duże, i wynosi około 50% [33]. Uraz tępy, powikłany ogniskowym uszkodzeniem mózgu, krwawieniem wewnątrzczaszkowym, związany jest z ryzykiem padaczki wynoszącym około 30%. Uraz, który powstał w mechanizmie akceleracji lub deceleracji (wypadki samochodowe), może prowadzić do rozlanego uszkodzenia aksonów [33].

Uraz pierwotny prowadzi do mechanicznego uszkodzenia poszczególnych elementów mózgu: neuronów, aksonów, gleju, naczyń krwionośnych i uwalniania zawartości wewnątrzkomórkowej do przestrzeni pozakomórkowej [34]. Uraz mózgu wtórny, zainicjowany przez uraz pierwotny, obejmuje sekwencję procesów uszkodzających oraz naprawczych, odbywających się w różnym czasie i na wielu poziomach [34]. Uwzględniając obecne możliwości terapeutyczne w UCM, urazy wtórne można podzielić na dwie postaci [35]. Pierwsza z nich dotyczy zmian, które poddane leczeniu w fazie ostrej dają nadzieję na złagodzenie lub zapobieżenie dalszym uszkodzeniom. Obejmują one stany niedotlenieniowo-niedokrwienne, hipoten-

sję, nadciśnienie śródczaszkowe, kwasicę, koagulopatie, drgawki, powiększające objętość krwiaki śródczaszkowe. Druga postać wtórnego uszkodzenia, będąca poza współczesnymi możliwościami terapeutycznymi, jest złożonym procesem, który rozpoczyna się bezpośrednio po urazie i trwa przez miesiące, a nawet lata, prowadząc do wtórnego, odległego uszkodzenia aksonów i neuronów (*delayed brain injury*). Wczesne zmiany na poziomie molekularnym, zachodzące w ciągu pierwszych sekund–minut po urazie, obejmują zmiany ekspresji genów kodujących, m.in. budowę receptorów, kanałów jonowych, białek transportujących [36,37]. Na poziomie komórkowym, biochemicznym i metabolicznym mechanizm wtórnego uszkodzenia obejmuje zaburzenia perfuzji krwi, ekscytotoksyczność, stres oksydacyjny, zapalenie neurogenne, nekrozę i apoptozę (zaprogramowaną śmierć komórki). Procesy ekscytotoksyczności są wywołane nadmiernym uwalnianiem neurotransmiterów pobudzających, napływem do wnętrza komórki jonów wapnia, powodujących aktywację proteaz, lipaz, endonukleaz i produkcję wolnych rodników [30,34,38,40]. Dochodzi do uszkodzenia mitochondriów, DNA i całych neuronów. Jednym z zjawisk prowadzących do powstania wtórnego uszkodzenia mózgu jest stres oksydacyjny, w którym powstające w nadmiarze wolne rodniki wchodzi w reakcję z białkami, lipidami i DNA, przyczyniając się do uszkodzenia wielu organelli wewnątrzkomórkowych i całych komórek. Dochodzi do modyfikacji czynników wzrostu oraz dalszych zmian ekspresji genów. Zapalenie neurogenne przebiega z generowaniem dużej ilości molekuł prozapalnych (w tym cytokin IL-6, IL-8, IL-10) i toksycznych (wolne rodniki tlenowe). Uszkodzenie bariery krew–mózg powoduje przechodzenie białek do przestrzeni międzykomórkowej, m.in. proteaz, które uczestniczą w procesie uszkodzenia mózgu [41]. Rozwija się obrzęk mózgu, początkowo cytotoksyczny, następnie naczyniowy. Towarzyszy mu wzrost ciśnienia śródczaszkowego z wszystkimi tego następstwami, jak np. wgłobienia. Masywne zaburzenia elektrolitowe, uwalnianie z uszkodzonych komórek neurotransmiterów prowadzą do powstania stopniowo szerzącej się fali depolaryzacji w korze mózgu (*spreading depression*) [34,38]. W przebiegu rozlanego uszkodzenia aksonów i wtórnego zaburzenia transportu białek do ciała komórek może dojść do tworzenia nieprawidłowych agregatów białkowych, charakterystycznych dla chorób zwyrodnieniowych, jak m.in. choroby Alzheimera [9,42]. Patologiczne białka, m.in. amyloid B, białko tau, znajdowano w mózgu ludzkim już w kilka godzin po urazie głowy [42].

W wyniku urazu czaszkowo-mózgowego uszkodzeniu ulegają określone struktury mózgu. W obrębie układu limbicznego szczególną wrażliwością na uraz cechują się glutaminergiczne komórki kiciaste (*mossy cells*), których rola polega na aktywowaniu interneuronów hamujących GABA [43]. Prowadzi to do zmniejszenia procesów hamowania, tym bardziej że same neurony GABA wykazują dużą wrażliwość na uszkodzenie [43–45]. W obrębie uszkodzonej kory zaktywowane komórki glejowe uprzątają uszkodzone neurony, jak również stymulują powstawanie nowych rozgałęzień aksonów, modyfikację dendrytów,

tworzenie nowych synaps, a także proces remielinizacji i angiogenezy [46].

Przedstawiony w dużym uproszczeniu uruchomiony urazem proces neurozwyrodnienia może rozwijać się przez wiele miesięcy i lat. Na jego przebieg mają wpływ czynniki stanowiące o różnicach międzysobniczych, takie jak genotyp chorego, płeć, wiek, typ i ciężkość uszkodzenia, stan metabolizmu mózgu oraz obecność innych schorzeń czy stosowane leczenie, a także czas jaki upłynął od zadziałania urazu [40].

## EPILEPTOGENEZA

Epileptogeneza, zwłaszcza w okresie rozwojowym, jest procesem postępującym, złożonym, wielowarstwowym i nie do końca poznany. Pojęcie to odnosi się do zjawisk leżących u podłoża transformacji zdrowego mózgu w mózg generujący nieprovokowane napady padaczkowe [4]. Proces ten można podzielić na trzy fazy: uraz mózgu, okres latencji oraz pojawienie się spontanicznych, nawracających napadów [21]. W okresie latencji, klinicznie niemym, zachodzi wiele procesów patofizjologicznych, przebiegających równocześnie i/lub w sekwencji. W procesie tym uszkodzone i nieuszkodzone neurony tworzą sieć nowych połączeń, co przy równoczesnej dysfunkcji interneuronów hamujących GABA prowadzi do zaburzeń równowagi pomiędzy procesami hamowania a pobudzenia [30]. W patomechanizmie epileptogenezy podkreślana jest rola ekscytotoksyczności, wywołanej m.in. zaburzeniami struktury/funkcji receptorów glutaminergicznych, prowadzącej do dłuższego otwarcia tych kanałów i zwiększenia napływu jonów wapnia do komórek [30]. U pewnej grupy chorych do nadmiernej stymulacji receptorów glutaminergicznych przyczyniają się powstające u nich autoprzeciwciała, skierowane przeciw receptorom AMPA (GluR1). Ich obecność stwierdzono u dzieci nawet po urazach łagodnych [47].

Ważną rolę w procesie epileptogenezy odgrywa też krew wycieczona w obrębie kory mózgu [48]. Neurony poddane są działaniu hemoglobiny i/lub produktów jej rozpadu (hem, żelazo) przed długi okres (dni, tygodnie) [48]. Jony żelaza, poprzez wpływ na tworzenie wolnych rodników (stres oksydacyjny), uruchamiają kaskadę zdarzeń prowadzących do peroksydacji lipidów, uszkodzenia błon komórkowych i organelli wewnątrzkomórkowych, a także do dysfunkcji białek transportujących glutaminiany ze szczeliny synaptycznej do astrocytów, przyczyniając się w ten sposób do rozwoju ogniska padaczkowego [49].

W patogenezie drgawek pourazowych mówi się również o roli dysfunkcji receptorów adenozyne, która w warunkach fizjologii ma działanie neuroprotektoryjne i przeciwdrgawkowe [21]. Kolejnym mechanizmem uwzględnianym w epileptogenezie jest wywołana urazem mikrodysplazja w obrębie kory mózgu [21,50]. To zjawisko jest prawdopodobnie charakterystyczne wyłącznie dla mózgu znajdującego się w fazie rozwoju. Lombrosso [50] przedstawił przypadek dwojga dzieci, z nieobciążonym wywiadem okołoporodowym, które doznały lekkiego urazu głowy w pierwszym tygodniu życia. U obojga kilka lat po tym incydencie wystąpiły napady padaczkowe lekooporne, o zlokalizowanym początku. Dzieci były leczone skutecz-

nie neurochirurgicznie poprzez resekcję ognisk dysplazji korowej przylegających do blizny oponowej. Możliwość rozwoju ognisk mikrodysplazji po zastosowaniu urazu potwierdziły badania eksperymentalne przeprowadzone u młodych gryzoni [21]. Konsekwencją urazu może być również reorganizacja na poziomie molekularnym (zmiana ekspresji genów), komórkowym lub sieci neuronów, określona mianem plastyczności (funkcjonalnej i/lub strukturalnej). Jeśli dzieje się to w czasie rozwoju układu nerwowego, może dojść do zaburzenia programu rozwoju, prowadzącego w pewnych przypadkach do rozwoju zmian dysplastycznych.

Zbieżna z tym jest jedna z hipotez epileptogenezy, która zakłada, że aby doszło do rozwoju ogniska padaczkowego, co występuje tylko u pewnych osobników, muszą współdziałać co najmniej dwa czynniki (*two-hit hypothesis*) [51,52]. Jednym z nich może być uraz czaszkowo-mózgowy, a drugim czynnikiem, który spowodował zwiększenie wrażliwości na czynnik uszkodzający, mogą być to np. niewielkie wady rozwojowe kory mózgu i/lub predyspozycja genetyczna [51].

Przytoczone obserwacje i stawiane hipotezy wskazują na to, że okres rozwoju cechuje szczególny sposób reagowania napadami padaczkowymi na czynniki uszkodzające. Zjawisko to zależy prawdopodobnie od szczególnych właściwości układu pobudzającego i hamującego niedojrzałego mózgu [21,53,54]. Na przykład układ GABA-ergiczny, który ma działanie hamujące u dorosłych, w okresie rozwoju oun działa pobudzająco [21,53]. Podstawowym neurotransmiterem w niedojrzałym mózgu jest glutaminian o właściwościach pobudzających. Jego duża aktywność we wczesnym okresie rozwoju wynika m.in. z wolniejszego niż u osobników dorosłych usuwania glutaminianu ze szczeliny synaptycznej, co spowodowane jest mniejszą w tym okresie życia ekspresją transportera glutaminianu GLT 1 oraz tym, że receptory glutaminergiczne AMPA i NMDA w stanie fizjologii u dzieci są bardziej przepuszczalne dla jonów wapnia [21]. Ponadto, jak wynika z badań na zwierzętach, uraz czaszkowo-mózgowy, który wystąpił u dziecka, może powodować w wieku dorosłym obniżenie progu drgawkowego i ujawnienie się padaczki [55].

#### DRGAWKI WCZESNE I NATYCHMIASTOWE

Drgawki wczesne występują jako powikłanie urazów czaszkowo-mózgowych w ciągu pierwszego tygodnia od wypadku. Chociaż na ogół nie stanowią bezpośredniego zagrożenia życia, to powodują niedotlenienie mózgu i nadmierne uwalnianie się neurotransmiterów, zwiększają metabolizm tkanki mózgowej oraz ciśnienie śródczaszkowe, prowadząc w ten sposób do wtórnego uszkodzenia mózgu [24]. Jak stwierdzono, napady wczesne mają związek z ciężkością urazu, a istotnymi czynnikami ryzyka ich wystąpienia są ciężkie urazy, rozlany obrzęk mózgu czy ostry krwiatek podtwardówkowy [20,24,26]. Mogą jednak wystąpić również po urazach łagodnych i umiarkowanych [24]. W badaniach Jannet [56] i Annengers i wsp. [10] drgawki wczesne występowały trzy razy częściej u dzieci z ciężkimi urazami w porównaniu z chorymi z urazami lekkimi i umiarkowanymi. Jeszcze większe różnice podają Chiaretti i wsp. [24], którzy

w grupie obejmującej 125 dzieci napady wczesne obserwowali 10-krotnie częściej u chorych z ciężkimi urazami niż z lekkimi. Częściej także występowały one u dzieci młodszych, bowiem 60% dzieci z drgawkami wczesnymi miało poniżej trzech lat [24]. Do depolaryzacji neuronów i w konsekwencji do drgawek prowadzą opisane wyżej zaburzenia dotyczące neurotransmiterów, kanałów jonowych, zapalenia neurogenne, zaburzeń metabolicznych, itp. [9,30,46,57]. Obniżenie progu drgawkowego, jak wynika z badań eksperymentalnych, może być wynikiem zlokalizowanego ucisku kory mózgu, przedłużonego w czasie [58]. Ten mechanizm może leżeć u podłoża występowania napadów wczesnych u chorych z krwiami wewnątrzczaszkowymi pourazowymi, a także obrzękiem mózgu.

Drgawki natychmiastowe, w odróżnieniu od napadów wczesnych, wydają się niezwiązane z ciężkością urazu. Jakie zjawiska odpowiadają za ich występowanie, dotychczas nie wiadomo. Ich znaczenie kliniczne nie jest pewne [13].

#### CZYNNIKI RYZYKA WYSTĄPIENIA PADACZKI

Ryzyko wystąpienia padaczki wzrasta wraz z ciężkością urazu, długością obserwacji i jest odwrotnie proporcjonalne do wieku dziecka [11,23,24,29]. Wzrasta ono u chorych z uszkodzeniem opony twardej, stłuczeniem kory mózgu, krwakiem podtwardówkowym, wgnieceniem kości wymagającym operacji [11,21,49]. Utrzymywanie się zaburzeń świadomości przez pierwsze cztery tygodnie po urazie także znamienne zwiększa ryzyko wystąpienia padaczki [59].

W badaniach duńskich obejmujących populację osób urodzonych między latami 1977 a 1992, stwierdzono, że ryzyko padaczki po lekkich i ciężkich UCM było najwyższe w pierwszych latach po urazie, ale pozostawało nadal podwyższone przez ponad 10 lat po przebyciu urazu [8]. To ryzyko dotyczyło wszystkich grup wiekowych, ale zwiększało się wraz z wiekiem chorego. Najwyższe ryzyko dotyczyło osób, które miały powyżej 15 lat w momencie urazu [8].

Ryzyko wystąpienia padaczki wzrasta wraz z długością obserwacji chorego [1,13,21]. Po trzech latach od wypadku, jak wynika z badań randomizowanych Fergusona i wsp. [60] obejmujących młodzież i dorosłych hospitalizowanych z powodu urazu, ryzyko kumulacyjne rozwoju padaczki wyniosło 4,4% po lekkim, 7,6% po umiarkowanym i 13,6% po ciężkim urazie. Z cytowanych już badań populacyjnych Hausera i wsp. [2] wynika, że pięć lat po urazie to ryzyko wynosiło 0,7% dla urazów lekkich, 1,2% dla urazów umiarkowanych i 10% dla urazów ciężkich. Natomiast po 30 latach od urazu ryzyko wyniosło odpowiednio 2,1%, 4,2% i 16,7%. Inaczej mówiąc, uwzględniając ciężkość urazu stwierdzono, że ryzyko wystąpienia padaczki po lekkich urazach głowy jest 1,5 razy większe niż w populacji ogólnej (ale tej różnicy nie stwierdza się już po 5 latach); 2,9 razy po umiarkowanych, a 17,2 razy po ciężkich [1,20,61]. Po ciężkim UCM ryzyko rozwoju padaczki może sięgać 40–50% populacji chorych [61]. W przypadku wywiadu rodzinnego obciążonego padaczką, ryzyko wystąpienia padaczki pourazowej zwiększa się nawet kilkakrotnie [1,8,26,62].

Padaczka występuje znamienne częściej u chorych z drgawkami wczesnymi w porównaniu z osobami, u których takie napady nie wystąpiły [1,13,15,20,65]. Jednakże badania Annengersa i wsp. [10], przeprowadzone na grupie obejmującej ponad 4500 osób z urazami czaszkowo-mózgowymi, wykazały, że wczesne drgawki nie są niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju padaczki. Są one raczej markerem ciężkości urazu mózgu prowadzącego do padaczki [32]. Drgawki natychmiastowe nie wiążą się ze zwiększonym ryzykiem padaczki, co potwierdzono badaniami randomizowanymi [32]. Odmienne zdania był Kollevold (1979), stwierdzając w swoich badaniach, że zarówno napady wczesne jak i natychmiastowe zwiększają ryzyko padaczki [cyt za 13].

### OBRAZ PADACZKI POURAZOWEJ

Jest on bardzo różny, dotyczy to zarówno okresu latencji wystąpienia pierwszych napadów, jak i przebiegu [6]. Pierwsze napady mogą ujawniać się w okresie od 8 dnia do 20–30 lat po urazie [15]. Ten ostatni wariant jest jednak rzadki. W około 80% przypadków napady pojawiają się w ciągu pierwszego roku, a u 90% w ciągu dwu lat od urazu [15,20,49,63]. W badaniach Pangi i Zenga [15] u 15% chorych pierwsze napady wystąpiły po ponad 5 latach od urazu, a tylko u 5% ujawniły się po ponad 10 latach.

W padaczce pourazowej napady mają charakter ogniskowy z/bez wtórnego uogólnienia, mogą też być uogólnione [29,33]. Ich manifestacja kliniczna zależy od lokalizacji ogniska padaczkorodnego i wieku dziecka. Dotychczas nie opisywano w padaczce pourazowej napadów nieświadomości [6]. Szacuje się, że napady uogólnione i wtórnie uogólnione stanowią po 30–40%, częściowe proste i częściowe złożone po 10–20% ogółu napadów [33,41,63]. Padaczka skroniowa z płata przyśrodkowego nie stanowi częściej postaci zespołu padaczkowego u chorych z padaczką pourazową. Jak stwierdzono, raczej dotyczy przypadków padaczki po urazie u dzieci poniżej 5 roku życia, co wiązane jest z większą wrażliwością hipokampa na uraz w tej grupie wiekowej [61,64].

Częstość występowania napadów jest różna. U dzieci młodszych istnieje zwiększona skłonność do występowania stanów padaczkowych [13]. W badaniu Jennett [56] stany padaczkowe w grupie dzieci poniżej 5 roku życia występowały dwukrotnie częściej niż u dzieci powyżej 5 roku życia.

Wydaje się, że nie ma zależności pomiędzy latencją pierwszego napadu a przebiegiem padaczki lekoopornej [13]. Niemniej chorzy z częstymi napadami występującymi w pierwszym roku od urazu mają tendencję do częstych napadów i mniejszą szansę na remisję. [13]. Po pierwszym napadzie późnym ryzyko powtórzenia się napadów jest wysokie i wynosi 65–90% [31]. U większości chorych drugi napad późny wystąpił w ciągu dwu lat od pierwszego napadu [13]. W prezentowanej przez Skandsena [59] grupie 146 chorych w wieku 1–88 lat z ciężkim urazem głowy, spośród których padaczka wystąpiła u 23%, pierwsze napady ujawniły się średnio po 8 miesiącach (3–38 mies.), a u większości (83%) pierwsze napady ujawniły się w ciągu 24 miesięcy od urazu.

W badaniach retrospektywnych autorów francuskich, obejmujących grupę 384 niemowląt, u których rozpoznano zespół dziecka potrząsanego/ maltretowanego (*shaken baby syndrome*), drgawki wczesne wystąpiły u 296 (73%) [19]. Miały one różną morfologię. Dominującym typem były napady częściowe kloniczne o zmiennej lokalizacji co do strony ciała, napady miokloniczne w obrębie brwi, języka, przepony oraz napady toniczne. U ponad połowy chorych napady miały charakter polimorficzny. U 25% grupy w zapisie EEG stwierdzono obecność elektrycznego stanu padaczkowego, który trwał od 4 godzin nawet do 10 dni. Tylko u 11% dzieci zapis EEG był prawidłowy. Kilka procent dzieci zmarło z powodu lekoopornego stanu padaczkowego. Rokowanie u chorych z wczesnymi napadami było znamienne gorsze w porównaniu z dziećmi bez drgawek [19]. U wszystkich dzieci z drgawkami wczesnymi włączono leki przeciwpadaczkowe. Pomimo to 20% z nich rozwinęło późne napady, co wystąpiło pomiędzy 15 dniem a 7 miesiącem od urazu. Semilogia napadów późnych różniła się od napadów wczesnych. Najczęściej były to napady zgięciowe, rzadziej ogniskowe lub polimorficzne.

Przebieg padaczki pourazowej może być łagodny, ale u co najmniej 30–60% chorych padaczka okazuje się lekooporna [15,29]. Jej obraz kliniczny może ulegać ewolucji w czasie. Jest to m.in. wynik procesu określanego mianem epileptogenezy wtórnej, tj. procesu neurozwyrodnieniowego zależnego od stałej aktywności padaczkowej, zwłaszcza w przypadku padaczki lekoopornej [65]. Ujawnienie się napadów po UCM wiąże się ze znamienne gorszym funkcjonowaniem poznawczym [15,21].

### BADANIA DODATKOWE I BIOMARKERY PROCESU EPILEPTOGENEZY

Fakt istnienia okresu latencji w procesie epileptogenezy podnosi wiele ważnych aspektów dla diagnostyki i leczenia chorych z UCM. Trwają poszukiwania markerów biologicznych, dzięki którym możliwe by było określenie ryzyka wystąpienia padaczki pourazowej, a także czasu jej ujawnienia się. Od dawna uwaga badaczy skupiała się na diagnostyce elektroencefalograficznej (EEG), która jest najbardziej bezpośrednią metodą oceny zmian toczących się w obrębie sieci neuronalnych. Badania EEG prowadzone w populacji osób z urazem czaszkowo-mózgowym miały na celu identyfikację takich cech czynności bioelektrycznej mózgu, które poprzedzają wystąpienie padaczki (biomarkery) [4]. Badania te, choć okazały się bardzo pomocne w określeniu lokalizacji ognisk padaczkowych osób z padaczką pourazową, według niektórych badaczy nie są przydatne w przewidywaniu jej rozwoju [56,61]. Odmienne wyniki uzyskali autorzy prospektywnego badania włosko-polskiego, obejmującego grupę 137 chorych dorosłych i młodzieży, mającego na celu określenie czynników ryzyka padaczki pourazowej [22]. W ciągu pierwszego roku po urazie padaczka ujawniła się u 18 pacjentów, tj. u 13%. U tych chorych znamienne częściej w zapisie EEG wykonanym po miesiącu od urazu stwierdzano obecność zmian ogniskowych, co w opinii badaczy można potraktować jako marker epileptogenezy.

Zastosowanie wczesnego monitorowania EEG zalecane jest szczególnie w celu identyfikacji klinicznie subtelnym

napadów padaczkowych u osób po urazach czaszkowo-mózgowych, niezależnie od ich wieku. W badaniach Vespa i wsp. [66], przy zastosowaniu ciągłego monitorowania EEG u chorych dorosłych po ciężkich urazach głowy, u 22% potwierdzono obecność wczesnych napadów padaczkowych, z których większość były to napady bezdrgawkowe, mało charakterystyczne klinicznie [66]. Szacuje się, że zmiany napadowe w zapisie EEG występują ponad dwa razy częściej niż napady kliniczne, zwłaszcza u chorych z penetrującymi urazami głowy [20].

Jak już wspomniano, istotnym czynnikiem ryzyka wystąpienia wczesnych napadów i rozwoju padaczki jest obecność krwawienia w obrębie tkanki nerwowej mózgu czy tworzenie się blizny glejowej [20]. Dane te wskazują na przydatność badań neuroobrazowych w ocenie ciężkości urazu i pośrednio w ocenie ryzyka rozwoju padaczki pourazowej [22,61]. Stopień uszkodzenia aksonów w istocie białej może być oceniony przy użyciu badań dyfuzyjnych (DTI, *diffusion tensor imaging*) [20,25]. Badania te wykorzystywane są w praktyce klinicznej do oceny ciężkości urazu, zasięgu i rozmieszczenia zmian strukturalnych oraz ryzyka wystąpienia padaczki.

Goryunova i wsp. [47] stwierdzili u dzieci, po łagodnych urazach głowy, obecność w surowicy przeciwciał przeciw receptorom glutaminergicznym AMPA (GluR1). Po upływie sześciu miesięcy od urazu poziom GluR1 w surowicy nadal był podwyższony w porównaniu z grupą kontrolną, co wskazywało na stałą stymulację tych receptorów. Autorzy sugerują, że badanie miana GluR1 mogłoby służyć ocenie stopnia ciężkości urazu, a także identyfikacji osób z grupy ryzyka rozwoju padaczki.

## RÓŻNICOWANIE

O ile związek przyczynowy pomiędzy umiarkowanym i ciężkim urazem a padaczką jest dobrze udokumentowany, o tyle pojawienie się napadów po urazie łagodnym może budzić wątpliwości diagnostyczne. Analizując problem występowania napadów padaczkowych po bardzo łagodnych urazach głowy, autorzy japońscy proponowali podział padaczki na dwie kategorie: „padaczkę pourazową” (*post-traumatic epilepsy*) w sytuacji stwierdzenia zmian w MR w następstwie urazu oraz „padaczkę związaną z urazem” (*trauma associated epilepsy*) dla opisu sytuacji, w których napady pojawiają się po urazie głowy, ale dotyczą osób bez wyraźnych zmian w obrazie MR. W tej drugiej podgrupie mogą znaleźć się przypadki chorych, u których uraz może spowodować indukcję napadów z dotychczas „niemego” ogniska dysplazji korowej, stwardnienia hipokampa lub innych zmian organicznych [51,52]. Clear and Chadwick [67] przedstawiają przypadek chorego, u którego po lekkim urazie głowy (odbicie piłki głową) wystąpiły dwa napady toniczno-kloniczne. Badania neuroobrazowe ujawniły zmiany organiczne w okolicy czołowo-ciemieniowej, prawdopodobnie o charakterze torbieli pajęczynówki. Komentując ten przypadek, Wolf [68] przypomina opisy chorych z lat 70. ub. wieku, u których rozpoznano po przebyciu lekkiego urazu głowy padaczkę pourazową, natomiast rzeczywistą przyczyną napadów były guzy mózgu. Autor wiąże nieobecność tego typu doniesień w piśmiennictwie od lat 80.

z powszechnym wprowadzeniem do diagnostyki urazów badań neuroobrazowych, które umożliwiają postawienie właściwego rozpoznania w krótkim czasie [68].

Postęp w zakresie badań molekularnych wskazał, że zaburzenia ze strony układu nerwowego, w tym napady padaczkowe, mogą wystąpić po łagodnym urazie głowy na przykład u chorego z obecnością mutacji w genach kodujących neuronalne kanały jonowe, np. kanały wapniowe [69]. W diagnostyce różnicowej padaczki pourazowej należy także uwzględnić sytuację, w której to właśnie napad padaczkowy był przyczyną urazu głowy, zwłaszcza jeśli nie było świadków zdarzenia [8]. Napady padaczkowe pourazowe wymagają także różnicowania z zaburzeniami napadowymi niepadaczkowymi, które mogą ujawnić się po urazie, takimi jak omdlenia, napady afektywnego bezdechu, epizody napadowej wzmożonej aktywności układu współczulnego, występujące zwłaszcza po ciężkich urazach czaszkowo-mózgowych, czy zaburzenia napadowe psychogenne [70,71]. McCrory i Berkovic [72] przedstawili interesujące wyniki analizy nagrań wideo incydentów pourazowych u piłkarzy. Bezpośrednio po urazie głowy z następowym wstrząśnieniem mózgu u osób tych obserwowano epizody napadowe o morfologii ruchów tonicznych, klonicznych lub rotacyjnych. Przeprowadzona analiza podważyła padaczkowy charakter tych zaburzeń, klasyfikując je raczej jako wyraz pourazowej dysfunkcji pnia mózgu (przemijający czynnościowy stan odmóżdżenia).

## LECZENIE NAPADÓW PADACZKOWYCH POURAZOWYCH

W podejściu terapeutycznym u chorych po urazach czaszkowo-mózgowych należy uwzględnić trzy zagadnienia, tj. zapobieganie i leczenie drgawek wczesnych, profilaktykę rozwoju padaczki, czyli terapię modyfikującą proces epileptogenezy, oraz leczenie napadów późnych (padaczki pourazowej).

Jak już podano, napady padaczkowe występujące w ostrym okresie pourazowym mogą przyczynić się do wtórnego uszkodzenia mózgu [20]. W oparciu o te przesłanki rekomendowano w przeszłości leczenie zapobiegające wczesnym napadom, wprowadzone jak najszybciej, aby zapobiec dodatkowym uszkodzeniom [20,24,35]. Zalecenia te odnoszono przede wszystkim do grup podwyższonego ryzyka występowania drgawek wczesnych, czyli do chorych z urazami ciężkimi. Jednak prowadzone dotychczas badania kliniczne nie potwierdziły hipotezy, że zapobieganie drgawkom wczesnym poprawia rokowanie u chorych z urazami czaszkowo-mózgowymi [35,73]. Obecnie tego typu działanie profilaktyczne nie jest powszechnie zalecane [22,24]. Jako przykład może służyć praca autorów włoskich, która miała na celu zbadanie wpływu wczesnego postępowania terapeutycznego na rokowanie u dzieci z ciężkimi urazami głowy [24]. Spośród 40 chorych przyjętych do oddziału intensywnej terapii profilaktykę przeciwdrgawkową wdrożono tylko u jednego dziecka.

W przypadku wystąpienia drgawek wczesnych zaleca się włączenie leczenia przeciwpadaczkowego, preferowana jest wówczas dożylna droga podawania leków (walproinian, fenytoina, lewetyracetam, benzodiazepiny) [20,74]. Po tygodniu leki powinny być odstawione. Dotychczas

najczęściej stosowane były fenytoina, karbamazepina, fenobarbital, choć wydaje się, że można stosować też inne leki przeciwpadaczkowe, wybrane zgodnie z przyjętymi zasadami [22,24,32].

Pomimo dostępnych danych eksperymentalnych, z których wynika, że leki przeciwpadaczkowe, takie jak fenytoina, karbamazepina, walproinian, zastosowane w profilaktyce drgawek wczesnych mają pewne działanie neuroprotektoryjne, nie ma dowodów, że zapobieganie wczesnym napadom wpływa na zmniejszenie śmiertelności i powikłań neurologicznych, w tym rozwoju padaczki pourazowej [20,31,35,45,63,73]. Wśród przyczyn tego zjawiska rozważane jest m.in. stosowanie niewystarczających dawek leków, niewłaściwy (zbyt późny) czas rozpoczęcia leczenia i długość jego trwania [14]. W większości publikowanych badań leczenie rozpoczynano wiele godzin po urazie, być może tracąc w ten sposób szansę na zadziałanie w obrębie tzw. okna terapeutycznego [14,31]. W badaniach eksperymentalnych leki są podawane tuż przed urazem lub w ciągu pierwszych 30 minut [34].

Ze względu na fakt, że konwencjonalne leki p/padaczkowe nie zapobiegają rozwojowi padaczki, wysiłki badaczy skierowane zostały na rozwijanie nowych strategii terapeutycznych, które działałyby na określone etapy procesu epileptogenezy [4]. Proces epileptogenezy jest rozciągnięty w czasie, co stwarza możliwość zastosowania działań neuroprotektoryjnych [62]. Jak wiadomo, padaczka pourazowa ujawnia się jedynie u pewnej podgrupy osób z UCM, najczęściej w ciągu kilku miesięcy lub lat po urazie czaszkowo-mózgowym. Identyfikacja tych chorych pozwoliłaby na zastosowanie u nich leczenia modyfikującego epileptogenezę. Jednakże postęp w opracowaniu takich preparatów jest spowolniony z powodu m.in. braku odpowiednich markerów epileptogenezy [61]. Podejmowane są, z różnym powodzeniem, próby zastosowania leków blokujących receptory glutaminergiczne, kanały wapniowe, inhibitory procesu zapalnego, a także transplantacja komórek macierzystych, terapia genowa [4,7].

Jedną z prób modyfikacji epileptogenezy, w którym m.in. dochodzi do zaburzeń równowagi między procesami pobudzenia i hamowania, są badania Grabera i Prince [75]. Badacze ci, wykorzystując model zwierzęcy, zastosowali selektywny bloker kanału sodowego (TTX), który hamuje tworzenie nowych rozgałęzień aksonów i powstawanie nieprawidłowych sieci neuralnych. Substancja ta, podana bezpośrednio po urazie i przez kolejne trzy dni, blokowała nadmierną pobudliwość neuronów. Ocenia się, że u ludzi „okno terapeutyczne” może być skrócone do kilku minut lub godzin [14,75].

Słabą stroną wielu badań nad zjawiskiem epileptogenezy jest skupienie uwagi na pojedynczym mechanizmie tego niezwykle przecieży złożonego, wieloaspektowego procesu [76]. Mało jest zatem prawdopodobne, żeby preparat mający jeden czy nawet kilka punktów uchwytu, jak np. leki przeciwpadaczkowe, w znaczący sposób mógł wpłynąć na cały proces [34]. Dlatego ze względu na złożony typ wtórnych uszkodzeń mózgu podejmowane są próby stosowania preparatów posiadających wiele punktów uchwytu, wpływających hamująco na procesy destrukcji, a stymulująco

na procesy naprawcze. Są to substancje o działaniach antyoksydacyjnych, hamujące peroksydację lipidów i immunomodulujące, hamujące proces zapalenia neurogenego i proces apoptozy, stymulujące neurogenezę, synaptogenezę, rewaskularyzację, modulujące poziom neurotransmiterów (zwłaszcza powodujące zmniejszenie ekscytotoksyczności) oraz zmniejszające obrzęk mózgu itp. [7,34,41,77]. Do takich preparatów należą m.in. statyny, progesteron, erytropoetyna, minocydina (antybiotyk), antagoniści kinin, cyklosporyny, preparaty magnezu, hormon uwalniający tyreotropinę (TRH) [7,34,78].

Nowe metody terapeutyczne mają uwzględniać także dysfunkcję gleju, która odgrywa istotną rolę w patogenezie wtórnych uszkodzeń mózgu i procesie epileptogenezy [14,79]. Dopiero od niedawna uwaga badaczy została skierowana na glej, szczególnie na astrocyty, które w warunkach fizjologii uczestniczą w integracji i modulacji aktywności neuronów oraz transmisji synaptycznej poprzez utrzymywanie homeostazy wodnej i elektrolitowej, regulację poziomu neurotransmiterów, tworzenia synaps, modulację odpowiedzi immunologicznej oraz wydzielanie czynników troficznych.

W przeszłości u chorych bezpośrednio po ciężkim urazie głowy stosowano glikokortykoidy [80]. Uzasadnieniem dla takiej terapii było założenie, że mogą one zmniejszyć obrzęk mózgu. W badaniach prowadzonych przez Watsona i wsp. [80] oceniono związek między podaniem glikokortykoidów a występowaniem napadów padaczkowych w grupie 440 chorych z ciężkim UCM. Chorzy, u których lek ten zastosowano (od pierwszej doby po urazie), znamienne częściej rozwinęli padaczkę niż chorzy nieleczeni. Częściej też występowały u nich drgawki wczesne. W oparciu o te badania i inne obserwacje stwierdzono, że steroidy nie działają korzystnie u chorych z umiarkowanym oraz ciężkim urazem i obecnie nie zaleca się ich w terapii UCM [81].

Zastosowanie przewlekłego leczenia przeciwpadaczkowego powinno być rozważone dopiero po postawieniu rozpoznania padaczki pourazowej [4]. Terapia ta powinna być prowadzona tak jak w padaczkach o innej etiologii, według ogólnie obowiązujących zasad, tj. w oparciu o dane kliniczne i EEG, po określeniu typu zespołu padaczkowego [45,82]. Brak jest jeszcze badań, które oceniałyby skuteczność poszczególnych leków przeciwpadaczkowych w padaczce pourazowej. Haltner i wsp. [83] oceniali ryzyko wystąpienia drugiego napadu padaczkowego późnego w grupie 65 osób z umiarkowanym lub ciężkim urazem. W grupie chorych, którzy otrzymali leki przeciwpadaczkowe po pierwszym napadzie, ryzyko to było znamienne mniejsze. Dlatego autorzy ci zalecają wprowadzenie leczenia po ujawnieniu się pierwszego napadu późnego. W cytowanym wcześniej badaniu Angeleri i wsp. [22] rozpoczynali leczenie po wystąpieniu drugiego napadu późnego, a zatem po postawieniu rozpoznania padaczki, zgodnie z ówczesną jej definicją [84].

U chorych, u których stwierdza się ogniskowe uszkodzenie mózgu i tworzenie blizny oponowo-mózgowej, należy rozważyć leczenie operacyjne, które może zapobiec ujawnieniu się padaczki [15]. U chorych z padaczką poura-



zową lekooporną, zwłaszcza jeżeli stwierdza się pojedyncze ognisko uszkodzenia, też powinno się uwzględnić leczenie neurochirurgiczne.

## PODSUMOWANIE

Padaczka jest częstym powikłaniem pourazowego uszkodzenia mózgu, zwłaszcza dotyczy to urazów ciężkich. W roku 1993 Komisja Epidemiologii i Rokowania Międzynarodowej Ligi Przeciwpadaczkowej podała kryteria rozpoznawania padaczki pourazowej [85]. Zgodnie z nimi padaczkę tę możemy rozpoznać, jeżeli napady padaczkowe występują powyżej siódmego dnia od urazu u chorych po przebyciu otwartego urazu głowy (także po operacjach neurochirurgicznych); po urazie głowy zamkniętym powikłanym obecnością krwawienia, krwiaka śródczaszkowego i/lub z obecnością ogniskowego deficytu neurologicznego; u chorych z kompresyjnym złamaniem kości czaszki, a także w przypadkach, gdy utrata świadomości lub niepamięć pourazowa trwała powyżej 30 minut. Z definicji tej wynika, że przebycie lekkiego urazu głowy nie uzasadnia postawienia rozpoznania padaczki pourazowej [86].

Reasumując, należy stwierdzić, że największe ryzyko ujawnienia się napadów istnieje w pierwszych dwóch latach po urazie. Obecność ich może niekorzystnie wpływać na dalszy rozwój dzieci, zwłaszcza funkcjonowanie poznawcze. Patomechanizm zaburzeń prowadzących do rozwoju padaczki nie jest w pełni poznany. Pomimo postępu wiedzy nadal nie potrafimy odpowiedzieć na większość pytań dotyczących procesu epileptogenezy, na przykład czy padaczka jest wynikiem prawidłowych, czy też zaburzonych procesów naprawczych. Nie dysponujemy też w praktyce klinicznej skutecznym postępowaniem zapobiegającym rozwojowi padaczki pourazowej. Prowadzone są zatem działania profilaktyczne zmierzające do zmniejszenia częstości urazów czaszkowo-mózgowych przez wprowadzenie odpowiednich programów edukacyjnych, stosowanie pasów i fotelików samochodowych, kasków itp.

## PIŚMIENNICTWO

- [1] Annegers J.F., Hauser W.A., Coan S.P. et al.: A population-based study of seizures after traumatic brain injuries. *N Engl J Med* 1998; 338: 20-24.
- [2] Hauser W.A., Pavone A.: Posttraumatic epilepsy. Introduction. *Epilepsia* 2003;44: 1.
- [3] Semah F., Picot M.C., Adam C. et al.: Is the underlining cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology* 1008; 51: 1256-1262.
- [4] Jensen E.J.: Posttraumatic epilepsy: Treatable epileptogenesis. *Epilepsia* 2009; 50: 1-3.
- [5] Bruns J., Hauser W.A.: The Epidemiology of Traumatic Brain Injury: A Review. *Epilepsia* 2003; 44:2-10.
- [6] Rinaldi A., Conti L.: Posttraumatic epilepsy. *Neurol Sci* 2003; 24: 229-230.
- [7] Pitkanen A., Immonen R., Grohn O.H.J., et al.: From traumatic brain injury to posttraumatic epilepsy: what animal models tell us about the process and treatment options. *Epilepsia* 2009; 50: 21-29.
- [8] Christensen J., Pedersen M.G., Pedersen C.B. et al.: Long-term risk of epilepsy after traumatic brain injury in children and young adults: a population-based cohort study. *Lancet* 2009; 373: 1105-1110.
- [9] Dash P.K., Zhao J., Hergenroeder G. et al.: Biomarkers for the Diagnosis, Prognosis, and Evaluation of Treatment Efficacy for Traumatic Brain Injury. *Neurotherapeutics* 2010; 100-114.
- [10] Annegers J.F., Grabow J.D., Groover R.V. et al.: Seizures after head trauma: a population study. *Neurology* 1980; 30: 683-689.
- [11] Hahn Y.S., Fuchs S., Flannery K. et al.: Factors influencing posttraumatic seizures in children. *Neurosurgery* 1988; 22: 864-867.
- [12] Durham S.R., Glancy R.R., Leuthardt E. et al.: CHOP Infant Coma Scale ("Infant Face Scale"): A Novel Coma Scale for Children less than Two Years of Age. *J Trauma* 2000; 17: 729-737.
- [13] Frey L.C.: Epidemiology of Posttraumatic Epilepsy: A Critical Review. *Epilepsia* 2003; 44: 11-17.
- [14] D'Ambrosio R., Perucca E.: Epilepsy after head injury. *Curr Opin Neurol* 2004; 17: 731-735.
- [15] Pagni C.A., Zenga F.: Posttraumatic epilepsy with special emphasis on prophylaxis and prevention. *Acta Neurochir* 2005; 93: 27-34.
- [16] Durkin M.S., Olsen S., Barlow B., et al.: The epidemiology of urban pediatric neurological trauma; evaluation of, and implication for, injury prevention program. *Neurosurgery* 1998; 42: 300-310.
- [17] Mazur J.: Wypadki, urazy i zatrucia u dzieci i młodzieży w Polsce. [w]: *Zdrowie naszych dzieci*. Mazur J, Szymborski J.[red] Instytut Matki i Dziecka, Warszawa 2001.
- [18] Marszał E., Emich-Widera E., Szczygieł A. et al.: Urazy głowy u dzieci w wieku przedszkolnym i szkolnym-ich przyczyny, diagnostyka i uwarunkowania społeczne. *Neurol Dziec* 2004; 13: 37-41.
- [19] Bourgeois M., Di Rocco F., Garnett M. et al.: Epilepsy associated with shaken baby syndrome. *Childs Nerv Syst* 2008; 24: 169-172.
- [20] Agrawal A., Timothy J., Pandit L. et al.: Post-traumatic epilepsy: An overview. *Ci Neurol Neurosurg* 2006; 108: 433-439.
- [21] Statler K.D.: Pediatric Posttraumatic Seizures: Epidemiology, Putative Mechanisms of Epileptogenesis and Promising Investigational Progress. *Dev Neurosci* 2006; 28: 354-363.
- [22] Angeleri F., Majkowski J., Cacchib G. et al.: Posttraumatic Epilepsy Risk Factors: One-Year Prospective Study After Head Injury. *Epilepsia* 1999; 4: 1222-1230.
- [23] Ratan S.K., Kulshreshtha R., Pandey R.M.: Predictors of posttraumatic convulsions in head injured children. *Pediatr neurosurg* 1999; 30: 127-131.
- [24] Chiaretti A., De Benedictis R., Della Corte F. et al.: The impact of initial management on the outcome of children with severe head injury. *Child's Nerv Syst* 2000; 16: 862-866.
- [25] Gupta R.K., Saksena S., Agarwal A. et al.: Diffusion Tensor Imaging in Late Posttraumatic Epilepsy. *Epilepsia* 2005; 46: 1465-1471.
- [26] Freedman S.B., Powell E.C.: Pediatric Seizures and Their Management in the Emergency Department. *Clin Ped Emerg Med* 2003; 4: 195-206.
- [27] D'Ambrosio R., Perucca E.: Epilepsy after head injury. *Curr Opin Neurol* 2004; 17: 731-735.
- [28] Lowenstein D.H.: Epilepsy after head injury: An Overview. *Epilepsia* 2009; 50: 4-9.

- [29] Appleton R.E., Demellweek C.: Post-traumatic epilepsy in children requiring inpatient rehabilitation following head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 669-672.
- [30] Aroniadou-Anderjaska W., Fritsch B., Qashu F. et al.: Pathology and pathophysiology of the amygdale in epileptogenesis and epilepsy. *Epi Research* 2008; 78: 102-116.
- [31] Benardo L.S.: Prevention of Epilepsy After Head Trauma: Do We Need New Drugs or a New Approach? *Epilepsia* 2003; 44: 27-33.
- [32] Olson S.: Review of the role of anticonvulsant prophylaxis following brain injury. *J Clin Neurosc* 2004; 11: 1-3.
- [33] Diaz-Arrastia R., Agostini M.A., Madden C.J. et al.: Posttraumatic epilepsy: The endophenotypes of a human model of epileptogenesis. *Epilepsia* 2009; 50: 14-20.
- [34] Vink R, Nimmo A.J.: Multifunctional Drugs for Head Injury. *Neurotherapeutics* 2009; 6: 28-42.
- [35] Bayir H., Kochanek P.K., Clark R.S.B.: Traumatic brain injury in infants and children Mechanisms of secondary damage and treatment in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 2003; 19: 529-549.
- [36] Jensen E.J.: Posttraumatic epilepsy: Treatable epileptogenesis. *Epilepsia* 2009; 50:1-3.
- [37] Kharatishvilia I., Pitkanen A.: Posttraumatic epilepsy. *Current Opinion in Neurology* 2010; 23: 183-188.
- [38] Platt S.R.: The role of glutamate in central nervous system health and disease- A review. *The Vet Journal* 2007; 173: 278-286.
- [39] Wada S., Yone K., Ishidou Y. et al.: Apoptosis after spine cord injury in rats and preventative effect of NMDA receptor antagonists. *J Neurosurg* 1999; 91: 98-104.
- [40] Pitkanen A., Longhi L., Marklund N. et al.: Neurodegeneration and neuroprotective strategies after traumatic brain injury. *Drug Discovery Today*. 2005; 4: 410-418.
- [41] Gringrich M.B., Traynelis S.F.: Serine protease and brain damage-is there a link?. *TINS* 2000; 23: 399-406.
- [42] Uryu K., Chen X-H., Martinez D. et al.: Multiple proteins implicated in neurodegenerative diseases accumulate in axon after brain trauma in humans. *Experimental Neurol* 2007; 208: 185-192.
- [43] Ratzliff A., Santhakumar V., Howard A. et al.: Mossy cell in epilepsy: rigor mortis or vigor mortis? *Trends in Neurosc* 2002; 25: 140-142.
- [44] Santhakumar V., Soltesz I.: Plasticity of interneuronal species diversity and parameter variance in neurological diseases. *Trends in Neurosc* 2004; 27: 504-510.
- [45] Temkin N.R.: Preventing and treating posttraumatic seizures: The human experience. *Epilepsia* 2009; 50: 10-13.
- [46] Timofeev I., Bazhenov M., Avramescu S. et al.: Posttraumatic Epilepsy: The Roles of Synaptic Plasticity. *Neuroscientist* 2010; 16: 19-27.
- [47] Goryunova A.V., Bazarnaya N.A., Sorokina E.G. et al.: Glutamate Receptor Autoantibody Concentrations in Children with Chronic Post-Traumatic Headache. *Neurosc Beh Physiol* 2007; 37: 761-764.
- [48] Yip S., Sastry B.R.: Effects of hemoglobin and its breakdown products on synaptic transmission in rat hippocampal CA1 neurons. *Brain Res* 2000; 864: 1-12.
- [49] Willmore L.J., Ueda Y.: Posttraumatic Epilepsy: Hemorrhage, Free Radicals and the Molecular Regulation of Glutamate. *Neurochem Res* 2009; 34: 688-697.
- [50] Lombrosso C.T.: Can early postnatal closed head injury induce cortical dysplasia? *Epilepsia* 2000; 41: 245-253.
- [51] Scharfman H.E.: The Neurobiology of Epilepsy. *Current Neurol Neurosc Rep* 2007; 7: 348-354.
- [52] Lewis D.V.: Losing Neurons: Selective Vulnerability and Mesial Temporal Sclerosis. *Epilepsia* 2005; 46: 39-40.
- [53] Holmes G.L., Ben-Ari Y.: The neurobiology and consequences of epilepsy in developing brain. *Pediatr Res* 2001; 49: 320-325.
- [54] Holmes G.L.: Effect of seizures on brain development: lesson from laboratory. *Pediatr Neurol* 2005; 33: 1-11.
- [55] Statler K.D., Swank S., Abildskow T. et al.: Traumatic brain injury during development reduces minimal clonic seizure thresholds at maturity. *Epi Res* 2008; 80: 163-170.
- [56] Jennett B., Van De Sande J.: EEG prediction of post-traumatic epilepsy. *Epilepsia* 1975; 16: 251-6.
- [57] Oberheim N.A., Tian G-F, Han X. et al.: Loss of Astrocytic Domain Organization in the Epileptic Brain. *Neurosc* 2008; 26, 28: 3264-3276.
- [58] Ding M.C., LO E.H., Stanley G.B.: Sustain focal cortical compression reduces electrically-induced seizure threshold. *Neurosc* 2008; 154: 551-555.
- [59] Skandsen T.: Global outcome, productivity and epilepsy 3-8 years after severe head injury. The impact of injury severity. *Clin Rehab* 2008; 22: 653-662.
- [60] Ferguson P.L., Smith G.M., Wannamaker B.B. et al.: A population-based study of risk of epilepsy after hospitalization for traumatic brain injury. *Epilepsia* 2010; 51: 891-898.
- [61] Lowenstein D.H.: Epilepsy after head injury: An Overview. *Epilepsia* 2009, 50: 4-9.
- [62] Shorvon S., Neligan A.: Risk of epilepsy after head trauma. *Lancet* 2009; 373: 1060-1061.
- [63] Beghi E.: Overview of Studies to prevent Posttraumatic Epilepsy. *Epilepsia* 2003; 44: 21-26.
- [64] Swartz B.E., Houser C.R., Tomiyasu U. et al.: Hippocampal Cell loss in Posttraumatic Human Epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47: 1373-1382.
- [65] Avanzini G., Franceschetti S.: Cellular biology of epileptogenesis. *Lancet Neurol* 2003; 2: 33-42.
- [66] Vespa P.M., Nuwer M.R., Nenov V., et al.: Increased incidence and impact of nonconvulsive and convulsive seizures after traumatic brain injury as detected by continuous electroencephalographic monitoring. *J Neurosurg* 1999; 91: 750-760.
- [67] Clear D., Chadwick D.W.: Seizures provoked by blows to the head. *Epilepsia* 2000; 41: 243-244.
- [68] Wolf P.: Minor head trauma unmasking asymptomatic lesion. *Epilepsia* 2001; 42: 572-574.
- [69] D'Ambrosio R.: The role of membrane ion channels in seizures and epileptogenesis. *Pharm&Therap* 2004; 103: 95-10870.
- [70] Scevola L., D'Alessio L., Saferstein D. et al.: Psychogenic Nonepileptic Seizures after Head Injury: A Case Report. *Case Rep in Med* 2009, Article ID 712813.
- [71] Rabinstein A.A., Benarroch E.E.: Treatment of Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity. *Curr Treat Options of Neurol* 2008; 10: 151-157.
- [72] McCrory P.R., Berkovic S.F.: Video analysis of acute motor and convulsive manifestations in sport-related concussion. *Neurology* 2000; 54: 1488-1491.
- [73] Temkin N.C.: Antiepileptogenesis and seizure Prevention Trials with Antiepileptic Drugs: Meta-Analysis of Controlled Trials. *Epilepsia* 2001; 42: 515-524.
- [74] Kaciński M.: Standardy medyczne w urazach układu nerwowego u dzieci. *Standardy* 2000.
- [75] Graber K.D., Prince D.A.: A Critical Period for Prevention of Posttraumatic Neocortical Hyperexcitability in Rats. *Ann Neurol* 2004; 55: 860-870.
- [76] Schmidt O.I., Infanger M., Heyde C.E. et al.: The role of Neuroinflammation in Traumatic Brain Injury. *Eur J Trauma* 2004; 30: 135-149.
- [77] O'Dell M.D., Gibson C.J., Wilson M.S. et al.: Positive and negative modulation of the GABA<sub>A</sub> receptor and outcome after traumatic brain injury in rats. *Brain Res* 2000; 861: 325-332.
- [78] Stein D.G.: Progesterone exerts neuroprotective effects after brain injury. *Brain Res Rev* 2008; 57: 386-397.
- [79] Pavone A., Cardile V.: An In Vitro Study of New Antiepileptic Drugs and Astrocytes *Epilepsia* 2003; 44: 34-39.
- [80] Watson N.F., Barber J.K., Doherty M.J. et al.: Does Glucocorticoid Administration Prevent Late Seizures after Head Injury? *Epilepsia* 2004; 46: 690-694.

- [81] Dichter M.A.: Posttraumatic epilepsy: The challenge of translating discoveries in the laboratory to pathways to a cure. *Epilepsia* 2009; 50: 41–45.
- [82] Jędrzejewska A., Dobosiewicz K., Szota M. et al.: Wykorzystanie jakościowej i ilościowej analizy EEG dla oceny wczesnych i późnych następstw urazów czaszkowo-mózgowych u dzieci. *Neurol Dziec* 2008; 17: 39-48.
- [83] Haltiner A.M., Temkin N.R., Dikmen S.S.: Risk of seizure recurrence after the first late posttraumatic seizure. *Arch Phys Med Rehabil* 1997; 78: 835-840.
- [84] Fisher R.S., van Emde Boas W., Blume W. et al.: Epileptic Seizures and Epilepsy: Definition Proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005; 46: 470-472.
- [85] Guidelines for Epidemiologic Studies on Epilepsy. Commission on Epidemiology and Prognosis International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1993; 34: 592-596.
- [86] Szczepanik E.: Padaczka pourazowowa - kryteria rozpoznawania. *Neurol Dziec* 2002; 11: 69-71.

**Adres do korespondencji:**

prof. nadz. dr hab. med. Elżbieta Szczepanik, Klinika Neurologii Dzieci i Młodzieży Instytut Matki i Dziecka, 02-211 Warszawa ul. Kasprzaka 17a  
Adres mailowy: elzbieta.szczepanik@wp.pl