

Posttraumatická epilepsia

**MUDr. Katarína Klobučníková, PhD., MUDr. Zuzana Čarnická, MUDr. Petra Keményová,
doc. MUDr. Branislav Kollár, PhD.**

I. neurologická klinika LF UK a UN, Bratislava

Posttraumatická epilepsia je definovaná ako symptomatická epilepsia s rekurentnými epileptickými záchvatmi, ktoré vznikajú v dôsledku poranenia mozgu. Vzťah kraniocerebrálnej traumy a epilepsie prináša niekoľko veľmi dôležitých a aj v súčasnosti nie celkom objasnených otázok. V neurologickej komunite stále rezonujú otázky typu: „Ordinovať profylaktickú antiepileptickú liečbu po kraniocerebrálnom poranení za účelom zabránenia vzniku posttraumatickej epilepsie? Existuje špecifikácia kraniocerebrálnych poranení, ktoré vedú častejšie k vzniku posttraumatickej epilepsie? Ako by mali byť liečené posttraumatické záchvaty?“ Odpovede na tieto ako aj ďalšie otázky sa pokúšajú autori prezentovať v prehľadovom článku, ktorý analyzuje staršie aj recentné poznatky z tejto oblasti neurológie, resp. epileptológie.

Kľúčové slová: posttraumatická epilepsia, kraniocerebrálne poranenie, trauma hlavy, antiepileptická terapia.

Posttraumatic epilepsy

Posttraumatic epilepsy is defined as a symptomatic epilepsy with recurrent seizures that arise as a result of brain injury. There are still some very important and currently not fully understood questions about the relationship of craniocerebral trauma and epilepsy. Questions like: „Should we prescribe any prophylactic antiepileptic treatment after craniocerebral injury in order to prevent the occurrence of posttraumatic epilepsy? Are there any specific craniocerebral injuries, which more often lead to formation of posttraumatic epilepsy? How should posttraumatic seizures be treated?“ still resonate in the neurological community. In this article, which analyzes past and current relevant knowledge in the field of neurology, respectively epileptology, authors try to answer these questions.

Key words: posttraumatic epilepsy, craniocerebral injury, head trauma, antiepileptic therapy.

Neurol. praxi 2013; 14(2): 76–79

Zoznam skratiek

CNS – centrálny nervový systém

GCS – Glasgow Coma Scale

KCP – kraniocerebrálne poranenie

MRI – magnetická rezonancia

PTE – posttraumatická epilepsia

PTZ – posttraumatické epileptické záchvaty

Úvod

Posttraumatická epilepsia (PTE) je definovaná ako symptomatická epilepsia s rekurentnými epileptickými záchvatmi, ktoré vznikli v dôsledku kraniocerebrálneho poranenia (KCP) (Pitkänen et Bolkvadze, 2010).

Podľa časového odstupu, ktorý uplynie od KCP po vznik epileptického záchvatu, sa posttraumatické epileptické záchvaty (PTZ) rozdeľujú do troch skupín: okamžité, včasné a neskoré PTZ. Okamžité záchvaty sa objavujú ešte počas traumy alebo ihneď v období po KCP v intervale do 24 hodín. Včasné PTZ vznikajú v období 1–7 dní po úraze a neskoré PTZ sa objavujú v intervale dlhšom než týždeň od KCP, najčastejšie v období ½ roka–2 roky od úrazu (Frey, 2003). Môžu byť solitárne alebo rekurentné. Iba rekurentné neprovokované PTZ predstavujú vlastnú PTE a sú jednoznačnou indikáciou na dlhodobú antiepileptickú liečbu.

V klinickej praxi často dochádza k mylnému zamieňaniu akejkoľvek traumy hlavy a zá-

važného KCP ako etiologického faktora PTZ. Nie každý epileptický záchvat, ktorý sa objaví v období po úraze hlavy, najmä ak ide o ľahké a nezávažné poranenie (predovšetkým u detí), je aj spôsobený touto traumou. Ide o závažný problém, pretože stratégia liečby PTE je iná ako pri iných typoch epilepsií, napr. pri primárne generalizovanej epilepsii.

Historické fakty

Asociácia epilepsie s poranением hlavy bola známa už v období staroveku. V papyruse Edwina Smitha, ktorý pochádza zo 17. storočia p. n. l., sa pri opise fraktúr lebky spomína, že je takmer isté, že u pacientov, ktorí prežili závažné poranenia hlavy, sa neskôr vyvinie epilepsia (Edwin Smith Papyrus; Kamp et al., 2012). Temkin vo svojom diele „The Falling Sickness“ uvádza, že už Hippokratovi lekári považovali záchvaty vzniknuté po poranení hlavy za zlý prognostický faktor ďalšieho vývoja stavu. V tomto diele sa pozornosť autora venovala len „krí-čom“, ktoré vznikli počas niekoľkých dní po traume hlavy, nie je v ňom však žiadna zmienka o „chronických“ epileptických záchvatoch (Temkin, 1971).

Epidemiológia a rizikové faktory

PTE patrí k symptomatickým epilepsiám s dokázanou etiologickou príčinou. KCP sú podľa literatúry príčinou 20% symptomatických epilepsií a 5% všetkých epilepsií (Pitkänen et Bolkvadze,

2010). Podľa práce Hausera a spol. (Hauser et al., 1991) bola kraniocerebrálna trauma určená ako etiologický faktor u 5,5% pacientov s epilepsiou v ich súbore. Incidenciu PTZ ovplyvňujú viaceré rizikové faktory ako závažnosť a charakter kraniocerebrálnej traumy, časové obdobie, ktoré uplynie od poranenia, vek pacienta v čase traumy a svoju úlohu zohráva aj genetická predispozícia.

KCP sa podľa mechanizmu môžu deliť na penetrujúce a uzatvorené a podľa miery poškodenia CNS na mierne, stredne ťažké a závažné. Mierne (ľahké) KCP býva asociované s krátkou stratou vedomia a amnéziou do 30 minút, stredne závažné KCP býva spojené s poruchou vedomia a posttraumatickou amnéziou trvajúcou od 30 minút do 24 hodín alebo je pri ňom prítomná fraktúra kalvy. Závažné KCP je charakterizované výrazným štrukturálnym poškodením mozgu, ktoré môže byť fokálne alebo difúzne, posttraumatická amnézia trvá viac ako 24 hodín a býva asociované s poruchou vedomia až komatóznym stavom (Annegers et Hauser, 1998). Pri kvantifikácii závažnosti celkového stavu pacientov s KCP sa v klinickej praxi rutinne používa Glasgowská škála bezvedomia (Glasgow Coma Scale, GCS). Táto škála umožňuje štandardnú kvantifikáciu a monitorovanie celkového stavu pacienta z neurologického aj neurochirurgického pohľadu. PTZ sa častejšie objavujú u pacientov s KCP neokortexu, s léziami hemisféralne a s penetrujúcimi porane-

Tabuľka. Terapeutické odporúčania pre pacientov s KCP podľa American Academy of Neurology z roku 2013 (Chang et Lowenstein, 2003)

Terapeutické odporúčania pre pacientov s ťažkým KCP:

- čo najskôr po vzniku ťažkej KCP začať intravenóznou profylaktickou liečbu fenytoínom s cieľom znížiť riziko výskytu okamžitých a včasných PTZ. Antiepileptická liečba by mala byť ordinovaná počas obdobia prvých 7 dní (level A)

- v období dlhšom ako 7 dní od KCP sa neodporúča rutinné podávanie profylaktickej antiepileptickej liečby s cieľom znížiť riziko posttraumatických záchvatov (level B)

Terapeutické odporúčania pre pacientov s ľahkým alebo stredne ťažkým KCP:

- ide o značne heterogénnu skupinu, čo sa týka patomechanizmov KCP; títo pacienti majú nižšie riziko vzniku včasných PTZ ako aj PTE; pre túto skupinu pacientov nie sú dostupné jednotné terapeutické odporúčania

niami (Willmore, 2012). Rizikovými faktormi PTZ vo všeobecnosti sú závažné KCP, ktoré sú spojené s poruchou vedomia, nižším GCS, neurologickým deficitom a intracerebrálnou hemorágiou alebo retenciou kovového materiálu s obsahom železa v mozgovom parenchýme (Salazar et al., 1985). Englander, a spol. zistili najvyššie riziko vzniku neskorých PTZ u pacientov s mnohopočetnými alebo bilaterálnymi kontúziami a subdurálnym hematómom vyžadujúcim neurochirurgickú evakuáciu (Englander et al., 2003).

V populačnej štúdii Annegersa a spol. z roku 1998 bolo 5-ročné kumulatívne riziko pravdepodobnosti vzniku PTZ u pacientov s ľahkým KCP 0,7%, u pacientov so stredne ťažkým KCP 1,2% a u pacientov s ťažkým KCP toto riziko dosahovalo až 10%. Pri sledovaní 30ročnej kumulatívnej incidencie PTZ boli tieto čísla vyššie, pri ľahkých KCP 2,1%, pri stredne ťažkých KCP 4,2% a pri ťažkých KCP až 16,7% (Annegers et al., 1998). V skupine pacientov s penetrujúcim kortikálnym poranením a neurologickými následkami udáva Beghi riziko PTZ v rozmedzí 7–39% (Beghi, 2003). Najvyšší výskyt PTE je podľa Salazara pozorovaný v niektorých vojenských priestoroch, kde incidencia PTE môže dosahovať až takmer 50%. Súvisí to zrejme s vyšším počtom penetrujúcich KCP v tejto populácii (Salazar et al., 1985). Ďalším faktorom, ktorý ovplyvňuje incidencia PTZ, je čas od KCP. S narastajúcim časom od KCP stúpa aj incidencia PTZ. Incidencia okamžitých PTZ (vznik do 24 hodín po úraze) sa v literatúre udáva od 1 do 4%, incidencia včasných PTZ je od 4 do 25% a incidencia neskorých PTZ je v rozmedzí 9–42% (Annegers et al., 1998). Približne 80% jedincov s už diagnostikovanou PTE prekoná prvý epileptický záchvat v priebehu prvých 12 mesiacov po úraze a viac ako 90% pacientov ho prekoná do konca druhého roku po úraze. Incidencia PTE je výrazne ovplyvňovaná vekom pacienta v čase traumy hlavy. KCP je príčinou epilepsie takmer u 30% jedincov vo veku medzi 15 a 34 rokov, u detí mladších ako 14 rokov je príčinou epilepsie približne u 14% a u dospelých starších ako 65 rokov u 8% z tejto skupiny (Hauser et al., 1991).

Patomechanizmus vzniku posttraumatických epileptických záchvatov

KCP spôsobuje štrukturálne aj biochemické zmeny v mozgovom tkanive. Primárne poškodenie mozgu vzniká v momente KCP a jeho klinický efekt je okamžitý. Mechanické vplyvy traumy sú charakterizované predovšetkým fokálnou kontúziou, subdurálnym alebo intracerebrálnym krvácaním. Dá sa povedať, že okamžité a včasné epileptické záchvaty sú odrazom závažnosti KCP. Naopak, neskoré PTZ a vlastná PTE sú podmienené sekundárnym poškodením mozgu a epileptogénou, ktorá sa pravdepodobne spúšťa v okamihu KCP. Patomechanizmus posttraumatickej epileptogénity nie je celkom objasnený a podieľa sa na ňom pravdepodobne viacero faktorov ako charakter KCP, genetické faktory, ale aj reparácia mozgového tkaniva (Chen et al., 2009). Predpokladá sa zásadný význam mozgovej kontúzie a intracerebrálnej hemorágie, ktoré vedú k fokálnej encefalomalácii a depozitom hemosiderínu s následným uvoľňovaním železa. Experimentálne štúdie preukázali, že injekčná aplikácia železa alebo chloridov železa do neokortexu potkanov alebo mačiek vyvolala fokálne epileptické výboje v EEG. Pri KCP dochádza okolo hemosiderínových depozitov k rozvoju gliózy, zmenám mikroglie, astrocytov, vzniku axonálnych retrakčných cyst a Waleriánskej degenerácii (Cirtinski et al., 2010). K vzniku PTZ môže viesť aj difúzne axonálne poškodenie, ktoré môže porušiť funkčné vzťahy medzi rôznymi štruktúrami mozgu a facilitovať tak epileptogénitu (Adams et al., 1983). Pri fatálnych KCP býva často pozorované traumatické poškodenie hippokampu, predovšetkým oblasti CA1, čo môže byť významné z pohľadu epileptogénity PTZ. Približne 53% pacientov s PTE temporálneho laloka má totiž v MRI obraze prítomnú meziálnu temporálnu sklerózu (Hudak et al., 2004). V experimentálnych prácach boli fokálne PTZ u potkanov sprevádzané zvýšením hladiny glutátu a aspartátu. Excitačné aminokyseliny sú neurotoxicke a majú aj významný epilep-

togénny efekt, ktorý je podľa literatúry možné znížiť N-methyl-D-aspartát (NMDA) antagonistami. Uvoľnenie excitačných aminokyselín môže byť zodpovedné aj za vzostup hladiny extracelulárneho draslíka, ktorý bol pozorovaný v experimentálnych poškodeniach mozgu. Extracelulárny draslík tiež zvyšuje neuronálnu excitabilitu a môže prispievať k posttraumatickej epileptogénite (Chapman et Meldrum, 1993). Na vznik epilepsie po KCP budú pravdepodobne potrebné aj určité genetické predispozície. Je známe, že u časti pacientov porovnateľných z hľadiska demografických charakteristík, charakteru traumy hlavy, lokalizácie posttraumatickej lézie, ako aj ďalších rizikových faktorov z pohľadu potenciálneho vývoja PTE sa epileptické záchvaty v určitom časovom intervale objavujú, zatiaľ čo v druhej „identickéj“ skupine k vývoju PTE nedôjde. Genetické rizikové faktory sú však zatiaľ preskúmané pomerne málo. Objavujú sa údaje o génoch kódujúcich ApoE a haptoglobín, podľa ktorých je ApoE4 alela spojená s 2,4-násobným zvýšením rizika neskorých PTZ po stredne ťažkej až ťažkej traume hlavy. Je všeobecne známe, že alela ApoE4 je asociovaná s Alzheimerovou chorobou a tento fakt navodzuje možnosť cieľených patofyziologických úvah o možnom prepojení oboch nozologických jednotiek v mechanizmoch neurodegenerácie (Diaz-Arrastia, 2003). V iných prácach však prítomnosť alely pre ApoE a haptoglobín a zvýšenie rizika PTE po KCP nebolo potvrdené (Anderson et al., 2009).

Diagnostika a diferenciálna diagnostika

Bezprostredne po kraniocerebrálnej traume by sa mala diagnostika zamerať na určenie povahy a rozsahu poškodenia mozgu. Neurologické vyšetrenie so zhodnotením GCS a následným neurozobrazovacím vyšetrením by mali podať dostatočnú informáciu o charaktere, ako aj možných dôsledkoch KCP. Súčasťou diagnostiky v akútnom štádiu by mali byť aj komplexné sérologické odbery (krvný obraz, biochémia krvi, hemokoagulačné parametre), v niektorých prípadoch aj toxikologické vyšetrenie.

Ako už bolo spomínané, PTZ delíme na okamžité, včasné a neskoré. Toto delenie má význam nielen z patofyziologického, ale aj klinického hľadiska, keďže každý typ PTZ vyžaduje iný diagnostický aj terapeutický prístup.

I. U pacientov s okamžitými PTZ, ktoré pozorujeme bezprostredne po KCP, treba urgentne realizovať zobrazovacie vyšetrenie (CT, event. MRI vyšetrenie mozgu). Je nutné posúdiť rozsah KCP so zvážením nutnosti chirurgickej intervencie (na-

pr. subdurálny hematóm, epidurálny hematóm). V klinickej praxi je niekedy ťažké jednoznačne určiť, či epileptický záchvat vznikol bezprostredne po KCP, alebo či samotná trauma hlavy bola až následkom prekonaného epileptického záchvatu. Rozhodujúci význam má preto dôkladný anamnestický rozbor udalosti, často je potrebné odobrať aj tzv. heteroanamnézu, teda rozbor stavu s priamym svedkom udalosti. Pri nejasných záchvatových stavoch je následne potrebné vždy pátrať po ich skutočnej príčine a odporúča sa dodržať štandardný diagnostický algoritmus používaný po prvom suspektnom epileptickom záchvate alebo nejasnom záchvatovom stave (EEG s fotostimuláciou a hyperventiláciou, EEG po spánkovej deprivácii, dlhodobý EEG monitoring, video-EEG monitoring, MRI mozgu, komplexné kardiologické vyšetrenie, psychologické vyšetrenie a ďalšie vyšetrenia v závislosti od konkrétneho záchvatového stavu) (Kollár et al., 2003).

II. V prípade, že epileptický záchvat vzniká v intervale do 1 týždňa po KCP, môžeme stav hodnotiť ako včasný PTZ. V diagnostike je potrebné vylúčiť najmä možnosť vývoja posttraumatickej komplikácie (napr. subdurálny hematóm). Na tento účel je potrebné vyšetriť CT, event. MRI mozgu, aj keď toto vyšetrenie už bolo v akútnom štádiu realizované. Následne je potrebné doplniť kompletný diagnostický EEG program ako pri okamžitom PTZ.

III. U pacientov, u ktorých sa epileptický záchvat objaví s väčšou časovou latenciou od KCP, je metódou prvej voľby, podobne ako aj u ostatných pacientov s epilepsiou, MRI vyšetrenie mozgu. Ide o neskorý symptomatický epileptický záchvat, ktorého jednoznačný vzťah ku KCP je potrebné objasniť, a to vylúčením iných príčin epilepsie (metabolické, exotoxické, zápalové príčiny, iné štrukturálne zmeny CNS – tumor, náhla cievna mozgová príhoda). MRI vyšetrenie je senzitívna metóda na detekciu aj drobných traumatických zmien. Z potenciálnych epileptogénnych faktorov umožňuje sledovať depozity hemosiderínu v T2-vážených obrazoch s formáciou gliovej jazvy v jeho okolí (Kumar et al. 2003), ale aj zmeny v bielej hmote mozgu ako napr. difúzne axonálne poškodenie. Moderné neurovizuálne metódy ako funkčná MR a pozitronová emisná tomografia poskytujú oveľa podrobnejšie informácie o rozsahu a charaktere traumatických zmien v mozgu, avšak vo veľkých dlhodobých prognostických štúdiách zameraných na identifikáciu rizikových faktorov PTE zatiaľ použité neboli (Chen et al., 2009).

Čo sa týka semiológie samotných epileptických záchvatov, vzhľadom na dominujúce

ložiskové postihnutie mozgu po KCP **býva u pacientov s PTE prítomné plné spektrum parciálnych epileptických záchvatov**. V závislosti od lokalizácie epileptogénneho ohniska môžu byť u nich prítomné parciálne simplexné epileptické záchvaty, parciálne epileptické záchvaty s komplexnou symptomatológiou alebo parciálne epileptické záchvaty so sekundárnou generalizáciou. V rámci diagnostiky treba upozorniť na niekedy sa vyskytujúce nenápadné nonkonvulzívne epileptické prejavy, ktoré môžu byť ľahko zamenené za apatiu, katatóniu alebo zmeny nálady. Bývajú často mylne pripisované posttraumatickej stresovej poruche, ktorá nemá epileptický charakter a môže nasledovať po prežití závažnej traumatizujúcej situácie. Po nekonvulzívnych prejavoch epileptických záchvatov treba cielene pátrať, ich epileptický pôvod môže po dôkladnej anamnéze a objektívnom klinickom vyšetrení potvrdiť EEG vyšetrenie, event. video-EEG-monitorovanie (Chen et al. 2009). V prípade generalizovaných epileptických záchvatov s tonicko-klonickými kŕčmi končatín je potrebné u pacientov s PTE cielene pátrať po fokálnych príznakoch v úvode záchvatu, niekedy nám v určení zóny iniciácie epileptického záchvatu pomôže až EEG vyšetrenie.

EEG predstavuje neinvazívne elektrofyziologické vyšetrenie, ktoré je neoddeliteľnou súčasťou diagnostiky epilepsie. Umožňuje určité funkčné posúdenie stavu pacienta. Dlhodobý EEG monitoring u pacientov po závažnom KCP môže byť vo včasnom posttraumatickom období užitočný pri hodnotení celkového stavu pacienta, ako aj v predikcii jeho prognózy, respektíve jeho výsledného postihu. Pomocou EEG môžeme zaznamenať eventuálne prebiehajúcu záchvatovú aktivitu u pacientov, ktorých klinické prejavy epileptického záchvatu môžu byť potlačené medikamentóznou intervenciou. Na realizáciu kvalitného EEG záznamu je však nevyhnutá určitá spolupráca pacienta. Nakoľko pacienti s KCP a prekonaným epileptickým záchvatom bývajú niekedy agitovaní a motoricky nepokojní, práve ich nespokojnosť a motorická agitácia v akútnom štádiu môže byť určitým limitujúcim faktorom pre spoľahlivé hodnotenie EEG záznamu (množstvo pohybových artefaktov).

Je známe, že EEG vyšetrenie má len limitované možnosti v predikcii výskytu PTE. Ani skorá epileptiformná aktivita v EEG u pacientov s PTZ nemusí jednoznačne predpovedať vznik PTE (Jennett et Vande Sande, 1975). Na druhej strane môžeme pomocou EEG zachytiť špecifické epileptiformné grafoelementy aj u pacientov po KCP, u ktorých v anamnéze nie sú prítomné

údaje o prekonaní epileptického záchvatu. U takýchto pacientov sa neodporúča začať antiepileptickú liečbu (podľa zásady – „neliečime EEG nález, ale pacienta“). Títo pacienti by mali byť podrobne klinicky vyšetrení so zameraním na odhalenie možno prehliadaných nenápadných (zväčša nekonvulzívnych) klinických prejavov epileptických záchvatov, najlepšie pomocou video-EEG monitoringu. V prípade potvrdenia PTZ je potrebné indikovať zodpovedajúcu antiepileptickú liečbu.

Na záver tejto časti treba zdôrazniť, že pri určovaní diagnózy PTE je vždy potrebné analyzovať kauzálnu súvislosť medzi KCP a následnými epileptickými záchvatmi. Dôsledná anamnéza, klinické vyšetrenie pacienta, zhodnotenie neurovizuálnych vyšetrení ako aj rizikových faktorov z pohľadu možného vývoja posttraumatickej epilepsie nám pomôže pri určovaní vzťahu KCP a následného epileptického záchvatu. Aj napriek anamnéze ťažkého KCP by diagnóza PTE nemala byť stanovená paušálne, ale až po vylúčení iných možných príčin novodiagnostikovanej epilepsie.

Terapia

Pacienti s ťažkým KCP sú počas akútneho posttraumatického obdobia väčšinou vo vážnom celkovom stave. Prípadný epileptický záchvat by u nich mohol viesť k ďalším komplikáciám. Preto je pri závažnom KCP indikovaná krátkodobá preventívna antiepileptická liečba za účelom zabránenia vzniku okamžitých a včasných PTZ a tým aj možnosti celkového zhoršenia stavu. V tejto indikácii sa dnes odporúča intravenózna aplikácia fenytoínu v dávke 20 mg/kg, následné dávky by mali udržiavať sérovú hladinu fenytoínu na úrovni 2,0–2,5 ug/ml. Ak sa neobjaví epileptický záchvat v tomto „akútnom“ posttraumatickom štádiu, je možné takto ordinovanú antiepileptickú liečbu cca po 1 – 2 týždňoch, resp. v závislosti od klinického stavu pacienta, postupne ukončiť. Ak sa v tomto štádiu aj napriek preventívnej antiepileptickej liečbe objaví akútny symptomatický, provokovaný epileptický záchvat (okamžitý alebo včasný PTZ), odporúča sa po intravenóznei liečbe fenytoínom ešte pokračovať v následnej p.o. antiepileptickej liečbe v trvaní niekoľkých týždňov (najčastejšie sú naďalej ordinované fenytoín alebo karbamazepín) s následnou postupnou redukciou dávky antiepileptika až do jeho úplného vynechania podľa stavu pacienta. Samozrejmosťou je v tomto období pravidelné klinické a EEG vyšetrenie (Engel et al., 1997).

Otázka prevencie vzniku rekurentných neskorých PTZ, teda vlastnej PTE, predstavovala v minulosti jednu z najkontroverznejších tém neurológie. Veľmi významnou, z pohľadu odporúčaných terapeutických postupov, bola

štúdiu Tempkina a spol. v roku 1990. Títo autori podrobne analyzovali skupinu 400 pacientov po KCP, u ktorých bolo prítomné vysoké riziko vzniku PTE. Porovnaním skupiny pacientov liečených fenytoínom so skupinou pacientov, ktorým aplikovali placebo, zistili vysokú účinnosť fenytoínu v prevencii vzniku včasných PTZ počas prvého týždňa po KCP. Fenytoín sa však v ich štúdiu ukázal ako neúčinný v znižovaní pravdepodobnosti výskytu neskorých PTZ (Temkin et al., 1990). Ďalšie práce preukázali, že v prevencii výskytu neskorých PTZ nebol účinný ani karbamazepín (Glotzner et al., 1983). Z uvedených výsledkov, ale aj ďalších štúdií je zrejmé, že hodnotené antiepileptiká nemajú schopnosť zabrániť mechanizmom epileptogenézy nastupujúcim po závažnom KCP. V tomto kontexte teda neprekvapuje, že ordinácia dlhodobej antiepileptickej liečby v snahe zabrániť vzniku PTE nie je odôvodnená a dnes sa už antiepileptická liečba za účelom prevencie vzniku PTE ani neordinuje.

V prípade, že sa u pacienta objaví prvý neskorý PTZ (najčastejšie obdobie 0,5–2 roky po závažnom KCP), je riziko výskytu ďalších epileptických záchvatov veľmi vysoké. Podľa niektorých prác sa toto riziko pohybuje až na úrovni 65–90% (Annegers, 1980). V tomto prípade sa odporúča iniciácia antiepileptickej liečby, a to podľa všeobecne známych postupov a odporúčení pre liečbu epilepsie.

Z pohľadu hodnotenia účinnosti aplikovaných antiepileptík u pacientov s PTE, najlepšie zdokumentovanými stále zostávajú (v historickom kontexte) v tejto indikácii efekty fenytoínu, karbamazepínu a valproátu (teda antiepileptík I. a II. generácie). V klinickej praxi sa však začínajú viac využívať aj antiepileptiká III. generácie (tzv. „nové antiepileptiká“). Tieto antiepileptiká majú rôzne mechanizmy účinku. V porovnaní so staršími antiepileptikami majú porovnateľnú účinnosť a nižší výskyt nežiaducich účinkov. Napriek tomu doteraz neprebehli dostatočné cieľové štúdie na zhodnotenie ich účinnosti v prevencii a liečbe PTE.

Ako zhrnutie tejto časti možno uviesť, že na základe doteraz realizovaných štúdií je antiepileptická profylaxia účinná iba v prevencii výskytu okamžitých a včasných PTZ u pacientov po ťažkom KCP. Táto liečba mala byť časovo obmedzená len na včasné posttraumatické obdobie. Antiepileptická liečba však nie je, na základe dnes dostupných informácií, účinná v prevencii výskytu neskorých PTZ a vlastnej PTE. Samotnú

posttraumatickú epilepsiu je potrebné liečiť ako symptomatickú epilepsiu podľa štandardných a všeobecne známych terapeutických postupov a odporúčaní. V prípade farmakorezistencie je v indikovaných prípadoch možné uvažovať o neurochirurgickom zákroku. Do úvahy prichádza chirurgická resekcia epileptického fokusu, resekcia predného pólu temporálneho laloka nedominantnej hemisféry alebo hlboká mozgová stimulácia, kalosotómia či stimulácia n.vagus, vždy podľa stavu pacienta, EEG nálezov a lokalizácie epileptického fokusu (Chen al. 2009).

Záver

V súčasnosti rozvinutého motorizmu stúpa počet pacientov s polytraumami a KCP. Preto sa v našich ambulanciách objavujú častejšie aj pacienti s diagnózou PTE. V dôsledku toho je potreba adekvátnej diagnostiky a liečby týchto pacientov čoraz naliehavejšia. V budúcnosti možno očakávať pokračovanie cieľového výskumu a longitudinálneho sledovania rizikovej populácie pacientov a zodpovedanie aj v dnes ešte stále prítomných nejasností v tejto oblasti neurológie. To by malo prispieť k zlepšeniu starostlivosti o pacientov s KCP ako aj zlepšeniu kvality života pacientov s PTE.

Literatúra

1. Adams JH, Graham DI, Murray LS, Scott G. Diffuse axonal injury due to nonmissile head injury in humans: An analysis of 45 cases. *Ann Neurol* 1983; 12: 557–563.
2. Anderson GD, Temkin NR, Dikmen SS, Diaz-Arrastia R, Machamer JE, Fahrenbruch C, Miller JW, Sadzadeh SM. Haptoglobin phenotype and apolipoprotein E polymorphism: relationship to posttraumatic seizures and neuropsychological functioning after traumatic brain injury. *Epilepsy Behav* 2009; 16: 501–506.
3. Annegers JF, Grabow JD, Groover RV, Laws ER, Elveback LR, Kurland LT. Seizures after head trauma: a population study. *Neurology* 1980; 30: 683–689.
4. Annegers JF, Hauser WA, Coan SP, Rocca WA. A population-based study of seizures after traumatic brain injuries. *N Engl J Med*, 1998; 338: 20–4.
5. Beghi E. Overview of studies to prevent posttraumatic epilepsy. A review of selected trials on the pharmacological prevention of PTE. *Epilepsia* 2003; 44(Suppl 10): 11–17.
6. Cirtinski PI, Dong J, Mungenast A, Yue C, Takano H, Watson DJ, Haydon PG, Coulter DA. Selective induction of astrocytic gliosis generates deficits in neuronal inhibition. *Nat Neurosci* 2010; 13: 584–591.
7. Chang BS, Lowenstein DH. Practice Parameter: Antiepileptic drug prophylaxis in severe traumatic brain injury: Report of Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2003; 60: 10–16.
8. Commission report: Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes: Commission on classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1989; 30: 389–599.

9. Diaz-Arrastia R, Gong Y, Fair S, Scott KD, Garcia MC, Carlile MC, Agostini MA, Van Ness PC. Increased risk of late posttraumatic seizures associated with inheritance of APOE epsilon4 allele. *Arch Neurol* 2003; 60(6): 818–822.

10. Englander J, Bushnik T, Duong TT, Cifu DX, Zafonte R, Wright J, Hughes R, Berman W. Analyzing risk factors for late posttraumatic seizures: A prospective multicenter investigation. *Arch Phys Med Rehabil* 2003; 84: 365–373.

11. Glotzner FL, Haubitz I, Miltner F, Kapp G, Pflughaupt KW. Epilepsy prophylaxis with carbamazepine in severe brain injuries. *Neurochirurgia* 1983; 26:66–79.

12. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Prevalence of epilepsy in Rochester, Minnesota: 1940–1980. *Epilepsia*. 1991; 32(4): 429–445.

13. Hudak AM, Trivedi K, Harper CR, Booker K, Caesar RR, Agostini M, Van Ness PC, Diaz-Arrastia R. Evaluation of seizure-like episodes in survivors of moderate and severe traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil* 2004; 19(4): 290–295. [PubMed: 15263856].

14. Chapman AG, Meldrum BS. Excitatory amino acids antagonists and epilepsy. *Biochem Soc trans* 1993; 21: 106–110.

15. Chen JWY, Ruff RL, Eavey RBA, Wasterlain CG. Posttraumatic epilepsy and treatment. *Journal of rehabilitation research & development* 2009; 46(6): 685–695.

16. Jennett B, Vande Sande J. EEG prediction of posttraumatic epilepsy. *Epilepsia* 1975; 16: 251–256.

17. Kamp MA, Tashim-Oglou Y, Steiger HJ, Hanggi D. Traumatic brain injuries in the ancient Egypt: insights from the Edwin Smith Papyrus. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*. 2012; 73(4): 230–237.

18. Kollár B, Buranová D, Varsík P, Klobučníková K, Krajčiová A, Traubner P. Interiktálne EEG vyšetrenie u epilepsie, migrény a tetanického syndrómu. *Neurologie pro praxi* 2003; 4: 193–196.

19. Kumar R, Gupta RK, Husain M, Vatsal DK, Chawla S, Rathore RK, Pradhan S. Magnetization transfer MR imaging in patients with posttraumatic epilepsy. *AJNR Am J neuroradiol* 2003; 24(2): 218–224.

20. Manaka S. Cooperative prospective study on posttraumatic epilepsy: Risk factors and the effect of prophylactic anticonvulsant. *Jpn J Psychiatry Neurol*. 1992; 46(2): 311–315.

21. Pitkänen A, Bolkvadze T. Head trauma and epilepsy. *Epilepsia* 2010; Special Issue: Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies, Fourth Edition, 51(5): 31.

22. Salazar AM, Jabbari B, Vance SC, Grafman J, Amin D, Dillon JD. Epilepsy after penetrating head injury. I. Clinical correlates: a report of the Vietnam Head Injury Study. *Neurology* 1985; 35: 1406–1414.

23. Temkin O. The Falling Sickness: A history of epilepsy from the Greeks to the beginnings of modern neurology, 2nd ed. Baltimore: The Johns Hopkins Press: 1971.

24. Temkin NR, Dikmen SS, Wilensky AJ, Keihm J, Chabal S, Winn HR. A randomized, double-blind study of phenytoin for prevention of posttraumatic seizures. *N Engl J Med* 1990; 323: 497–502.

25. Willmore LJ. Posttraumatic epilepsy: What's contusion got to do with it? *Epilepsy Currents* 2012; 12: 87–91.

26. Willmore LJ, Sybert GW, Munson JB. Recurrent seizures induced by cortical iron injection: a model of posttraumatic epilepsy. *Ann Neurol* 1978; 31: 63–69.

Článok doručen redakci: 30. 10. 2012

Článok prijat k publikaci: 18. 12. 2012

MUDr. Katarína Klobučníková, PhD.

I. neurologická klinika LF UK a UN
Mickiewiczova 13, 813 90 Bratislava
klobucnikova@gmail.com

Komentár k tomuto článku si môžete prečítať na strane 109.