

# Epilepsije: klasifikacija i klinička slika

S. Hajnšek

**SAŽETAK** - Za postavljanje pravilne dijagnoze i potom odabir optimalnog antiepileptika jednako je značajno poznavanje semiologije epileptičkih ataka kao i klasifikacije navedene epilepsije, odnosno epileptičkog sindroma. Poštujući dijagnostičke smjernice ponekad su točni anamnestički, heteroanamnestički, kao i video-poligrafski podaci dovoljni da oblikuju kliničku sliku na temelju koje možemo prilično precizno definirati anatomsko ishodište epileptogeneze, odnosno lokalizirati epileptički fokus. Pravilno postavljena inicijalna radna dijagnoza skraćuje vrijeme obrade bolesnika, dopušta brži odabir i uključivanje najpotentnijeg anti-epileptika ili odluku o radikalnijem načinu liječenja čime se bitno smanjuje opasnost od razvoja farmako-rezistentnog oblika bolesti. Istovremeno poznavanje kliničkog fenotipa s njegovim anatomskim korelatom reducira mogućnost dijagnostičke pogreške koja može uzrokovati duge i nepotrebne dijagnostičke postupke i nepotrebne specijalističke pretrage.

**Ključne riječi:** klasifikacija epilepsija, semiologija parcijalnih i primarno generaliziranih epilepsija

## UVOD

Epilepsija je paroksizmalni poremećaj funkcije središnjeg živčanog sustava koji je po svom karakteru rekurentan, stereotipan i povezan s ekscitabilnim, sinhronim i u početku ograničenim neuronalnim izbijanjima.

Epilepsija je jedna od najčešćih kroničnih neuroloških bolesti, u prilog čemu govori i podatak da 50 milijuna ljudi u svijetu i najmanje 6 milijuna u Europi boluje od epilepsije, kao i da će 15 milijuna osoba u određenom razdoblju života dobiti epilepsiju. Prevalencija epilepsije je 10 puta veća od multiple skleroze, odnosno iznosi 50-100/1000 stanovnika [isključuju se febrilne konvulzije (FK)

– 5% i izolirane epileptičke atake]. Životna prevalencija iznosi 5% (1/20 u populaciji) (1).

Prognoza bolesti je uglavnom dobra, prosječno trajanje bolesti iznosi 10 godina, ali u 50% oboljelih i manje od 2 godine. U 20-30% oboljelih epilepsija postoji doživotno. Ishod se uglavnom može predvidjeti prema ranom uzorku epileptičkog fenotipa. Uz pravodobno započeto liječenje i optimalni izbor antiepileptika ili njihove kombinacije, 75% oboljelih može biti bez napadaja i živjeti kvalitetnim životom (2).

Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za neurologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Referentni centar Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske za epilepsiju, Zagreb, Hrvatska

Epileptički fokus je uglavnom kortikalne lokalizacije i sadrži veliki broj deaferentiranih neurona, odnosno neurona čija su soma i dendriti praktički bez sinapsi. Epileptogeneza predstavlja spontana izbijanja u neuronima promijenjenim predominantno djelovanjem traume, infekcije, tumorskih procesa, ali i genetski predisponirano nestabilnim neuronima.

U procesu epileptogeneze sudjeluju poznati medijatorni sustavi:

1. supstancija nigra s okolnim strukturama, nukleus kaudatus, nukleus entopedunkularis, nukleus pedunkulopontinus, strukture mamilarnog sustava
2. medijalni diencefalon
3. ekstenzivna areja tegmentuma mezencefalona, ponsa i rostralna medula sa svojim descendnim putovima
4. talamus

Preferentni putevi širenja epileptičkog izbijanja u temporalnom režnju su barem u početku bolesti nešto drugačiji i zahvaćaju sljedeće strukture (3,4):

- amigdala, hipokampus i paraolfaktorne regije – moždano stablo (hipotalamus, septum)
- parahipokampalni girus – tzv. Papezov krug (hipokampus – forniks – mamilarna tjelešca – Vicq D'Azyrov snopić – anteriorni talamus – girus cinguli – presubikulum – entorinalni korteks – hipokampus)

Elektrografski gledano, tri razine u središnjem živčanom sustavu utječu na nastanak specifičnih epileptiformnih grafoelemenata, a to su:

1. Korteks sa svojom pojačanom ekscitabilnošću
2. Talamus (intralaminarne jezgre te jezgre uz medijalnu liniju)
3. Retikularna formacija moždanog debla

Uvjeti u kojima dolazi do ekscesivne kortikalne neuronalne ekscitacije:

- genetski (nasljedni) poremećaji
- prenatalna oštećenja mozga (razvojna, infektivna, vaskularna)
- perinatalna oštećenja mozga (porođajne traume i anoksije)
- hipertermija
- intrakranijske neoplazme
- cerebrovaskularni incidenti
- toksički i metabolički čimbenici
- idiopatske – kriptogene epilepsije

## KLASIFIKACIJA EPILEPSIJA

Jedna od priznatih klasifikacija epilepsija je klasifikacija ILAE (engl. *International League Against Epilepsy*) 1985. god. i ona je usprkos mnogim predloženim promjenama (5-8) i danas u rutinskoj uporabi za podjelu epilepsija i epileptičkih sindroma (9).

### 1. Localization related /focal, partial/ E,S

#### 1.1. Idiopathic, age related

- benign childhood E with centrotemporal spike
- childhood E with occipital paroxysms

#### 1.2. Symptomatic

### 2. Generalized E and S

#### 2.1. Idiopathic, age related

- benign neonatal familial convulsions
- benign neonatal convulsions
- benign myoclonic E in infancy
- childhood absence E (pyknolepsy)
- juvenile absence E
- juvenile myoclonic E (impulsive petit mal)
- E with grand mal seizures (GTCS) on awakening

#### 2.2. Idiopathic and/or symptomatic

- West syndrome
- Lennox-Gastaut syndrome
- E with myoclonic-astatic seizures
- E with myoclonic absences

#### 2.3. Symptomatic

- 2.3.1. Nonspecific etiology-early myoclonic encephalopathy
- 2.3.2. Specific syndromes

### 3. E and S undetermined as to whether they are focal or generalized

#### 3.1. With both generalized and focal seizures

- neonatal seizures
- severe myoclonic E in infancy
- E with CSWS during slow wave sleep
- acquired epileptic aphasia (Landau-Kleffner syndrome)

#### 3.2. With only generalized or focal seizures

#### 4. *Special syndromes*

##### 4.1. Situation related seizures

- FC
- isolated, apparently unprovoked epileptic events

##### 4.2. E characterized by specific mode of seizure precipitation

- Reflex epilepsies

##### 4.3. Chronic progressive epilepsy partialis continua of childhood

E – engl. Epilepsy

S – engl. Epileptic syndrome

GTCS – engl. Generalized Tonic – Clonic Seizures

FC – engl. Febrile Convulsions

U svakodnevnoj kliničkoj praksi još uvijek je aktualna jedna od najstarijih klasifikacija epileptičkih napadaja [Klasifikacija ILAE iz 1981. godine (10)] koja ih grubo dijeli na parcijalne (s elementarnom i kompleksnom simptomatologijom sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje) i generalizirane atake (tipični i kompleksni absence, mioklone atake te generalizirane toničko-kloničke i atoničke atake). Parcijalne atake s elementarnom simptomatologijom (EPA – engl. *Elementary Partial Attacks*) manifestiraju se bez poremećaja svijesti, s motornim, somatosenzornim, ili specijalnim senzornim simptomima (koji se mogu manifestirati kao Jacksonov hod), autonomnom simptomatologijom, te ponekad psihičkim simptomima. Ako su simptomi predominantno psihosenzorni, uglavnom su posljedica poremećaja viših kortikalnih funkcija te aficiraju mezijalne temporalne strukture (amigdala, hipokampus, parahipokampalni girus), a u pravilu postoji određeni stupanj poremećaja svijesti. Psihički simptomi su vrlo tipični, javljaju se disfazički poremećaji, dismnestički simptomi (*déjà-vu*, *déjà-vecu*, *déjà-entendu* ili u *jamais* varijante), kognitivni fenomeni - *dreamy states*, distorzije vremena i prostora, fenomeni depersonalizacije i derealizacije, afektivni simptomi (srdžba, bijes, strah, itd.), iluzije, kao i često strukturirane halucinacije svih modaliteta.

## EPILEPTIČKE ATAKE S KOMPLEKSNOM SIMPTOMATOLOGIJOM

Epileptičke atake s kompleksnom simptomatologijom (CPA - engl. *Complex Partial Attacks*) se u kliničkoj praksi dijele na atake temporalnog i ekstratemporalnog ishodišta.

## KOMPLEKSNE PARCIJALNE EPILEPSIJE TEMPORALNOG ISHODIŠTA

Kompleksne parcijalne epilepsije (CPA) s ishodištem u temporalnom režnju su najčešće (50-70% svih CPA), i manifestiraju se karakterističnim trijasom simptoma:

- aura
- temporalni pseudoabsence
- automatizmi

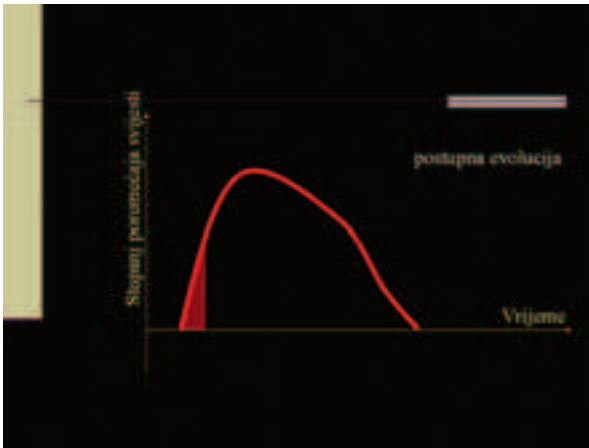
Od velikog se broja bolesnika, poglavito u bolesnika s verificiranom meziotemporalnom sklerozom, a kliničkom manifestacijom po tipu mezijalne temporalne ili rjeđe lateralne temporalne epilepsije, u anamnezi dobije podatak o febrilnim konvulzijama u ranoj dojenačkoj dobi ili ranom djetinjstvu. Osim febrilnih konvulzija najčešći uzroci temporalnih epilepsija su: genske mutacije voltažno ovisnih ionskih kanala i GABA-ergičkih receptora, hipokampalna skleroza, tumori, krvžilne malformacije, infekcije, postinzultna stanja, posttraumatske gliotične promjene, i sve aktualnije fokalne kortikalne displazije (11,12).

Temporalne epilepsije se često u svakodnevnoj praksi nazivaju i „limbičke epilepsije“, i njihova fenomenologija je vrlo prepoznatljiva:

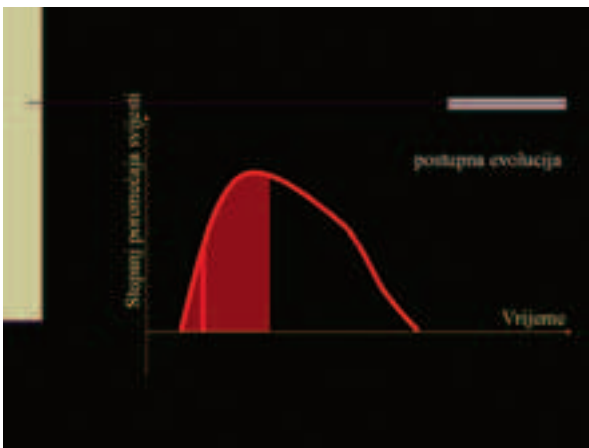
- temporalni pseudoabsence
- psihomotorna simptomatologija ili automatizmi
- psihosenzorni simptomi
- psihički simptomi (kognitivni i emocionalno-afektivni simptomi)

Temporalni pseudoabsence je arest započete radnje, kao posljedica reakcije hipokampusa i amigdala, a karakterizira ga zagledanost praćena zbunjenošću, strahom, i vrlo često oroalimentarnim automatizmima. Navedeni automatizmi su predominantno eupraksički, tj. dobro adaptirani, ali mogu biti i dispraksički (većinom postiktalni, postkonfuzijski), a najčešće su kontinuirana prethodne aktivnosti. Rjeđe automatizmi mogu biti reaktivni, tj. *de novo* nastali automatizmi, ili automatizmi s arhaičnim motornim uzorcima. Njihovo ishodište su amigdala ili periamigdalarna regija (12).

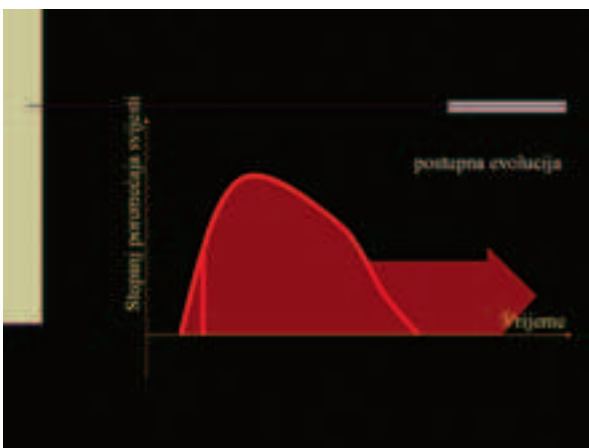
*Meziotemporalne epilepsije* (engl. *mesioTemporal Lobe Epilepsy* – mTLE) počinju uglavnom u kasnom djetinjstvu ili adolescenciji, i u velikog broja bolesnika se pretpostavlja da je uzrok hipokampalna skleroza, tj. u njih su klinički često preegzistentne kompleksne febrilne konvulzije.



Sl. 1. Stupanj poremećaja svijesti za vrijeme aure kod mTLE



Sl. 2. Stupanj poremećaja svijesti za vrijeme temporalnog pseudoabsence-a kod mTLE.



Sl. 3. Stupanj poremećaja svijesti u postiktalnom razdoblju kod mTLE.

Aura je (u 90% bolesnika) karakterizirana visceralnim simptomima (nejasnim senzacijama koje se iz epigastrija šire kranijalno), praćenim najčešće gustatornim i olfaktornim senzacijama te dismne-

stičkim i afektivnim simptomima. Ponekad se javljaju i kompleksne interne senzacije te iluzije, a atake se često sekundarno generaliziraju (sl. 1).

Za temporalni pseudoabsence vrlo su tipični oralimentarni (u 70% slučajeva) ili gesturalni automatizmi (sl. 2).

U postiktalnom razdoblju bolesnik je konfuzan, prostorno i vremenski dezorijentiran, a mogu se javiti i glavobolje te disfazičke smetnje po tipu motorne nefluentne disfazije (sl. 3).

Najznačajnije familijarne autosomno dominantne fokalne epilepsije su:

- autosomno dominantne nokturne epilepsije frontalnog režnja (engl. ADNPLE – *Autosomal Dominant Nocturnal Frontal Lobe Epilepsy*)
- familijarne meiotemporalne epilepsije
- familijarne autosomno dominantne lateralne temporalne epilepsije
- autosomno dominantne fokalne epilepsije sa slušnim senzacijama
- familijarne fokalne epilepsije s različitim žarištima

*AD familijarna mTLE* se klinički manifestira kao jednostavna žarišna ataka s *déjà-vu* fenomenima, ponekad mentalnim iluzijama i halucinacijama svih modaliteta, te autonomnim poremećajima. Kao najčešće simptome bolesnici navode osjećaj straha, panike, vidne i slušne iluzije s distorzijom svjetla i zvuka, te česte somatosenzorne senzacije (utrnutost, mravinjanje). Navedene AD mTLE u 66% slučajeva prelaze u kompleksne parcijalne atake, a u 2/3 se sekundarno generaliziraju.

*Lateralne temporalne epilepsije* su klinički karakterizirane tipičnom austom - strukturirane halucinacije (auditorne, kompleksne vizualne, vestibularni fenomeni, smetnje percepcije i poremećaj govora - dominantna hemisfera, rjeđe gustatorne ili olfaktorne halucinacije) ili iluzije veličine (mikropsija/makropsija), oblika, težine, razdaljine ili zvukova. Automatizmi (unilateralni) uglavnom zahvaćaju prste i šake, dok se u nogama javljaju bilateralno, ponekad je prisutan i nemir u nogama. Motorni iktalni simptomi uključuju kloničke kontrakcije facijalne mišićne mase, grimasiranje, te automatizme ruku i prstiju, s distoničkom posturom gornjih ekstremiteta te bilateralnim angažmanom donjih ekstremiteta. Česta je vokalizacija, rotacija cijelog tijela, dok je poremećaj svijesti blaže izražen u odnosu na mTLE. Nerijetka je sekundarna generalizacija.

U AD *familijarnih* LTLE uočena je sveza s kromosom 10q (gen Epitempin). To je prva fokalna idiosinkratska epilepsija koja nije vezana za voltažno ovisne ionske kanale. Ako se klinički manifestira s afazičkim atakama, tada je prisutna sveza s kromosomom 10q22-q24. Vrlo često su prve manifestacije jednostavne slušne halucinacije (zvonjenje, zveckanje, pjevušenje, mumljanje). Rijetko prelaze u CPA sa sekundarnom generalizacijom.

### Fenomenologija limbičkog sustava – psihički simptomi

Psihički se simptomi dijele u dvije osnovne skupine - intelektualni i afektivno-emocionalni fenomeni: *dreamy states*: - intelektualna aura od rekolekcija (*déjà vu*, *-vecu*, *-entendu*), nefamilijarne nerealne rekolekcije (*jamais vu*, *-vecu*, *-entendu*); forsirano mišljenje (*pansee parasite*); brza rekolekcija epizoda iz prošlosti - panoramske vizije; emocionalne aure - strah, nemir, aura *de tristesse*, zadovoljstvo, eureka *feeling*, ekstatičnost i dr.

Interiktalno bolesnici ponekad pokazuju promjene osobnosti, hiperseksualnost, agresivnost, strahove, pojačan interes za religiju, smrt, kozmologiju ili filozofiju. Često je prisutna skribomanija, opsesivnost, hiperlogoreja, viskoznost.

### Fenomenologija limbičkog sustava – psihosenzorni simptomi

Javljaju se iluzije i halucinacije (unimodalne ili polimodalne). Svijest je očuvana u globalnom smislu. Psihosenzorni simptomi ili fenomeni često predstavljaju auru ili su primiktalni simptom.

Iluzije se mogu manifestirati kao vidne, auditorne, somestetičke, vertiginozne, olfaktorne (parosmija, hiperosmija, kakosmija) i gustatorne (hipergeuzija i parageuzija). Vidne iluzije uglavnom su posljedica distorzije percepcije (mikropsija, makropsija, plagiopsija, akromatopsija, eritropsija, ksantopsija, paliopsija, monokularna diplopija, „*quick motion*“, i dr.). Najčešće auditorne iluzije su makroakuzija, makropreakuzija, mikroteleakuzija i paliakuzija.

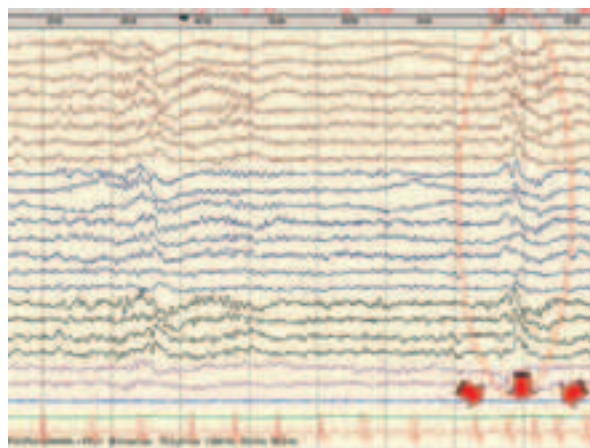
Iktalne halucinacije, bez obzira javljaju li se kao elementarne ili strukturirane, česta su klinička simptomatologija limbičkog sustava. Elementarne halucinacije se obično definiraju kao pozitivni i negativni fenomeni, koji mogu biti stacionarni ili pokretni, kao crna ili kolorirana geometrijska tijela i druge figure i znakovi. Strukturirane iktalne halucinacije su nešto rjeđe, i uglavnom tipa scenskih događaja s osobama i figurama, ponekad deformi-

ranim ili opet poznatim bolesniku, a rijedak oblik iktalnih halucinacija je heautoskopija. Jednostavne auditorne halucinacije su kuckanje, zvonjenje, šuštanje, dok kod kompleksnih bolesnik čuje uz zvukove i cijele pjesme i orkestralnu muziku. Olfaktorne i gustatorne halucinacije su uglavnom kombinirane i najčešće u svojoj podlozi imaju patološki tumorski proces. Iktalni vertigo je rijedak.

### Fenomenologija limbičkog sustava – autonomni iktalni simptomi

Autonomna iktalna simptomatologija može se očitovati s viscerosenzornim (koji se ne mogu objektivizirati) i visceromotornim simptomima. Viscerosenzorni fenomeni uključuju: epigastričku auru, torakalne konstrikcije, palpitacije, osjećaj gladi, žeđi, vrućine i/ili hladnoće, abdominalnu bol, nejasne genitalne senzacije, te ponekad glavobolju tipa paroksizmalne glavobolje ili hemikranije.

Visceromotorni simptomi imaju svoje ishodište u amigdalarnoj regiji i hipotalamičkoj areji koja kontrolira emocionalne odgovore – Hacer. Najozbiljniji simptomi su kardiovaskularni (tahikardija, bradikardija, tahikardija – sindrom, bradikardija, aritmije tipa Mobitz I, II, Wenkebachove periode, paroksizmi arterijske hipertenzije, SA blok, SA arest, SUD, sindrom bolesnog sinusa, itd.). Respiratorni simptomi su uglavnom pojave hiperventilacije, apnoičkih epizoda, ili rjeđe respiratorni arest. Manje su značajne pupilarne promjene (midrijaza, mioza, hipus), sudo i pilomotorne reakcije (piloerекcija, tresavica, znojenje, salivacija, lakrimacija, rinoreja). Gastrointestinalni simptomi su povraćanje, erukacija, borborigmi. Genitourinarne senzacije javljaju se uglavnom u obliku mikturicije, defekacije, erekcije te ejakulacije. Značajne su i



Sl. 4. EEG poligrafija – difuzna paroksizmalna disritmija korelira s pojavom SVES u EKG-u.

hormonske promjene u smislu porasta serumskog prolaktina, što nam služi ujedno i kao dijagnostički postupak za razlikovanje epileptičke atake od ne-epileptičke manifestacije.

Kliničku konfuziju često puta u svakodnevnoj praksi predstavljaju epileptičke kardijalne asistole. Poglavito kada se manifestiraju epizodama kolapsa i gubitkom svijesti, bez konvulzivnih manifestacija, s verificiranim razdobljima asistole, ponekad i više od 20 sekundi. Poznato je da se kardijalne aritmije provociraju stimulacijom gornjeg pola frontalnog lobusa, orbitalnog korteksa, motorne i premotorne kortikalne regije, anteriornog dijela temporalnog režnja, te inzule i girusa cinguli. Stoga je neophodno pri svakom nativnom EEG monitoriranju istodobno uključiti i poligrafske parametre (EKG i respiraciju) (2,12).

Sl. 4. pokazuje EEG poligrafiju – difuzna paroksizmalna disritmija korelira s pojavom SVES u EKG-u.

## KOMPLEKSNE PARCIJALNE EPILEPSIJE FRONTALNOG ISHODIŠTA

*Funkcijska i citoarhitektonička podjela epilepsija frontalnog režnja (2, 13)*

Precentralna regija (Brodmann 4 - primarni motorni korteks)

- agranularni korteks
- velika koncentracija piramidnih stanica - motorni *output*

Premotorna regija (Brodmann 6)

- kontinuirani frontalni operkulum (areja 44, 45, SMA)

Prefrontalna regija (Brodmann 8, 9, 10 - anteriorno se proteže do polja 46)

- granularni korteks
- regija multisenzornog *input-a*

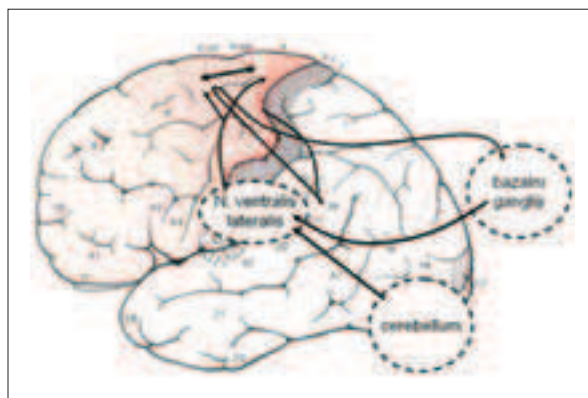
*Limbički korteks*

(Brodmann 24 - anteriorni cingulum, 25 - posteriorni orbitalni korteks, 32 – šireći se do Brodmannovih polja 25, 13, 14)

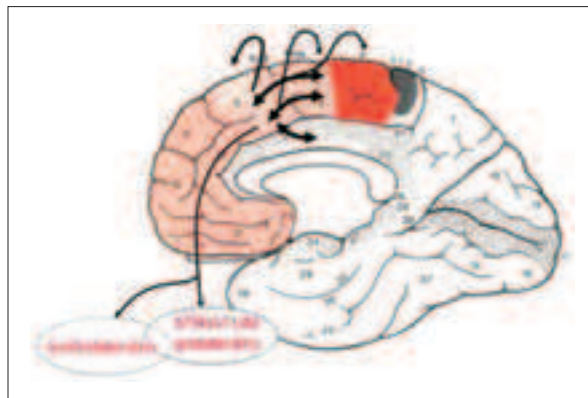
- filogenetski stara regija
- bilaminarna struktura

## Semiologija frontalnih CPA

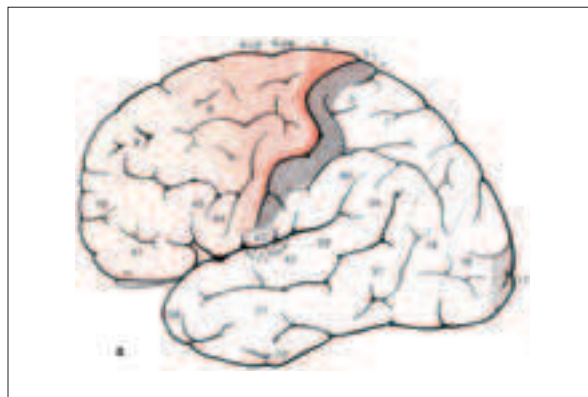
1. Dorzolateralne frontalne atake (intermedijarni frontalni sindrom ili fenomenologija premotorne regije)
2. Anteriorne frontalne atake (frontopolarne atake)
3. Medijalne frontalne atake
4. Orbitofrontalne atake (frontobazalne cingularne atake)
5. Operkularne atake



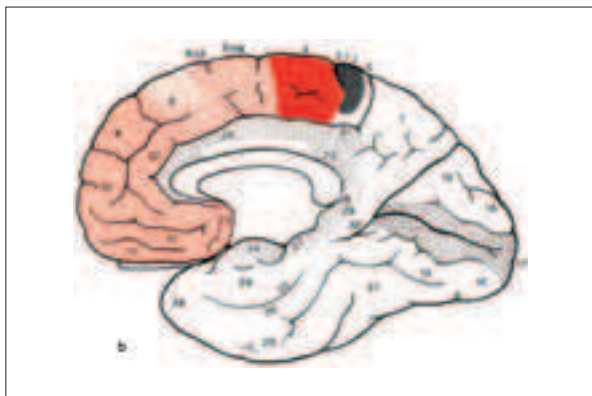
Sl. 5. Glavne aferentne sveze Brodmannove areje 4 i 6.



Sl. 6. Glavne konekcije SMA (suplementarne motorne areje).



Sl. 7. Lateralne kortikalne interkonekcije i aferencije.



Sl. 8. Sveze medijalnog i orbitalnog korteksa.

Dorzolateralne (premotorne sveze) čine lateralne kortikalne interkonekcije i aferencije te sveze medijalnog i orbitalnog korteksa.

#### *Dorzolateralne frontalne atake*

a) atake iz primarnog motoričkog korteksa (Brodmann 4 - centralne atake)

- parcijalne somatomotorne atake (atake Braivais – Jackson)
- kontinuirane somatomotorne atake (Kosewnikow)
- nema poremećaja svijesti niti psihomotornih automatizama
- uglavnom bez aure
- aura: bol u ruci, forsirana postura ruke s fleksijom nadlaktice, hemiklonički trzajevi lica i ruke, bez smetnji govora

b) intermedijarni frontalni girus (Brodmann 8)

- brzo širenje u govornu regiju Broca
- inicijalno poremećaj svijesti
- „staring“ s kratkotrajnom toničkom elevacijom glave i vrata, gornjeg dijela trupa naprijed-natrag
- kontraverzivne facijalne kontrakcije i verzija glave
- nefluentna disfazija

c) širenje epileptogeneze u premotornu regiju (Brodmann 6) ili SMA

- elevacija abduciranog ekstremiteta s fleksijom u laktu
- trzajevi ramena, devijacija glave i očiju prema odignutoj ruci
- tonička fleksija vrata
- gubitak tonusa

- vokalizacija: palilalija, perseveriranje, „speech arrest“, afazija, grimasiranje
- oroalimentarni automatizmi (afekcija amigdale i hipokampusa)

#### *Frontopolarne atake ili anterione frontalne atake*

- inicijalni gubitak svijesti
- verzija očiju i glave, posture, unilateralne toničke facijalne kontrakcije
- brza, simetrična generalizacija (propagacija u talamičku retikularnu formaciju preko perikalozo-cingularne regije, a manifestiraju se kao toničko-kloničke kontrakcije)
- automatizmi: smijeh, pjevanje, hodanje, perseveriranje („idi“ i dr.), forsirano mišljenje
- evolucija – kontraverzivni pokreti i aksijalni klinički trzajevi, autonomni znaci
- upadanje u dubok san

#### *Medijalne frontalne atake (ishodište SMA i anteriorni cingularni korteks)*

- SMA: kontraverzivna devijacija glave (90%) - posteriorni fokus
  - 10% ipsiverzivna devijacija - anteriorni fokus
  - inducirana vokalizacija
  - inhibicija voljne aktivnosti
  - unilateralna ili bilateralna postura ruke ili noge
  - brzi, nekoordinirani pokreti
  - pokreti hodanja
  - autonomni odgovori
  - afazija
  - propagacija u hipokampoamigdalnu regiju: oroalimentarni, gesturalni automatizmi, parcijalne motorne atake, urinarna inkontinencija
- Cingularni fokus:
  - autonomni znaci - bljedilo, tahikardija, midrijaza, urinacija, apneja
  - motorni znaci - inicijalna elevacija ruke, ekstenzija glave, devijacija glave i očiju, bilateralni asimetrični trzajevi lica, pad s brzim oporavkom, verbalizacija, smijeh (gelastičke atake), plač, stenjanje

- automatizmi - repetitivni, reaktivni, bilateralni, jednostavni pokreti tipa dodirivanja, trljanja, cuclanja, istežanja, te kompleksni pokreti nalik na fetalnu posturu, genitalne manipulacije
- svijest – „*dreamy states*“, parcijalni ili kompletni kratkotrajni gubak svijesti, pseudoabsence

### *Orbitofrontalne ili frontobazalne cingularne atake*

- uglavnom noćno javljanje
- prethode neobični osjećaji: gušenje, gubitak ravnoteže, „*room closing*“
- automatizmi: treptanje, buljenje, psovanje, udaranje rukama i nogama, tapkanje nogama, udaranje po predmetima, pokreti poput trčanja, pelvički trzajevi (oralni – bimanualni - bipedalni automatizmi)
- rjeđe visceralni automatizmi: žvakanje, oblizivanje, mljackanje
- gubitak svijesti, devijacija glave i očiju, generalizacija (tonička postura)
- prestrašen izraz lica, crvenilo, glasno vrištanje, trčanje po sobi
- iluzije percepcije, „*slow motion*“ senzacije

### *Atake s ishodištem u girusu postcentralisu*

- kontralateralne parestezije i disestezije, utrnutost
- osjećaj pokretanja, želja za pokretanjem
- bol, marš parestezija
- neosjetljivost stopala koja vodi toničkim kontrakcijama noge ili inverziji stopala
- abdominalna bol, mučnina, povraćanje na što se nadovezuje generalizirana toničko-klonička ataka (GTKA) ili adverzivna ataka

### *ADNFLE (autosomno dominantne noćne epilepsije frontalnog ishodišta)*

- AD sa 70% penetracijom, veza s kromosomom 20q i 15q
- mutacije nađene na genu CHRNA4 koji enkodira alfa 4 i beta 2 subjedinicu nikotinskog acetilkolinskog receptora

- homogeni klinički fenotipovi
- hipermotoričke atake (slične SMA)
- praktički svakonoćno, u spavanju (hipnagogna stanja ili kratko prije buđenja), u klasterima
- distonička postura ili tonička kontrakcija udova i tijela, ponekad sa superponiranim kloničkim manifestacijama
- padanje s kreveta ili puzanje
- u 2/3 nespecifična somatosenzorna aura i psihički ili autonomni simptomi
- česte sekundarne generalizacije

## PARCIJALNE EPILEPSIJE PARIJETALNOG ISHODIŠTA

Parcijalne epilepsije parijetalnog režnja su relativno rijetki oblik javljanja i predstavljaju svega 6% parcijalnih epilepsija (2). Klinička slika varira s obzirom na ishodište epileptogeneze, te ih dijelimo na atake koje polaze iz:

- operkularne regije
- lobulus parietalis inferior
- lobulus parietalis superior

Tipična je brza propagacija u frontalni i temporalni režanj s njihovom simptomatologijom, ili u dublje supkortikalne strukture.

Atake s ishodištem iz *operkularne regije* uglavnom nisu praćene poremećajem svijesti, nego promjenama percepcije. Počinju s aurom koju karakterizira osjećaj vrućine ili kiseline u želucu, grlu, osjećaj lošeg okusa, ponekad praćen blažim ispadom perifernog vida, rjeđe suženje vidnog polja (preostaje samo centralni vid). Mogu se javiti pozitivne elementarne vidne halucinacije (svjetlucave zvjezdice i sl.), te kompleksne vidne iluzije (mikropsija i makropsija, mikroteleopsija, palinopsija, metamorfopsija). U 2/3 slučajeva javljaju se somatosenzorne atake (parestezije ili disestezije u dorzumu šake koje potom involviraju prste, te ascendiraju duž ruke proksimalno), kao i smetnje u verbalnoj ekspresiji, te finalno moguće kloničke manifestacije aficiranog ekstremiteta. Ako se jave motorički fenomeni, vezani su uz ipsilateralnu polovicu lica. Čest simptom su gustatorne halucinacije i orofaringealni automatizmi (gutanje, pomicanje jezika, mljackanje, oblizivanje) zbog čega ih je važno diferencijalno dijagnostički razlučiti od epilepsija temporalnog ishodišta. Posebni klinički fenotip oper-



kularne regije su senzorno-specifične „startle“ atake. Rijetko se javljaju slušne iluzije, i genitalne senzacije kao i orgazam. Iznimno je rijetko opisana flektirana distonička postura ruke, intermitentna oštra bol u prvobitno utrnutim dijelovima ekstremiteta, kao i paleće senzacije u području orbite kao i zigomatične kosti (14).

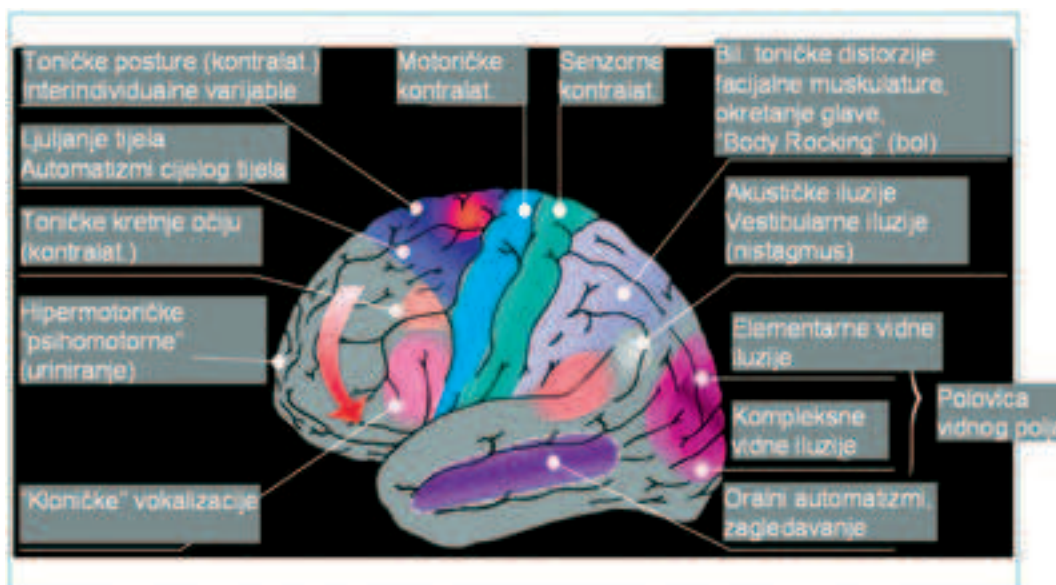
Simptomatologiju *lobulus parietalis inferior-a* s obzirom na lokalizaciju senzornog asocijativnog korteksa, karakterizira poremećaj percepcije tijela – somatičke iluzije (distorzija posture, pozicije ekstremiteta ili osjećaj odsutnosti ili nedostatka dijela tijela). Areja je odgovorna za posturalnu modifikaciju ruke i osjećaj nekontroliranog pokretanja, a javljaju se i kasni bilateralni automatizmi. Semiologija postcentralnih parijetalnih ataka je vrlo tipična, bolesnici navode parestezije koje počinju od donjeg ekstremiteta te ascendiraju i zahvaćaju cijelu polovicu tijela, te završavaju bihevioralnim arestom i „zagledanošću“. Potom u većini slučajeva dolazi do gubitka kontrole u aficiranom ekstremitetu, a rjeđe se u istima javljaju gesturalni automatizmi ili kružni pokreti praćeni motornom ne-fluentnom afazijom uz potpuno razumijevanje rečenog. Ako se jave motorički fenomeni u donjem su ekstremitetu praćeni fleksijom u laktu i odizanjem ruke.

Atake ishodišta iz *lobulus parietalis superior-a* nalik su na temporalni pseudoabsence, nakon čega dolazi do abdukcije ruke, dok je kontralateralna ruka flektirana u laktu i prstima. Na kraju atake javlja se bihevioralni arest, dezorijentacija. Ponekad bolesnik čuje, ali ima ne-fluentnu motornu afaziju. Atake su najčešće precipitirane iznenadnim

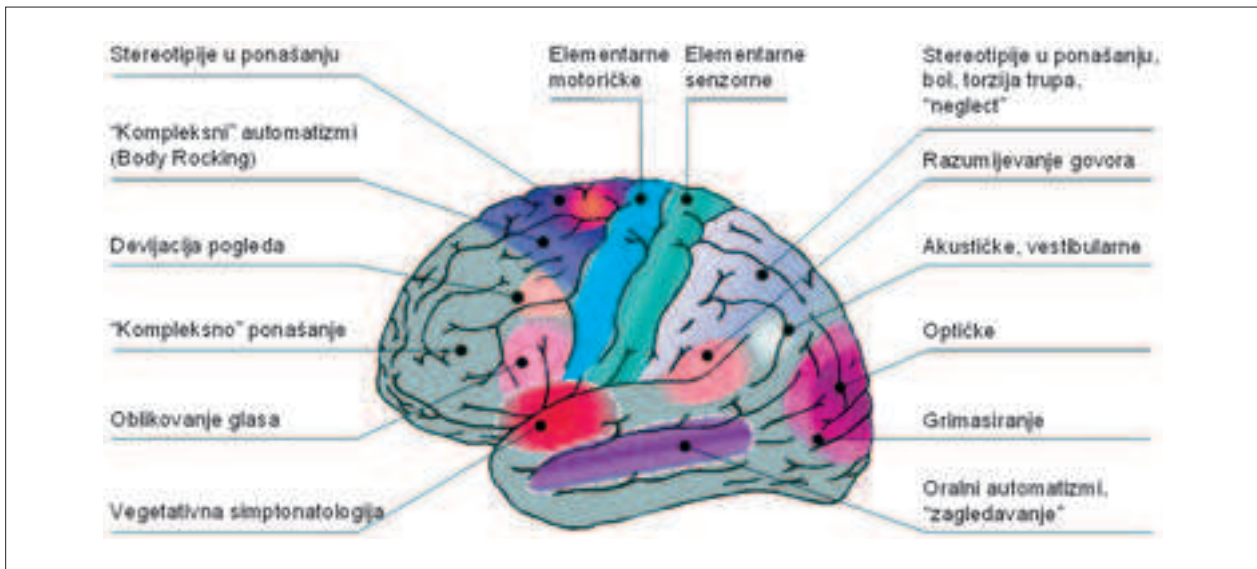
događajem, umorom ili anksioznošću. Od ostalih kliničkih simptoma česti su rotacija (giratorne križe), vidne halucinacije, vertigo, tinitus. U svim je slučajevima moguća sekundarna generalizacija. Ako je aficirana dominantna temporoparijetalna regija javlja se aleksija s agrafijom i miskalkulija kao lingvistički poremećaj. Spacijalna dezorijentacija je tipični znak afekcije nedominantne parijetookcipitalne (POT) regije. POT regija se osim navedenog manifestira Wernickeovom afazijom, gubitkom svijesti uz gesturalne i verbalne dispraksičke automatizme, „speech arrest-om“, bilateralnom toničkom ukočenošću gornjih udova, kasnije tijekom atake i donjih ekstremiteta, te fenomenom devijacije glave i očiju. Finalno se javlja konfuzija i postiktalna amnezija. Semiologija parijetookcipitalnog fokusa su neformirane vidne halucinacije, kontralateralna utrnutost ekstremiteta i kloničke atake, a kasni fenomeni su vertigo i tinitus. U 22% bolesnika se postiktalno javlja Toddova paraliza, a u svega 7% disfazija.

## PARCIJALNE EPILEPSIJE OKCIPITALNOG ISHODIŠTA

Glavne epileptičke manifestacije ove regije su vidne i okulomotorne senzacije. Najčešći *vidni simptomi* su elementarne (pozitivne i negativne; kolorirana svjetla, stacionarna ili pokretna geometrijska tijela) ili strukturirane vidne halucinacije (scenski događaji s osobama, figurama, ponekad deformirani, ponekad bolesniku poznati, heautoskopija), tranzitorna amauroza (uglavnom kod strukturnih lezija), vidne iluzije (mikropsija, makropsija, pla-



Sl. 9. Semiologija CPA ekstratemporalnog ishodišta.



Sl. 10. Semiologija parcijalnih ataka.

giopsija, teleopsija, displatiopsija, akromatopsija, eritropsija, ksantopsija, astereoagnozija, paliopsija – sakadirana slika, poliopija i „*quick motion*“, palinopsija – perseveriranje slike), vidna agnozija, monokularna diplopija i gotovo svi poznati uzorci ispada vidnog polja. Kao poseban entitet javljaju se iktalni okularni fenomeni, odnosno okulomotorne manifestacije, za koje je tipična tonička devijacija glave i očiju (okulotonička simptomatologija), koja je uglavnom kontraverzivna. Ako se javi okuloklonička devijacija ili nistagmus, tipična je kontraverzivna brza komponenta, i ponekad je povezana s verzijom glave i trupa, i u podlozi je uglavnom prisutna strukturna lezija. Kao iktalni okularni simptom može se javiti i repetitivno zatvaranje očiju ili forsirano treptanje.

U trećine ili gotovo polovice bolesnika javlja se postiktalna, predominantno frontalno lokalizirana glavobolja. Za atake je tipično diurno javljanje i uglavnom pojava u multiplim klasterima. Propagacija epileptogeneze u anteriorne regije (temporalni, parijetalni i frontalni režanj), generira njihovu simptomatologiju i pojavu sekundarnih hemikonvulzija ili generaliziranih konvulzija.

Klinički je značajno razlikovati suprakalkarine i infrakalkarine atake, jer one pokazuju različit uzorak propagacije epileptogeneze. Infrakalkarine atake se šire u temporalni režanj, i klinički manifestiraju kao parcijalne atake s kompleksnom simptomatologijom, dok suprakalkarina epileptogeneza pokazuje širenje u parijetalni režanj i centralne regije i klinički se manifestira žarišnim senzornim i motornim simptomima, asimetričnim toničkim atakama ili generaliziranim atakama.

#### Posebni klinički entiteti sa simptomatologijom okcipitalnog režnja (2)

- Benigna okcipitalna epilepsija djetinjstva (Gastautov i Panayiotopoulosov sindrom)
- Jeavonsov sindrom
- Fotosenzitivna epilepsija
- Idiopatska fotosenzitivna epilepsija okcipitalnog režnja
- VGS (engl. *VideoGame induced Seizures*)
- TV epilepsija
- Autoinducirane epileptičke atake
- *Startle* inducirane epileptičke atake
- Idiopatska epilepsija tijekom čitanja

#### Benigna epilepsija djetinjstva s okcipitalnim paroksizmima (Gastautov sindrom)

To je lokalizacijski idiopatski i o dobi ovisan epileptički sindrom koji se javlja u kasnijoj dječjoj dobi (srednja dob početka je 6 godina). U kliničkoj se slici ističu vidni simptomi (hemianopsija, amauroza, apstraktne i kompleksne strukturirane vidne halucinacije, devijacija očiju) koje se javljaju gotovo svakodnevno, traju vrlo kratko, ali uglavnom u klasterima. Kao iktalni fenomen ili postiktalno javljaju se migrenozne glavobolje, a moguća je i sekundarna generalizacija. U EEG-u nalazimo tipičan uzorak šiljak-val kompleksa, zašiljenih i sporih valova okcipitalno, paroksizme šiljak-val i polišiljak-val kompleksa posteriorno, uz dobro iz-

raženu reakciju vizualnog blokiranja. Diferencijalno-dijagnostički ih je povremeno teško razlikovati od migrene ili simptomatske okcipitalne epilepsije tipa mitohondrijskih bolesti (Alpersova bolest, MELAS), ili celijakije, pa čak i fokalne kortikalne displazije. Bolest pokazuje dobru prognozu sa spontanom remisijom u 60% slučajeva u razdoblju puberteta. Zlatno terapijsko pravilo su valproati i karbamazepin, uz dodatak lamotrigina ili gabapentina.

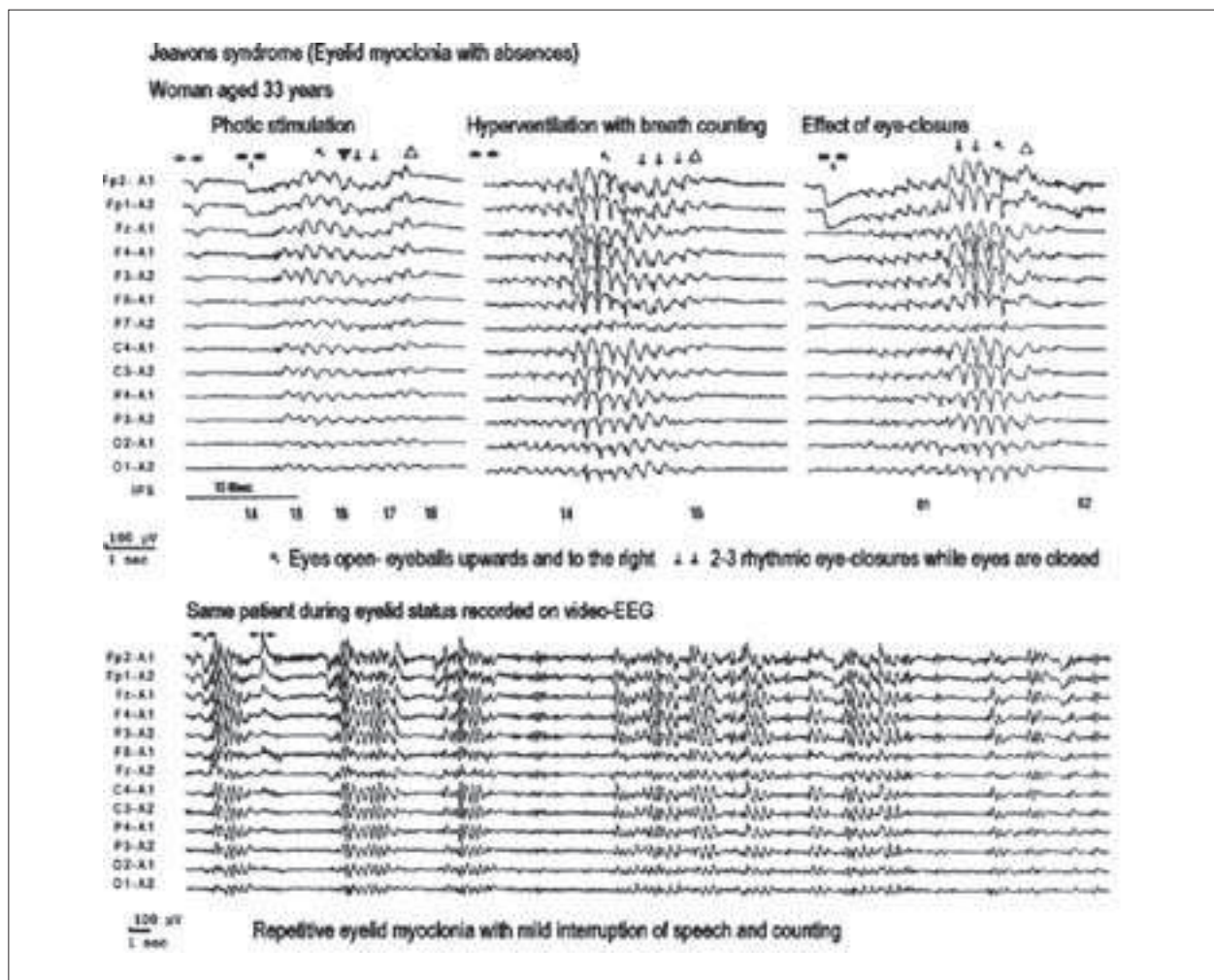
### *Benigna dječja epilepsija sa centrotemporalnim šiljcima (Rolandička epilepsija)*

Dokazana je poveznica s kromosomom 15q14. U 10-20% oboljelih u anamnezi su pozitivne febrilne konvulzije. Izražena je muška predominacija (1,5). Mogu se javiti od prve do 14. godine života, s najčešćom pojavnošću između 7. i 10. godine života. Klinički su tipični unilateralni facijalni sen-

zomotorni simptomi, oro-faringo-laringealne manifestacije (disestezije unutar usta, obraza, jezika, guturalni zvuci, grgljanje), „speech arrest“, te hipersalivacija. U trećine slučajeva javljaju se hemifacijalne atake (kloničke kontrakcije donje usnice koje se šire na ipsilateralnu ruku); 75% ataka se javlja u snu. Prognoza je odlična, manje od 2% bolesnika razvije kroničnu epilepsiju. Terapija izbora je karbamazepin (okskarbazepin).

### *Benigna okcipitalna epilepsija ranog početka (Panayiotopoulosov sindrom)*

To je drugi lokalizacijski idiopatski o dobi ovisan epileptički sindrom ranijeg početka, s pojavnošću između 1. i 14. godine života (srednja dob: 4-5 godina), s prevalencijom od 0,6%. Predstavlja 28% svih benignih fokalnih epilepsija djetinjstva. Prema epidemiološkim studijama je 3-4 puta češći od Gastautovog sindroma.



Sl. 11. EEG u 33-godišnje osobe oboljele od Jeavonsovog sindroma kod koje je u terapiju bio uključen karbamazepin, što je pogoršalo kliničku sliku i dovelo do repetitivnih mioklonizama vjeđa s blagim poremećajem i govora. Vidljive su promjene u EEG-u prilikom fotostimulacije, hiperventilacije i učinak zatvaranja očiju.

Klinički su tipične noćne atake s iktalnom mučninom i povraćanjem, hipersalivacijom, devijacijom očiju, midrijazom, miozom, a u nekim slučajevima s evolucijom u hemikloničke atake, tada praćene izrazitim vegetativnim simptomima, inkontinencijom urina, termoregulatornim promjenama, hiperventilacijom i glavoboljom. Mogu se i sekundarno generalizirati. Nije rijetka pojava vegetativno induciranih iktalnih sinkopa, koje su diferencijalno dijagnostički problem. Atake su često prolongirane i traju satima, a poznate su i epizode epileptičkog statusa u obliku absence ili autonomnog statusa epileptikusa.

U EEG-u su prisutne viševoltažne zašiljene formacije okcipitalno, bez promjena na reakciju vizualnog blokiranja odnosno otvaranja očiju. U malog broja bolesnika bolest prelazi u druge kliničke fenotipske oblike, dok je prognoza uglavnom vrlo dobra i u većini slučajeva nastupa remisija. Terapijski odabir je karbamazepin, dok se u akutnoj fazi kod prolongiranih napadaja apliciraju mikrokлизme diazepam.

Prema Shaharu i sur. veliki postotak djece ima miješanu kliničku prezentaciju Gastautovog i Panayiotopoulosovog sindroma (15).

### *Jeavonsov sindrom*

Klasificiran je kao refleksni idiopatski generalizirani epileptički sindrom (IGES) s dobro definiranom kliničkom slikom i tipičnim EEG parametrima. Predstavlja 13% idiopatskih generaliziranih epilepsija (IGE). Prosječna dob javljanja je između 2. i 14. godine života. Genetski je determiniran, 2 puta češće se javlja u djevojčica. Klinički se manifestira mioklonizmima vjeđa s absence atakama (rijetko i bez istodobnih absence ataka), tipično je da zatvaranje očiju inducira atake s pozitivnim EEG korelatom u kojem su vidljivi kratkotrajni hipersinhroni generalizirani paroksizmi šiljak-val kompleksa 3-6 Hz, uglavnom nakon zatvaranja očiju, s prisutnim fotoparoksizmalnim odgovorom.

Mioklonizmi vjeđa mogu biti praćeni i devijacijom bulbusa i glave prema gore, te ponekad blagim poremećajima svijesti. Atake su kratkotrajne, prosječno traju 3-6 sekundi, nakon zatvaranja očiju, i tada u klasterima. Tek nakon dužeg vremena dolazi do njihove sekundarne generalizacije ili su GTKA izazvane nedostatkom spavanja, neadekvatnim liječenjem, konzumacijom alkohola. Mioklonizmi ekstremiteta su iznimno rijetki. Miokloni epileptički status vjeđa opisan je u 1/5 bolesnika. Prognoza je dobra, premda je Jeavonsov sindrom

doživotni poremećaj, gdje se uz preporuku izbjegavanja precipitirajućih faktora bolesnik trajno podvrgava antiepileptičkoj terapiji – valproatima, etosuksimidom, klonazepamom, i levetiracetamom.

Sl. 11. pokazuje EEG u 33-godišnje osobe oboljele od Jeavonsovog sindroma u koje je u terapiju bio uključen karbamazepin što je pogoršalo kliničku sliku i dovelo do repetitivnih mioklonizama vjeđa s blagim poremećajem i govora (16).

### *Fotosenzitivna epilepsija*

Radi se o heterogeno epileptičkom stanju, a ne o epileptičkom sindromu, u kojem su atake izazvane fotostimulacijom. Genetski je determinirana (nasljeđe AD ili rjeđe Ar, vjerojatno veza s kromosomom 7q32 i 16p13). Klinički može biti asimptomatska tijekom cijelog života ili se manifestira epileptičkim atakama. Prevalencija je 1/4000, prosječna dob početka bolesti između 5. i 24. godine života (5% s epileptičkim atakama). Klinički je fotosenzitivnost izražena u juvenilnoj mioklonoj Janzovoj epilepsiji, Dravetovom sindromu, pa čak i progresivnim mioklonim epilepsijama tipa Unverricht Lundborg. Manifestiraju se kao i ostale idiopatske generalizirane epilepsije trijasom simptoma: mioklonizmima, absence atakama i GTKA, odnosno kombinacijom kliničkih fenotipova. Rjeđe su u obliku okcipitalnih žarišnih ataka, a izuzetno rijetko su ekstraokcipitalne. Precipitirajući faktori su treperenje prirodnog svjetla, video igrice, gledanje u televizijski ekran ili računalni monitor, svjetla u diskotekama, itd. U 20-30% slučajeva u EEG-u su jasni generalizirani paroksizmi vezani uz otvaranje-zatvaranje očiju, fotoparoksizmalni odgovori, povremeno paroksizmi šiljak-val kompleksa brže varijante posteriorno, s tendencijom generalizacije ili bez nje. Prognoza je vrlo dobra, u 3/4 bolesnika nastupa remisija, uz antiepileptičku terapiju (valproati, levetiracetam) i izbjegavanje precipitirajućih faktora, osim što juvenilna mioklon epilepsija i Jeavonsov sindrom zahtijevaju doživotno uzimanje navedenih antiepileptika.

### *Idiopatska fotosenzitivna epilepsija okcipitalnog režnja*

Idiopatska fotosenzitivna epilepsija okcipitalnog režnja je novoprepoznati sindrom refleksne epilepsije s dobno ovisnim početkom. Prevalencija je 0,4% svih epilepsija. Značajno češće pogađa muškrace nego žene (6:1), sa širokim dijapazonom javljanja bolesti, od 15. mjeseca do 19. godine

života. Klinički su najčešće elementarne vidne halucinacije, nejasan vid, amauroza, devijacija glave i očiju, treperenje vjeđa i orbitalna bol. Navedeni simptomi mogu biti praćeni autonomnim manifestacijama, a od ostalih popratnih kliničkih fenotipova uglavnom se javljaju absence- i mioklonizmi, dok je sekundarna generalizacija rijetka. Opisani su i slučajevi bizarne iktalne simptomatologije koji izgledaju kao migrenske ili pseudoepileptičke atake. Postiktalno je česta glavobolja praćena mučninom i povraćanjem. Precipitirajući faktori su uzbuđenje, umor, fotostimulacija ili deprivacija spavanja. U EEG-u se nalazi tipični polišiljak-val kompleks ili šiljak-val kompleks brže varijante posteriorno, s tendencijom generalizacije preko obje hemisfere. Diferencijalno dijagnostički treba isključiti migrenu, Gastautov tip idiopatske okcipitalne epilepsije dječje dobi, idiopatsku fotosenzitivnu generaliziranu epilepsiju i pseudoatake. Prognoza je uglavnom dobra. Preporuča se anti-epileptička terapija (valproati, levetiracetam, ali i lamotrigin, karbamazepin i klobazam), uz izbjegavanje provokativnih faktora i situacija.

#### Idiopatska epilepsija tijekom čitanja

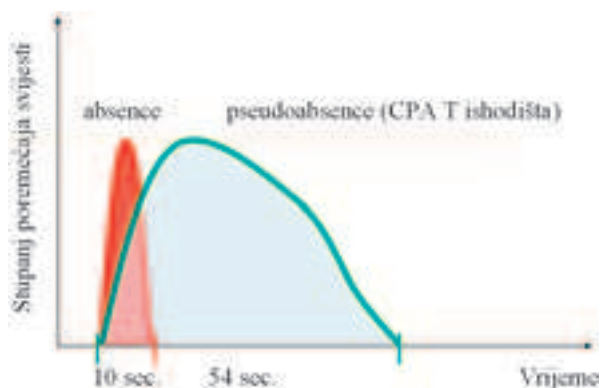
Idiopatsku epilepsiju tijekom čitanja opisali su Bickford i sur. još 1956. godine kao specifični rijetki epileptički sindrom, kod kojeg čitanje može precipitirati mioklonizme mastikatorne muskulature, s potencijalnom evolucijom i u GTKA. Javlja se uglavnom u pubertetu ili mladih adolescenata (od 12. do 25. godine života), a u 25% slučajeva obiteljska anamneza je pozitivna. Atake se izvrsno kupiraju valproatima, uz uklanjanje precipitirajućeg čimbenika (17).

## IDIOPATSKE PRIMARNO GENERALIZIRANE EPILEPSIJE

Prema Internacionalnoj klasifikaciji epileptičkih napada (ILAE, 1981. god.) primarno generalizirane epilepsije (PGE) dijele se na tipične i atipične absence (s kloničkom, toničkom, toničko-kloničkom i atoničkom komponentom), mioklone atake i GTKA. Poseban entitet koji se uglavnom javlja u malignim encefalopatijama s epilepsijom dječje dobi su atoničke ili akinetske krize (2).

### EPILEPSIJE KOJE SE MANIFESTIRAJU ABSENCE ATAKAMA

*Tipični absence* je nagli i iznenadni gubitak svijesti, uz prestanak svih motornih aktivnosti, ali uz oču-



Sl. 12. Razlika u dužini trajanja absence-a i temporalnog pseudoabsence-a.

van tonus i jednako nagli prestanak napadaja. Bolesnik nastavlja prijašnju aktivnost kao da se ništa nije dogodilo, te postoji „amnezija“ za napadaj. Sl. 12. pokazuje razlika u dužini trajanja absence-a i temporalnog pseudoabsence-a.

#### Absence epilepsija dječje dobi (engl. „Childhood Absence Epilepsy – CEA“)

Bolest je multifaktorski genetski determinirana. U 2/3 oboljele djece javljaju se nestereotipni automatizmi, blagi mioklonizmi vjeđa, obrva, te rijetko i cijele facijalne muskulature, koji su uglavnom provocirani hiperventilacijom. U EEG-u se javlja tipični grafoelement šiljak-val kompleksa 3 Hz. Bolest pokazuje izvrsnu prognozu, s remisijom i prije 12. godine života. U manje od 10% bolesnika razvijaju se rijetke, izolirane GTKA u adolescenciji ili odrasloj životnoj dobi, odnosno oblik bolesti poznat pod nazivom *Syndrom Tassinari*. Ako se atake mogu zadovoljavajuće kupirati monoterapijom, onda su valproati, odnosno etosuksimidi monoterapija izbora. Kod dualne terapije preporuča se kombinacija valproata i minimalnih doza lamotrigina. Strogo kontraindicirani su: vigabatrin, tiagabin, gabapentin i karbamazepin.

#### Juvenilna absence epilepsija (engl. „Juvenile Absence Epilepsy – JAE“)

Bolest je genetski determinirana (kromosom 8, 21 i 18, te vjerojatno 5). JAE je doživotni poremećaj, iako se atake kontroliraju u gotovo 80% slučajeva. Klinički se manifestira absence atakama, mioklonizmima, i u 1/5 bolesnika GTKA. Potonji klinički fenotip je u nemalom broju slučajeva intraktabilan, poglavito ako se ne započne pravilnim odabirom anti-epileptičke terapije. Valproati su lijek izbora, ali i lamotrigin i levetiracetam.

### *Idiopatske generalizirane epilepsije s fantomskim absence atakama (Syndrome Tassinari)*

Sindrom epilepsije navedenog kliničkog fenotipa je genetski determiniran. Klinički se radi o vrlo blagim atakama kojih bolesnik, kao niti okolina, povremeno nisu svjesni. Absence atake se javljaju relativno kasno, odnosno u odrasloj životnoj dobi. Ponekad su prva klinička manifestacija GTKA. Značajno je da su atake doživotne, s mogućom remisijom i relapsima u slučaju ukidanja antiepileptičke terapije (terapijski izbor su valproati i lamotrigin). Kontraindicirani antiepileptici su karbamazepin i gabapentin.

### *Perioralne mioklonije s absence atakama*

Perioralne mioklonije s absence atakama manifestiraju se ritmičkim pućenjem usana i mioklonizacijama usnih kutova ili vilice i uvijek se sekundarno generaliziraju. Za atake je tipična pojavnost u klasterima i provokacija hiperventilacijom. Vrlo često su atake farmakorezistentne i uglavnom doživotne, a indicirani antiepileptici su valproati, etosuksimidi, lamotrigin, klonazepam i levetiracetam. U slučaju pojave epileptičkog absence statusa, neophodna je koadministracija benzodiazepina. Kontraindicirani antiepileptici su karbamazepin, vigabatrin, tiagabin i gabapentin.

## MIOKLONE EPILEPSIJE

Klasifikacija mioklonih epilepsija temelji se na simptomatologiji i grubo ih se dijeli na idiopatske i simptomatske mioklone epilepsije. U klasifikaciji je bitan EEG uzorak tipa specifičnog polišiljak-val kompleksa, kao i semiologija ataka, premda EEG koji puta ne korelira s kliničkom slikom zbog velikog kortikalnog i malog talamičkog angažmana i *vice versa*.

U svih generaliziranih epilepsija nalazimo pozitivni podatak o febrilnim konvulzijama (u velikom postotku slučajeva s MR nalazom koji potvrđuje hipokampalnu sklerozu), a klinička slika značajno varira, od izoliranih febrilnih konvulzija do malignih oblika bolesti (npr. mioklono-astatska epilepsija – Doose, benigna mioklona epilepsija dojenačke dobi, Dravetov sindrom, idiopatska FS + okcipitalna epilepsija, Panayiotopoulosov sindrom, Jeavonsov sindrom, teška polimorfna epilepsija dojenačke dobi, granična teška mioklona epilepsija, itd.).

U podlozi se često nalazi mutacija SCN1 (u 35% bolesnika), ili *de novo* nastala mutacija, a rjeđe u

području SCN1 B i GABRG 2 gena. Juvenilna mioklona epilepsija (JME) je također genetski uvjetovana, autosomno dominantno ili autosomno recesivno nasljedna, a uzrok su mutacije Myclonina 1/EFHC 1 (2 varijante), KCNQ3, GABRA 1, CLCN 2, BRD 2 (RING 3), što ukazuje na polimorfizam gena, koji se klinički očituje istom mioklonom slikom u različitim obiteljima, dok u slučaju involviranosti istih gena klinička slika može biti različita (od minor varijante – minipolimioklonusa, do major oblika). Mioklonin modulira intracelularnu koncentraciju Ca<sup>2+</sup> iona, naime mutirani gen u JME enkodira protein EF-hand koji je u Ca<sup>2+</sup> kanalu ovisnom o voltaži. Poznata je česta tranzicija iz CAE u JME. Mioklona epilepsija pri buđenju i idiopatska GTKA epilepsija vezane su uz porast distopičkih neurona u stratum molekulare i supkorteksu (mikrodisgeneza) (18).

### *Juvenilna mioklona epilepsija (JME) – Janzov sindrom*

Juvenilna mioklona epilepsija predstavlja 10% svih epilepsija i najčešći je podtip IGE. Dokazano je poligensko nasljeđivanje (lokus EJ1 na kromosomu 6p). U 25% slučajeva pozitivna je obiteljska anamneza. Bolest se klinički manifestira kratkim mioklonim, uglavnom simetričnim trzajevima ramena i ruku, ujutro nakon buđenja, i tada najčešće u serijama. Ponekad nije izvjesno je li svijest očuvana ili poremećena. U 80% slučajeva bolest počinje između 12. i 18. godine života (uvijek između 6. i 25. godine života). U najvećeg broja bolesnika nekoliko mjeseci ili godina nakon pojave prvih mioklonizama javljaju se GTKA po tipu oligoepilepsije, s učestalošću 2 puta godišnje. Polovina bolesnika razvija i tipične absence napade. Mioklonus se može precipitirati fotostimulacijom, ali i drugim precipitirajućim faktorima, kao što su deprivacija spavanja, alkohol, hipoglikemija i *non-compliance*. U trećine bolesnika nalazi se tipični interiktalni EEG uzorak: šiljak-val kompleks 3Hz ili polišiljak-val kompleks 4-6 Hz, s paroksizmalnom tendencijom na fotostimulaciju; 80-90% bolesnika pokazuje zadovoljavajući odgovor na terapiju (valproati, levetiracetam, klonazepam, uz dodatnu terapiju topiramatom i lamotriginom). Kontraindicirani antiepileptici su karbamazepin, okskarbazepin, fenitoin, gabapentin i pregebalin. Sve su atake doživotne, tj. zahtijevaju doživotno liječenje, ali u najvećem broju slučajeva nakon 40. godine života pokazuju dobru regresiju, s time što se u 90% slučajeva pravilnim odabirom antiepileptika bolest može potpuno kontrolirati.

### *Mioklono-astatska epilepsija – MAE (Doose)*

Mioklono-astatska epilepsija je genetski determinirana (vezana uz GEFS+). Polovica bolesnika je potpuno bez napadaja uz normalan psihomotorni razvoj, dok mali postotak bolesnika (vjerojatno simptomatski oblici) nastavljaju imati epileptičke atake, uz kognitivne poremećaje i bihevioralne abnormalnosti. Rijetko se u njihovom neurološkom statusu mogu verificirati ataksija, motorički i lingvistički poremećaji, a nije rijedak i nekonvulzivni epileptički status. Atakama u MAE često prethode febrilne konvulzije ili nefebrilne GTKA. Terapija odabira su visoke doze valproata, uz dodatnu terapiju levetiracetamom, etosuksimidom, klonazepamom i sultiamom.

### *Epilepsija s mioklonim absence atakama*

U 20% bolesnika nalazimo pozitivnu obiteljsku anamnezu. Miokloni absence-i su često terapijski vrlo rezistentni, tako da polovica bolesnika (uključujući i one sa simptomatskim uzrokom) nastavlja imati atake u odrasloj dobi, kada razvijaju i druge kliničke fenotipove (LGS, JME). Gotovo 50% bolesnika koji su bili premorbidno intelektualno urednog statusa, tijekom bolesti razvija kognitivne i bihevioralne poremećaje. Visoke doze valproata uz dodatak lamotrigina ili etosuksimida, levetiracetama i klonazepama su terapija odabira.

### *Progresivne mioklone epilepsije*

Progresivne mioklone epilepsije (PME) predstavljaju 1% svih epilepsija. Sindrom je karakteriziran razvijenim oblikom bolesti koja podrazumijeva floridne, neremitirajuće mioklone atake, GTKA i progresivnu neurološku deterioraciju (ataksiju i demenciju). Prvi ih je u prošlom stoljeću opisao Unverricht. Patološke studije su počele 1930. god. i etablirale postojanje minimalno tri zasebna patološka supstrata PME sindroma: tjelešca Lafora, poremećaje pohrane lipida i degenerativne promjene. Racionalna dijagnoza PME uključuje: karakteristični klinički uzorak, etničke i geografske klasterne pojavljivanja.

Bolest se može javiti u bilo kojem životnom razdoblju, ali predominantno u kasnom djetinjstvu i adolescenciji. Klinički ga karakterizira fragmentarni mioklonus koji je multifokalan i uglavnom precipitiran posturom, akcijom, ili vanjskim stimulusima (fotostimulacija, zvuk, dodir). Predominantno zahvaća muskulaturu lica, distalnih ekstremiteta, a rjeđe se javlja u obliku bilateralnog

masivnog mioklonusa koji tada involvira muskulaturu gornjih ekstremiteta. U PME se svrstava baltički mioklonus (Unverricht-Lundborg), atrofijska dentato-rubro-palido-Luysiana (DRPLA), bolest Laforininih tjelešaca, mitohondrijske encefalopatije (MERRF), neuronalna ceroidna lipofuscinosa te sijalidoza (19, 20).

### *Baltički mioklonus (Unverricht-Lundborg)*

Baltički mioklonus je najbenigniji oblik PME. Dokazano je autosomno recesivno nasljeđivanje vezano uz mutaciju EPM1 gena za cistatin B protein (inhibitor proteaze). Najveća incidencija bolesti registrirana je u Finskoj (1/20.000 st.), skandinavskim i baltičkim regijama. Početak prvih simptoma je između 6. i 15. godine života, kada se javljaju mioklonizmi, ataksija, tremor, intelektualna deterioracija, a potom često i generalizirani toničko-klonički napadi. Bolest završava letalno između 30. i 40. godine života. U početku bolesti tipičan je EEG uzorak s pojavom brže varijante šiljak-val kompleksa 3-5 Hz pri buđenju, koji je osjetljiv na fotostimulaciju.

### *Dentato-rubro-palido-Luysiana atrofijska (DRPLA)*

Atrofijska dentano-rubro-palido-Luysiana se nasljeđuje autosomno dominantno, po tipu „*triplet repeat disorder*“ (CAG/poliglutamin). Radi se o mutaciji gena DRPLA (broj ponavljanja u oboljelih veći je od 48), uz pozitivan fenomen anticipacije. Bolest je učestala u Japanu (frekvencija 0,2-0,7 na 100.000 stanovnika) i sjevernoj Europi. Prvi se simptomi javljaju oko 30. godine života u smislu ataksije, koreoatetozе, demencije, promjena ponašanja, mioklonusa, te generaliziranih toničko-kloničkih napadaja.

### *Bolest Laforininih tjelešaca*

Bolest Laforininih tjelešaca nasljeđuje se autosomno recesivnim uzorkom, a poremećaj je mutacija EPM2 gena za laforin (protein tirozin fosfataza) i EPM2B gena za malin (protein ubikvitin ligaza), lokaliziranih na kromosomu 6q. Najveća pojavnost je u području južne Europe. Početak bolesti i prvi simptomi javljaju se između 6. i 19. godine života. U neurološkom statusu dominira progresivni mioklonus i epileptički napadaji (GTKA i parcijalni napadaji predominantno okcipitalnog ishodišta), progresivna demencija, ataksija, disartrijska. U biopsiji žlijezda znojnice aksile, n. suralisna, ali i jetri te mišićima, elektronskim mikroskopom mogu se

verificirati PAS pozitivne poliglukozanske inkluzije, odnosno tjelešca Lafora. Ishod bolesti je letalan, smrt obično nastupa unutar 2-10 godina od početka bolesti. EEG uzorak nije patognomoničan, najčešće se nalazi paroksizam šiljak-val kompleksa 3 Hz, ili okcipitalno fokus šiljaka i zašiljenih formacija.

### *MERRF (engl. "Myoclonic Epilepsy with Ragged-Red Fibers")*

U 90% slučajeva bolesti nalazi se genetski defekt A-G tranzicije nukleotida 8344 u genu mtDNA za tRNA<sup>lys</sup>. Dokazane su točkaste mutacije ili delecije mitohondrijske DNA što dovodi do disfunkcije mitohondrijskog respiratornog lanca. U biooptičkom materijalu mišića nalaze se tipični "ragged red fibers", tj. subsarkolemalne kalcifikacije mitohondrija u mišićnim vlaknima tipa I (crvenim). Klinički su mioklonizmi popraćeni generaliziranim toničko-kloničkim napadajima, a od ostalih simptoma su vrlo česti gluhoća, miopatija, ataksija, demencija, atrofija optičkog živca, retinopatija, te kardiomiopatija s WPW sindromom. Za razliku od EEG nalaza koji uz difuzno nespecifično usporjenje ponekad ukazuje na paroksizme šiljak-val kompleksa miješane varijante (2-5 Hz). Patognomoničan nalaz na MR-u mozga je atrofija, kalcifikacija bazalnih ganglija, te hiperintenzivne promjene u T2 mjerenoj slici.

### *Neuronalna ceroidna lipofuscinoza*

Autosomno recesivna nasljedna lizosomska bolest nakupljanja (poznato 6 gena – PPT1, CLN2, CLN3, CLN5, CLN6 i CLN8 i preko 140 mutacija). Nakupljeni materijal u citoplazmi neurona sastoji se od dva pigmentirana lipida, ceroida i lipofuscina, koji su polimeri nezasićenih masnih kiselina. Lipofuscinoze su najučestalije od nasljednih progresivnih neurodegenerativnih bolesti (1/25.000 novorođenčadi). Opisana najveća incidencija je u Finskoj. Klinički su poznati oblici: Santavuori (infantilni oblik), Jansky-Bielschowsky (kasni infantilni oblik), Batten (juvenilni oblik), Kufs (adultni oblik), *Nor-ether epilepsy* (generalizirani toničko-klonički i kompleksi parcijalni napadi, mentalna retardacija, motorički deficit). U svih opisanih oblika javljaju se progresivni mioklonizmi, žarišni neurološki deficiti i mentalna deterioracija.

### *Sijalidoza*

Nasljeđuje se autosomno recesivnim uzorkom i najmanje je učestala od ostalih oblika PME. Po-

stoje dva tipa sijalidoze. Tip I ("cherry-red spot myoclonus syndrome"), koji je etiološki povezan s deficitom N-acetil neuraminidaze što dovodi do akumulacije oligosaharida (sijalooligosaharidi) s tipičnim inkluzijskim tjelešcima s vakuolizacijom. Dokazana je mutacija gena 6p21.3. Za tip I su tipične "cherry red spot" s optičkom atrofijom, uzrokovanom degeneracijom makularnih stanica, što se očituje prosijavanjem krvnih žila žilnice okruženih s bjelkastosivim prstenom retinalnih stanica s nakupljenim gangliozidima. Klinički dominira akcijski mioklonus i intencijski tremor, uz progresivne smetnje vida, a u kasnijem tijeku i generalizirani toničko-klonički epileptički napadaji.

Tip II je etiološki povezan s deficitom beta-galaktozidaze i N-acetil neuraminidaze. U neurološkom statusu dominiraju difuzni, generalizirani mioklonizmi, GTKA i demencija, uz dismorfičke promjene lica, dizostoze kostiju, kardiomiopatiju i organomegaliju. Značajan dijagnostički pokazatelj su povišeni sijalooligosaharidi u urinu, a u sklopu dijagnostičke obrade potrebno je učiniti određivanje enzima u leukocitima i kulturama kožnih fibroblasta.

### IDIOPATSKA GENERALIZIRANA EPILEPSIJA SA SAMO GTKA

Genetski je determinirana, vezana uz EJM1 lokus, kao i u GTKA nakon buđenja. Ako su pridruženi absence napadi i mioklonizmi, karbamazepin i fenitoin se ne preporučuju. Mogu se javiti simptomi fokalnih epileptičkih ataka sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje, predominantno nakon buđenja, koje su vrlo često rezistentne na terapiju, pa uz izbjegavanje egzogenih provokativnih čimbenika, IGE s GTKA je doživotna bolest. Valproati, lamotrigin i levetiracetam, eventualno barbiturati i topiramet, su pravi odabir antiepileptičke terapije.

### LITERATURA

1. Reynolds EH, Rodin E. History of epilepsy 1909-2009: The ILAE Century. *Epilepsia* 2009; 50 (Suppl.3): 2-7.
2. Engel J, Pedley TA. *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2008.
3. Wieser HG, Speckmann EJ, Engel J. *Current problems in epilepsy. The epileptic focus*. London: John Libbey, 1987.
4. Meldrum BS, Ferrendelli JA, Wieser HG. *Current problems in epilepsy. Anatomy of epileptogenesis*. London: John Libbey, 1988.



5. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for Revised Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes. *Epilepsia* 1989; 30: 389-99.
6. Engel J. Report of the ILAE Classification Core Group. *Epilepsia* 2006; 47: 1558-68.
7. Seino M. Classification criteria of epileptic seizures and syndromes. *Epilepsy Res* 2006; 70: 27-33.
8. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, *et al.* Revised terminology and concepts for organization of the epilepsies: Report of the Commission on Classification and Terminology. Commission Report, 28 July 2009.
9. Commission of Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1985; 26: 268-78.
10. Commission of Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981; 22: 489-501.
11. Chabardès S, Kahane P, Minotti L, Hoffmann D, Benabid AL. Anatomy of the temporal pole region. *Epileptic Disorders* 2002; 4 (Suppl. 1): 9-15.
12. Kahane P, Chabardès S, Minotti L, Hoffmann D, Benabid AL, Munari C. The role of the temporal pole in the genesis of temporal lobe seizures. *Epileptic Disorders* 2002; 4 (Suppl. 1): 51-8.
13. Ettinger AB, Devinsky O. *Managing epilepsy and co-existing disorders*. Boston: Butterworth-Heinemann, 2002.
14. Munari C, Berta E, Francione S, *et al.* Clinical ictal symptomatology and anatomical lesions: their relationships in severe partial epilepsy. *Epilepsia* 2000; 41(Suppl. 5): 18-36.
15. Shahar E, Genizi J. Childhood epilepsy with occipital paroxysms: variations on the theme. *Clin Pediatr (Phila)* 2008; 47: 224-7.
16. Panayiotopoulos CP. Syndromes of idiopathic generalized epilepsies not recognized by the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 2005; 46 (Suppl.9): 57-66.
17. Bickford RG, Whelan JL, Klass DW, Corbin KB. Reading epilepsy: clinical and electroencephalographic studies of a new syndrome. *Trans Am Neurol Assoc* 1956; 81: 100-2.
18. Fahn S, Marsden CD, Van Woert M. *Advances in Neurology. Myoclonus*. New York: Raven Press, 1986.
19. Johannessen SI, Gram L, Sillanpää M, Tomson T. *Intractable Epilepsy*. Guildford: Wrightson Biomedical Publishing Ltd, 1995.
20. Matsumoto A, Miyazaki S, Hayakawa C, Komori T, Nakamura M, Oshio A. Prognostic factors for epileptic seizures in severe motor and intellectual disabilities syndrome (SMIDS) – A clinical and electroencephalographic study. *Epilepsy Res* 2009; 86: 175-82.

**Adresa za dopisivanje:** Doc. dr. sc. Sanja Hajnšek, dr. med., Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za neurologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Referentni centar Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske za epilepsiju, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, Hrvatska. E-pošta: centar-za-epilepsiju@net.hr