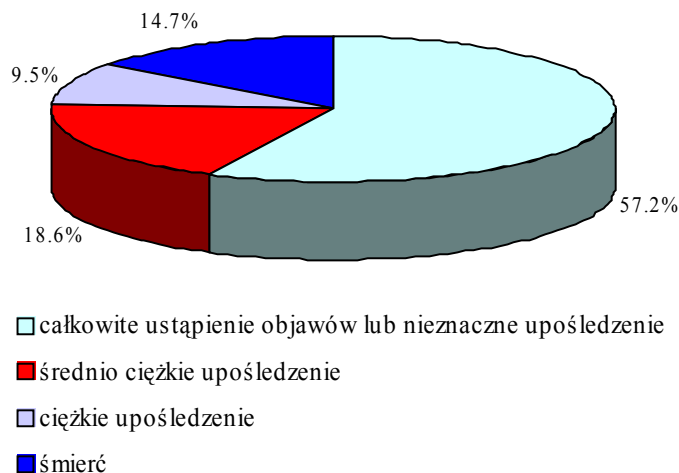


Choroby naczyniowe mózgu stanowią najobszerniejszy dział neurologii. Są najczęstszą przyczyną stanów ostrych, groźących choremu śmiercią lub ciężkim kalectwem i wymagających natychmiastowej interwencji lekarskiej.

Udar mózgu jest to nagle wystąpienie objawów ogniskowych wskutek zaburzeń krążenia mózgowego.

Na udar mózgu co roku zapada ok. 75 tys. pacjentów w Polsce i 700 tys. w USA. Spośród wszystkich schorzeń jest on najczęstszą przyczyną długotrwałego poważnego inwalidztwa. Jest również trzecią co do liczebności (po chorobach układu krążenia i nowotworach złośliwych) przyczyną zgonów. Chorzy z udarem mózgu stanowią około 50% wszystkich pacjentów przebywających na oddziałach neurologicznych. Koszty opieki zdrowotnej nad tymi pacjentami są bardzo wysokie i obejmują nie tylko samą hospitalizację, ale również wtórną profilaktykę, rehabilitację, renty. W USA pacjenci po udarze wypisywani są ze szpitala po 5–7 dniach. W Polsce chorzy po ciężkich udarach przebywają na oddziałach neurologicznych nieraz do 2 miesięcy, często z braku zainteresowania i troski ze strony rodziny, a zarazem zbyt małej ilości dostosowanych do ich potrzeb oddziałów rehabilitacyjnych (przewlekłej opieki).

Rokowanie w udarze mózgu jest poważne. Tylko nieco ponad połowa chorych wychodzi z udaru z nieznaczną utratą sprawności lub nawet z całkowitym ustąpieniem objawów. Część przypadków kończy się średnio ciężkim upośledzeniem, natomiast jeden na pięciu chorych doznaje znacznego upośledzenia ruchowego (niedowłady, paraliż), czuciowego, ciężkich zaburzeń mowy (afazje) i in. Niecałe 15% przypadków kończy się śmiercią, przy czym najgroźniejsze dla chorego są pierwsze 3 doby po udarze.



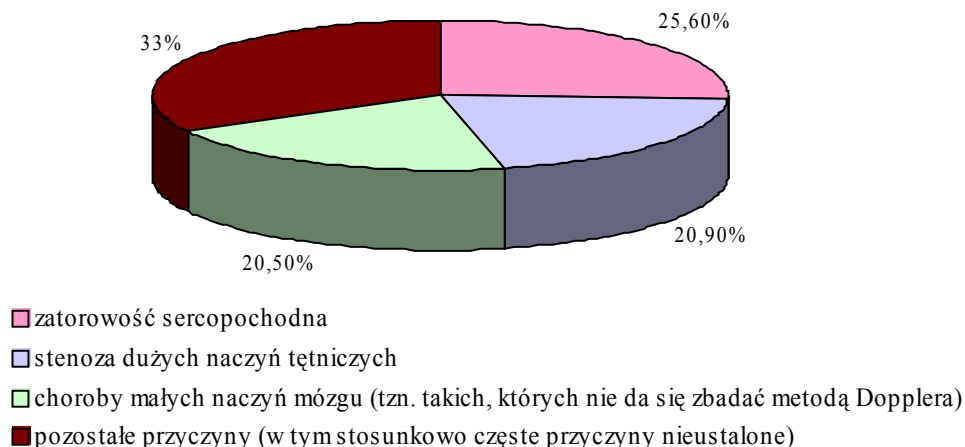
Udar mózgu często przyrównuje się do zawału mięśnia sercowego. Oprócz szeregu podobieństw między tymi dwiema chorobami istnieją jednak pewne różnice:

- Udar mózgu posiada o wiele więcej potencjalnych przyczyn.
- Udary znacznie częściej dotyczą osób starszych niż młodszych.
- Ok. 10% (po wliczeniu krwotoków podpajęczynówkowych ok. 20%) udarów spowodowane jest krwotokami do OUN. W odniesieniu do mięśnia sercowego pojęcie udaru krwotocznego nie istnieje.
- Po niedokrwiennym udarze mózgu znacznie zwiększa się ryzyko udaru krwotocznego w tym samym miejscu. Niedokrwienny obszar ulega rozmiękaniu (parenchyma jest uprząta przez makrofagi) i tworzy *locus minoris resistentiae*. W takim miejscu – zwłaszcza przy nieuregulowanym ciśnieniu tętniczym – szczególnie łatwo następuje wylew. Nazywamy to ukrwotoczeniem udaru niedokrwiennego. Ma ono miejsce najczęściej w 1–2 dobie po udarze. Jeśli nastąpi później, mówimy o ukrwotoczeniu ogniska malacji lub (częściej) po prostu o udarze krwotocznym.

- U pacjentów po udarze mózgu znacznie większe jest ryzyko powtórnego udaru (a nie zawału serca) i odwrotnie – pacjenci po zawale częściej zapadają na powrotny zawał (a nie na udar).
- Śmiertelność w przebiegu udarów mózgu jest wyższa niż w zawałach serca.

Najbardziej ogólny podział udarów mózgu wyróżnia udary niedokrwienne i krwotoczne. Statystycznie częstsze są udary niedokrwienne, które w Polsce stanowią ok. 80% (w USA 71%) wszystkich przypadków udarów. Udary krwotoczne występują odpowiednio w 20% (29%) przypadków.

Przyczyny udarów w ujęciu procentowym przedstawia diagram:



Czynniki ryzyka udaru mózgu dzielą się na modyfikowalne i niemodyfikowalne.

Czynniki niemodyfikowalne:

1. *Wiek.* Poczynając od 5. dekadzie życia, z każdą następną dekadą ryzyko udaru podwaja się.
2. *Płeć.* Średnia zapadalność wyższa jest wśród kobiet (53%) niż wśród mężczyzn (47%). Wśród kobiet znacznie większa jest również umieralność w przebiegu udaru. Do 65–70 r.ż. wśród chorych przeważają mężczyźni, powyżej tego wieku większość stanowią kobiety.
3. *Odmiana.* Zachorowalność na udar mózgu największa jest wśród ludzi odmiany czarnej, niższa natomiast u odmiany kaukaskiej (białej). Wg przeprowadzonych w USA badań z udziałem reprezentantów licznej latynoskiej mniejszości narodowej, pod względem częstości zachorowań plasuje się ona pomiędzy odmianą czarną i białą.
4. *Czynniki genetyczne.* Należą do nich przede wszystkim genetycznie uwarunkowane koagulopatie (defekty białek osocza powodujące nadmierne wykrzepianie wewnątrznaczyniowe). Udział czynników genetycznych należy podejrzewać, gdy na udar zapada człowiek w młodym wieku. (W neurologii „młodym” nazywa się udar mózgu występujący przed 50 r.ż., niemniej zdarzają się przypadki zachorowań nawet w wieku 20–30 lat).

Do genetycznych czynników ryzyka zaliczają się:

- zespół antyfosfolipidowy lub obecność przeciwciał kardiolipinowych;
- przeciwciała typu *lupus anticoagulant*;
- mutacja Leiden w obrębie genu V czynnika krzepnięcia (chromosom 1q);
- niedobór lub zmniejszenie aktywności białka C;
- niedobór białka S;
- niedobór lub zmniejszenie aktywności antytrombiny III;
- predyspozycja do podwyższonego poziomu homocysteiny (p. niżej).

Czynniki modyfikowalne dzieli się z kolei na medyczne (zależne od leczenia/lekarza) i niemedyczne (zależne od pacjenta).

Czynniki zależnymi od leczenia są:

1. *Nadciśnienie tętnicze*. Przy nieleczonym lub leczonym niewłaściwie nadciśnieniu tętniczym ryzyko udaru mózgu jest o wiele większe.
2. *Choroby serca (organiczne)*. Najczęściej są to: wrodzone i nabyte wady serca, stan po zapaleniu wsierdza lub zawale mięśnia sercowego, otwory w przegrodzie międzykomorowej, ewentualnie kardiomiopatie. Udary kardiogenne, w których materiałem zatorowym są skrzepliny powstające w jamach serca, różnią się od udarów spowodowanych przez choroby naczyń krwionośnych (np. miażdżycę tt. szyjnych). Charakterystyczne są zwłaszcza dla chorych młodych, u których choroby serca są równie prawdopodobną przyczyną udaru jak nieprawidłowości genetyczne.
3. *Zaburzenia rytmu serca*. Najgroźniejszym spośród nich jest napadowe migotanie przedsionków, które sprzyja tworzeniu się w świetle przedsionków dużych skrzeplin płynących następnie z prądem krwi m.in. do OUN.
4. *Hiperlipidemie i dyslipidemie*. Groźny jest wysoki poziom cholesterolu (szczególnie frakcji LDL przy niskim poziomie HDL) i trójglicerydów.
5. *Cukrzyca*. Długotrwała wysoka glikemia jest czynnikiem miażdżycorodnym i może powodować m.in. zwężanie lub zamykanie światła naczyń doprowadzających krew do ośrodkowego układu nerwowego.
6. *Podwyższony poziom homocysteiny*. Homocysteina powstaje w organizmie w procesie metabolizmu metioniny, występującej w dużych ilościach w białkach zwierzęcych. Podwyższony poziom homocysteiny może uszkadzać ściany tętnic i zwiększa krzepliwość krwi. Do prawidłowego obrotu homocysteiny niezbędne są kwas foliowy i witaminy z grupy B (wit. B₂, B₆, B₁₂). Udowodniono, że niewystarczająca podaż tych witamin może prowadzić do wzrostu poziomu homocysteiny, w szczególności u osób z genetycznie uwarunkowaną predyspozycją. Wykazano także, że podanie tych witamin obniża podwyższony poziom homocysteiny we krwi. Do zasad profilaktyki udaru należy więc umiarkowane spożycie białka zwierzęcego oraz pełne pokrycie zapotrzebowania na wymienione witaminy.
7. *Zwężenie tętnicy szyjnej*. Zmiany mogą pojawiać się w t. szyjnej wspólnej lub wewnętrznej, ale najczęściej występują w okolicy rozwidlenia t. szyjnej wspólnej. Zwężenie może być tak duże, że światło naczynia staje się nitkowate lub w ogóle ulega zamknięciu. Samo mechaniczne ograniczenie dopływu krwi może stać się przyczyną udaru. Osobne zagrożenie stanowią niestabilne blaszki miażdżycowe, grożące pęknięciem i uwolnieniem zawartości w postaci materiału zatorowego, oraz skrzepliny przyścienne szczególnie łatwo tworzące się w uszkodzonych naczyniach.
8. *Przebyty wcześniej udar lub TIA*. Termin TIA (*transient ischaemic attack*) oznacza przejściowe niedokrwienie mózgu, czyli stan, w którym objawy ogniskowe ustępują w ciągu 24 godzin. Przyczyny TIA są podobne jak przyczyny udaru. Procentową zapadalność na udar mózgu po upływie 30 dni, 1 roku i 5 lat wśród pacjentów, u których wcześniej występowały zaburzenia krążenia mózgowego, przedstawia tabela:

	Pacjenci po TIA w %	Pacjenci po udarze w %
30 dni	4–8	3–10
1 rok	12–13	5–14
5 lat	24–29	25–40

9. *Niektóre leki.* Ryzyko udaru mózgu zwiększają zwłaszcza doustne środki antykoncepcyjne zawierające estrogeny. Ich szkodliwe działanie nasila się u kobiet chorych na cukrzycę lub palących. Na zagrożenie chorobą wpływają również narkotyki (np. amfetamina, heroina itp.).

Czynnikami zależnymi od pacjenta są:

1. *Palenie tytoniu.* Ryzyko udaru mózgu w ogromnym stopniu zwiększa się u osób uzależnionych od nikotyny.
2. *Picie alkoholu.* Nadużywanie alkoholu jest istotnym czynnikiem ryzyka udaru. Wykazano jednak, że niewielkie ilości czerwonego wina (jeden kieliszek dziennie) mogą działać prewencyjnie w stosunku do zaburzeń krążenia mózgowego.
3. *Brak aktywności fizycznej.* Aby zmniejszyć zagrożenie udarem, zaleca się aktywność fizyczną w wymiarze co najmniej 30 min., 1–3 razy w tygodniu.

Jak istotne znaczenie w zapobieganiu udarowi mózgu ma eliminacja czynników ryzyka, pokazują dane statystyczne przedstawiające procentowy spadek liczby udarów mózgu.

- Redukcja nadciśnienia tętniczego: 30–40%
- Rzucenie palenia: 50% (!!!) w ciągu pierwszego roku¹
- Leczenie cukrzycy: 44%
- Obniżenie hiperlipidemii: 20–30%²
- Leczenie migotania przedsionków: 68% przy farmakoterapii pochodnymi warfaryny
21% przy stosowaniu aspiryny

Likwidacja czynników ryzyka jest podstawą profilaktyki udarów mózgu. U pacjentów z grupy ryzyka, którzy nie przebyli dotąd udaru mózgu, prowadzi się profilaktykę pierwotną, u pacjentów po udarze – profilaktykę wtórną.

Objawy. Podstawowymi objawami udaru mózgu są:

- NAGLE występujące objawy ogniskowe. Najczęściej występuje niedowład lub paraliż jednej kończyny górnej lub dolnej (monopareza) bądź obu kończyn (hemipareza) po przeciwnej do udaru stronie ciała.
- Zaburzenia czucia.
- Zaburzenia mowy o nagłym początku. Jeżeli udar wystąpi w półkuli dominującej, mogą się pojawić zaburzenia mowy o typie niezrozumienia lub utraty ekspresji (afazja ruchowa lub czuciowa, „sałatka słowna”).
- Uszkodzenie nerwów czaszkowych. Najczęściej występuje ośrodkowe (nadjądrowe) uszkodzenie nerwu twarzowego. Dochodzi wówczas do wystąpienia lekkiej asymetrii twarzy. W porażeniu ośrodkowym nerwu VII część włókien ruchowych pozostaje nieuszkodzona i asymetria twarzy wyraża się jedynie opadnięciem kąta ust i wygładzeniem fałdu nosowo-wargowego po stronie porażonej (podczas gdy przy uszkodzeniu obwodowym porażeniu ulegają wszystkie mięśnie wyrazowe twarzy). Uszkodzeniu mogą ulec również inne nerwy czaszkowe.

Szczególnie złożony obraz kliniczny może towarzyszyć udarowi pnia mózgu, głównie ze względu na niewielką powierzchnię przekroju pnia i nagromadzenie istotnych struktur w jego obrębie. Uszkodzenie dróg piramidowych powyżej miejsca skrzyżowania powoduje niedowład lub poraże-

¹ Później tendencja spadkowa nieco się zmniejsza, ale w dalszym ciągu się utrzymuje.

² W USA wdraża się leczenie obniżające zawartość cholesterolu we krwi, gdy jego całkowity poziom przekracza 180 mg/dl, w Polsce powyżej 200 mg/dl.

nie połowicze po stronie przeciwnej do udaru, natomiast uszkodzenia nerwów czaszkowych są przyczyną wypadnięcia ich funkcji po stronie udaru. Taki obraz kliniczny nosi nazwę **zespołu skrzyżowanego** (naprzemiennego).

- Zaburzenia widzenia. Mogą być izolowanym objawem udaru, a pojawiają się przy uszkodzeniu drogi wzrokowej lub płatów potylicznych. W badaniu stwierdza się hemianopsję jednoimienną lub niedowidzenie kwadrantowe.
- Zawroty głowy jako izolowany objaw udaru są niezwykle rzadkie. Pojawiają się przy uszkodzeniu mózdzku.
- Dyzartria z dysfagią.

Bóle głowy są najczęstszą z dolegliwości, z którymi pacjenci zgłaszają się do neurologa. Można je z grubsza podzielić na objawowe, związane z innym procesem patologicznym toczącym się w organizmie, i pierwotne (samoistne), w których ból głowy jest jedyną dolegliwością. Podział kliniczny obejmuje bóle ostre i przewlekłe.

Bóle ostre stanowią 10% wszystkich bólów głowy. Są to zwykle bóle objawowe, a mogą być spowodowane przez: ostre zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, krwotok podpajęczynówkowy, ostrą infekcję ogólnoustrojową, zapalenie zatok obocznych nosa; bywają również konsekwencją urazu głowy, zatrucia itp. Pacjent z ostrym bólem głowy zawsze powinien być przyjmowany do szpitala w celu dokładnej diagnostyki! Do ostrych bólów głowy zalicza się m.in. bóle zagrażające, czyli takie, które są sygnałem stanów niebezpiecznych dla życia chorego lub grożących trwałym kalectwem. Niepokój lekarza powinny budzić zwłaszcza: silny ostry ból głowy występujący po raz pierwszy w życiu, ból głowy z towarzyszącą gorączką, pojawienie się dodatkowych objawów neurologicznych.

Bóle przewlekłe, występujące znacznie częściej, mogą mieć zarówno charakter objawowy, jak i pierwotny. Bóle objawowe towarzyszą najczęściej takim chorobom i stanom patologicznym jak nadciśnienie tętnicze, infekcje ogólnoustrojowe, urazy itp. Do przewlekłych bólów samoistnych zalicza się takie jednostki chorobowe jak migrena, napięciowy ból głowy, klastrowy ból głowy i inne rzadkie rodzaje bólów głowy.

Migrena (*hemicrania*) jest najczęstszą chorobą neurologiczną. Szacuje się, że z jej powodu cierpi nawet 10–15% populacji. Wielu pacjentów nie zgłasza się jednak do lekarza z powodu przemijalności i niewielkiej częstości objawów. U niektórych osób napady choroby pojawiają się kilka razy do roku lub zaledwie kilka razy w ciągu całego życia, u innych mogą się zdarzać nawet parokrotnie w ciągu tygodnia. Większość chorych stanowią kobiety; częste jest występowanie rodzinne.

Objawy. Migrena jest chorobą charakteryzującą się **okresowym występowaniem napadów bólu głowy**. W okresie międzynaпадowym objawy choroby nie występują. Napad migreny trwa różnie długo, od 4 godzin do nawet 3 dni. Charakteryzuje się silnym, szybko narastającym, pulsującym (tętniącym) bólem głowy. Ból jest najczęściej jednostronny, u części pacjentów zlokalizowany zawsze po tej samej stronie głowy, u części naprzemiennie po obu stronach. Rzadziej zdarza się, że ból migrenowy zaczyna się po jednej stronie i stopniowo rozszerza na całą głowę lub od samego początku napadu jest obustronny.

Chory w czasie napadu jest blady, ma światłowstręt, silnie drażniąco działają na niego hałas i bodźce zapachowe. Ból nasila się pod wpływem wysiłku. Często towarzyszą mu nudności i wymioty, które dla chorego mogą być bardziej męczące od samego bólu. Po napadzie chory często zapada w sen, z którego budzi się bez dolegliwości.

10% przypadków migreny stanowi **migrena z aurą**. Napad migrenowy poprzedzają wówczas charakterystyczne objawy, spowodowane zaburzeniami metabolizmu w korze mózgu. Przeważnie są to sensacje wzrokowe (aura wzrokowa) – najczęściej tzw. mroczek migocący (ubytki w polu widzenia), czasem przejściowe zaniewidzenie na jedno lub oboje oczu. Bardzo rzadko występują jednostronne parestezje (drętwienie palców) lub objawy ze strony układu ruchu nawet do całkowitego porażenia połowiczego. Czasem obserwuje się zaburzenia mowy typu afatycznego. Objawy te są skutkiem przejściowego niedokrwienia mózgu i po pewnym czasie ustępują. Ich utrwalenie obserwuje się w wyjątkowych wypadkach. Objawom aury, podobnie jak samemu bólowi migrenowemu, często towarzyszą nudności, wymioty i inne zaburzenia autonomiczne. Przyjmuje się, że upływ czasu między pojawieniem się aury a wystąpieniem migrenowego bólu głowy nie powinien przekraczać 1 godziny.

Czynniki wywołujące. Napady migreny mogą być spowodowane przez wiele czynników, takich jak:

- 1) niektóre leki (m.in. doustne środki antykoncepcyjne);
- 2) stres (napad migreny pojawia się dopiero następnego dnia, w przeciwieństwie do bólu napięciowego, które występują już po niedługim czasie, tego samego dnia po wystąpieniu silnego stresu);
- 3) niewłaściwy reżim snu – sen zbyt krótki lub zbyt długi (nie wyjaśniono jednak, czy przyczyną napadu jest długi sen, czy długie przebywanie na czczo);
- 4) pewne pokarmy (np. kakao i czekolada, czerwone wino, wysokogatunkowe sery, marynaty, ostre przyprawy – szkodzą jednak tylko niektórym chorym, zależnie od indywidualnej wrażliwości);
- 5) zmiany pogody.

Patogeneza. W patogenezie napadu migreny rolę odgrywają zaburzenia naczynioruchowe. Uważa się, że decydujące znaczenie w tym procesie mają znajdujące się w mózgowiu receptory dla serotoniny (5-hydroksytryptaminy): głównie 5-HT_{1B}, a także 5-HT_{1D} i 5-HT₂. W pierwszej fazie napadu występuje skurcz naczyń w zakresie tętnicy szyjnej, powodujący niedokrwienie pewnych okolic mózgu, co jest przyczyną objawów aury. W fazie drugiej dochodzi do patologicznego rozszerzenia i zwiotczenia naczyń, wskutek czego ulegają one rozciągnięciu w czasie przebiegu fali tętna. Stanowi to właściwą przyczynę bólu głowy. Niektórzy autorzy jako przyczynę bólu podają naczyniowe neurogenne zapalenie.

Rozpoznanie. Rozpoznanie migreny stawia się na podstawie wywiadu. W badaniu przedmiotowym, zarówno internistycznym, jak i neurologicznym, nie wykrywa się żadnych nieprawidłowości. Przeważnie nie ma również zmian w EEG ani odstępstw od normy w badaniach obrazowych. Wykonywania badań dodatkowych ma sens zasadniczo tylko ze względów psychologicznych, dla uspokojenia chorego.

Schemat postępowania po rozpoznaniu migreny powinien obejmować: wyjaśnienie choremu istoty choroby i uspokojenie go co do groźących niebezpieczeństw, unikanie czynników prowokujących napady, leczenie doraźne (objawowe) i leczenie profilaktyczne.

Leczenie doraźne. W zwalczaniu napadu migreny stosuje się następujące rodzaje leków:

1. Niesteroidowe leki przeciwzapalne (aspiryna, paracetamol). Leki te charakteryzują się długim czasem działania, ale zwalczają tylko napady o mniejszym nasileniu. Aspirynę należy zażywać w dużych jednorazowych dawkach, zwykle przynajmniej 1 g (zaczyna się jednak od dawki o połowę mniejszej i pozostaje przy niej, jeśli okaże się skuteczna). NLPZ stosuje się zazwyczaj w skojarzeniu z kofeiną.
2. Preparaty alkaloidów sporyszu, których mechanizm działania polega na rozszerzaniu naczyń. W zwalczaniu napadów stosuje się **ergotaminę**, najlepiej w połączeniu z kofeiną (np. Coffecorn).
3. Agoniści receptorów 5-HT, których pobudzenie zapobiega przedłużaniu napadu. W leczeniu stosuje się głównie tryptany (związki agonistyczne w stosunku do receptorów 5-HT_{1B/D}), a spośród nich najczęściej **sumatryptan** (polski preparat Imigran). Ma on bardzo silne działanie i jest skuteczny nawet w ciężkich napadach migreny. Przerwanie napadu następuje po dawce 50–100 mg.

Wszystkie tryptany są lekami nowoczesnymi i bardzo skutecznymi. Mają jednak pewne istotne wady. Należy do nich przede wszystkim krótki okres działania – efekt leczniczy pojawia się bardzo szybko, ale równie szybko ustępuje i często jeszcze tego samego dnia występuje kolejny napad. Aby tego uniknąć, zaleca się jednoczesne branie tryptanów (przerwanie napadu) i NLPZ (zapobieżenie nawrotom). Bardziej istotny problem stanowią poważne przeciwwskazania do zażywania tryptanów: nadciśnienie tętnicze oraz choroba wieńcowa i stan zagrożenia nią. Minusem jest również ich bardzo wysoka cena.

Stosowanie tryptanów w zbyt wysokich dawkach może być przyczyną uzależnienia. Może również powodować paradoksalny efekt polekowego bólu głowy (migrena transformowana w codzienny ból głowy spowodowany działaniem leków). Objawami ubocznymi ich stosowania są parestezje i drżenia, na szczęście krótkotrwałe i ustępujące po zaprzestaniu przyjmowania leków.

Ośłonki mielinowe w ośrodkowym układzie nerwowym wytwarzane są przez wypustki oligodendrocytów i stanowią „zdwojenia” błony cytoplazmatycznej owijające się wokół aksonów komórek nerwowych. Każdy oligodendrocyt wytwarza mielinę dla przeciętnie 16–18 aksonów znajdujących się w pobliżu. Ośłonki mielinowe powstają już w okresie embrionalnym i są niezbędne w procesie szybkiego (50–70 m/s) przewodzenia impulsów we włóknach osiowych. W długich zmielinizowanych włóknach nerwowych przewodzenie odbywa się skokowo między cieśniami Ranviera. Po uszkodzeniu mieliny przewodzenie odbywa się w sposób ciągły, ze znacznie mniejszą prędkością.

Choroby demielinizacyjne to takie, w których dochodzi do relatywnie selektywnego uszkodzenia mieliny. „Relatywnie” – ponieważ po pewnym czasie od uszkodzenia mieliny pojawia się również uszkodzenie aksonalne, odpowiedzialne za trwałe zaburzenia neurologiczne.

Podział chorób demielinizacyjnych obejmuje schorzenia:

1. pierwotne (uwarunkowane genetycznie, np. leukodystrofie);
2. nabyte (pojawiające się w ciągu życia, np. stwardnienie rozsiane).

Stwardnienie rozsiane (*sclerosis multiplex*, SM) jest najpowszechniejszą nabytą chorobą demielinizacyjną. Występuje stosunkowo często (50–100 przypadków na 100 tys., 50–80 tys. chorych w Polsce).

„Stwardnienie rozsiane” jest nazwą historyczną. Nazwa ta wprowadzona została pod koniec XIX w. przez neuropatologów francuskich, a pochodzi stąd, że po latach trwania choroby miejsca zaniku mieliny wypełniane są przez włókna astrocytarne.

Charakterystyczne dla SM są powstające w mózgu ogniska demielinizacji (plaki demielinizacyjne, z franc. *plaque*). Ogniska utraty mieliny są rozsiane. Ich wielkość waha się od kilku milimetrów do kilku centymetrów. W pewnych obszarach mózgu (obszar przykomorowy), mózdku, rdzeniu przedłużonym, rdzeniu kręgowym oraz nerwach wzrokowych³ zmiany występują szczególnie często. Pod mikroskopem świetlnym ognisko demielinizacyjne jest wyraźnie odgraniczone od prawidłowej istoty białej.

Przyczyny powstawania ognisk demielinizacyjnych. Ogniska świeże są nacieczone komórkami zapalnymi, wśród których znajdują się głównie makrofagi i limfocyty T. Relatywnie mało jest limfocytów B, brak natomiast neutrofilów (zapalenie sterylne). Wraz z upływem czasu środek ogniska ulega glejozie, a komórki zapalne pozostają tylko na jego obrzeżu – powstaje ognisko (aktywne) przewlekłe. Takie ognisko może utrzymywać się przez wiele lat, powiększając się powoli, nie przekraczając jednak pewnego ograniczonego rozmiaru. Ogniska SM praktycznie nie ulegają naprawie (remielinizacji).

Choroba ma charakter najprawdopodobniej autoimmunologiczny. Nie spełnia wprawdzie, inaczej niż np. miastenia, wszystkich klasycznych kryteriów choroby autoimmunologicznej, istnieją jednak wyraźne przesłanki, które pozwalają ją za taką uznać.

Uważa się, że uszkodzenie mieliny mediuje limfocyty T. W toku badań nad SM wyizolowano autoreaktywne limfocyty T, skierowane przeciwko kilku potencjalnym autoantygenom mieliny, do których należą:

1. zasadowe białko mieliny (*myelin basic protein*, **MBP**), najczęściej powodujące autoimmunizację;
2. białko proteolipidowe (*proteolipid protein*, **PLP**), występujące w największej ilości;
3. mielinowa glikoproteina oligodendrocytów (*myelin oligodendrocytes glycoprotein*, **MOG**);

³ SM nie jest chorobą nerwów obwodowych. Nerw wzrokowy nie jest jednak „klasycznym” nerwem, lecz wypustką mózgowia. Jego włókna są bardzo silnie zmielinizowane i charakteryzują się jedną z największych szybkości przewodzenia w organizmie człowieka.

4. glikoproteina związana z mieliną (*myelin-associated glycoprotein*, **MAG**).

Limfocyty T mogą reagować na jedno lub kilka z tych białek. Ponadto uważa się, że działanie immunogenne mogą mieć również lipidy, jako że tkanka nerwowa mózgu składa się z nich w 70%.

Jak się okazuje, autoreaktywne limfocyty T występują u wszystkich ludzi. U chorych na SM wykrywane są jednak w znacznie większej liczbie. Przypuszcza się, że decydującą rolę odgrywają tu zaburzenia immunoregulacji.

Kryteria rozpoznania SM. Do postawienia definitywnego rozpoznania SM konieczne jest spełnienie dwóch warunków: rozsiania w przestrzeni i rozsiania w czasie.

Konsekwencje kliniczne SM, tak jak większości schorzeń neurologicznych, związane są przede wszystkim z lokalizacją zmian, a dopiero w drugiej kolejności z ich charakterem. Ponieważ w SM istnieje wiele ognisk chorobowych, u pacjentów spodziewamy się wielu objawów neurologicznych, których suma daje obraz kliniczny choroby. Zjawisko to określa się jako **rozsianie w przestrzeni**.

Obok rozsiania w przestrzeni w diagnostyce SM należy udokumentować **rozsianie w czasie**. Manifestuje się ono nierównoczesnym pojawianiem się objawów – poczynając od pierwszego objawu, kolejne pojawiają się w pewnych odstępach czasu i sumują się wraz z jego upływem.

Najczęściej obecnie stosowane kryteria kliniczne rozpoznania SM to kryteria McDonalda. Inne możliwości diagnostyki SM obejmują liczne badania dodatkowe.

1. **Badania obrazowe:**

- a. **MRI** – badanie rezonansu magnetycznego. Badanie rezonansowe ma obecnie w neurologii podstawowe znaczenie. Umożliwia dokładną wizualizację struktur wewnątrzczaszkowych. Tomografia rezonansowa pozwala zobaczyć wszystkie zmiany chorobowe – zarówno ogniska objawowe, jak i nieme klinicznie. Spełniony jest więc warunek rozsiania w przestrzeni, nawet jeśli u danego pacjenta występują objawy tylko z jednego ogniska. Kilkakrotne badanie MRI w pewnych odstępach czasu pozwala również śledzić powstawanie kolejnych zmian i opisywać je, zanim zaczną dawać objawy. Tym samym spełniony zostaje również warunek rozsiania w czasie.

W MRI można zastosować wiele parametrów pola, w zależności od których uzyskuje się różne obrazy. Najczęściej stosowane są:

- sekwencja T₂ – wizualizacja z długim czasem relaksacji (płyn mózgowo-rdzeniowy jasny);
- sekwencja T₁ – wizualizacja z krótkim czasem relaksacji (płyn mózgowo-rdzeniowy czarny);
- sekwencja PD – sekwencja określająca gęstość protonów.

W diagnostyce SM według większości specjalistów najistotniejsza jest sekwencja T₂. Ogniska SM uwidaczniają się w niej jako hiperintensywne (jasne) zmiany. Dla rozpoznania SM wymagane jest przynajmniej 9 rozsianych zmian o owalnym kształcie (dla różnicowania: w udarze charakterystyczne jest ognisko trójkątne, w nowotworach ognisko niejednorodne i efekt masy).

W sekwencji T₁ ogniska SM są hipointensywne (ciemne). Obrazują się tylko ogniska najbardziej destrukcyjne, w których obszarze pozbawieniu mieliny towarzyszy degeneracja aksonów (aksonopatia). Ogniska w sekwencji T₁ są zawsze mniej liczne niż w T₂. Obraz ten ulega przeobrażeniu po dożylnym podaniu gadoliny. Jest to środek kontrastujący, obrazujący niektóre hipointensywne zmiany w sekwencji T₁ jako hiperintensywne. „Odwrócenie” obrazu po wstrzyknięciu gadoliny charakterystyczne jest dla zmian określanych jako zmiany aktywne (gadolino-dodatnie). Ich obecność sugeruje liczne uszkodzenia bariery krew-mózg. W obrazie MRI zmiany aktywne mogą być całkowicie wysyczone lub mieć kształt hiperintensywnej obrączki otaczającej hipointensywne centrum.

- b. **MTR** – technika pomiaru gęstości mieliny, umożliwiająca wykrywanie ognisk wczesnych.

- c. Spektroskopia – przyżyciowe badanie składu chemicznego danego obszaru tkanki. Pozwala np. na odróżnienie ogniska nowotworowego od pierwszego ogniska demielinizacyjnego. Metoda ta uważana jest przez niektórych za przyszłość diagnostyki neurologicznej.
- d. Technika pomiaru przepływu aksonalnego polega na pomiarze przepływu cytoplazmy przez długie aksony.

2. Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego.

Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego pozwala określić poziom produkowanych lokalnie w mózgu immunoglobulin (przede wszystkim IgG) oraz ich oligoklonalność.

Indeks Ig jest to porównanie ich poziomu w płynie mózgowo-rdzeniowym i w surowicy z jednoczesnym pomiarem poziomów albumin (korekta przepuszczalności, dla różnicowania np. z nieswoistym stanem zapalnym). U ludzi zdrowych indeks ten nie osiąga 0,7. Im jest wyższy, tym większa aktywność procesu zapalnego.

Oligoklonalność immunoglobulin bada się przy pomocy elektroforezy. Jeśli w rozdziale elektroforetycznym uzyskuje się 3, 4, 5 lub więcej dominujących prążków, oznacza to obecność kilku klonów autoreaktywnych. Jak dotąd nie udało się dowieść patogenetycznej roli tych immunoglobulin w rozwoju choroby. Zjawisko powyższe określa się jako nonsensowną produkcję immunoglobulin w SM. Prążki oligoklonalne nie są zresztą charakterystyczne tylko dla tej choroby – występują w każdej przewlekłej chorobie zapalnej OUN (np. toczeń rumieniowaty, sarkoidoza).

Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego w SM ma szczególne znaczenie:

- u pacjentów ze skąpą prezentacją w MRI;
- w przypadkach choroby występującej u osób starszych (trudna diagnostyka ze względu na brak rozszania w czasie).

3. Badania elektrofizjologiczne.

Badaniem użytecznym w SM są wywołane potencjały czynnościowe (wzrokowe, słuchowe i somatosensoryczne). Mierząc zmiany potencjału w odpowiedniej okolicy korowej, mierzymy zarazem czas ich pojawienia się, liczony od momentu zadziałania bodźca. Badanie pomaga ocenić przyczynę zaburzeń wzroku, słuchu lub zawrotów głowy (tylko w 10% mających przyczynę centralną).

Badanie potencjałów można również odwrócić, np. drażniąc elektrodą korę ruchową i badając szybkość przewodzenia w drogach piramidowych.

Objawy kliniczne. Objawy kliniczne SM są zróżnicowane, o rozsianej lokalizacji, wynikającej z liczby i rozmieszczenia ognisk demielinizacyjnych.

Szczególnie częstym objawem towarzyszącym SM jest **pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego**. Zapalenie to często jest pierwszym objawem SM, ale może też rozwinąć się w trakcie trwania choroby. Charakterystyczny dla niego jest zanik widzenia do całkowitego zaślepienia lub niewyraźne widzenie w jednym oku, stosunkowo rzadko występuje mroczek. Zaburzenia widzenia często połączone są z bólem pozagałkowym. Przeważnie mają charakter jednostronny – obustronne zapalenie nerwu wzrokowego jest wyjątkowo rzadkie i kieruje uwagę rozpoznającego na jednostki inne niż SM.

Zapalenie rozwija się szybko (2–3 dni). Naturalny przebieg obejmuje samowyleczenie – w 90% przypadków objawy mijają samoistnie po 2 tygodniach do 2 miesięcy; niekiedy utrzymują się dłużej. Choroba przeważnie nie pozostawia trwałych zmian. Czasami ustępuje ze śladem w postaci zaburzeń widzenia kolorów, widzeniem „przyciemnionym” itp.; rzadko utrwała się widzenie nieostre lub ślepotą.

Diagnostyka różnicowa pozagałkowego zapalenia nerwu wzrokowego powinna obejmować *amaurosis fugax* – nagłe jednostronne zaniewidzenie na skutek zatoru tętnicy ocznej. Stan taki daje podobne objawy, ale pojawiają się one w ciągu kilku minut, a więc znacznie szybciej niż w zapaleniu towarzyszącym SM.

Częstym zjawiskiem są również **niedowłady spastyczne** (para-, tri-, tetrapareza), związane z umiejscowieniem ogniska w obszarze dobrze zmielinizowanych dróg piramidowych. Centralne (nie obwodowe!) pochodzenie niedowładu klinicznie wyraża się:

1. spastycznością (pojawiającą się po pewnym czasie) – do różnicowania ze sztywnością mięśni charakterystyczną dla chorób pozapiramidowych (np. choroby Parkinsona);
2. wygórowaniem odruchów głębokich;
3. występowaniem objawów patologicznych (odrzuch Babińskiego, objawy Rossolimo, Chaddocka, Oppenheima);
4. zniesieniem odruchów powierzchniowych (odrzuchów brzusznych).

Objawy mózdkowe (ataksja mózdkowa) w SM wyrażają się głównie jako niezborność, dysmetria, drżenie zamiarowe, niemożność szybkiego wykonywania ruchów nawrotnych (adiadochokineza).

W SM występują również rozmaite **zaburzenia czucia**, zarówno negatywne (utrata czucia), jak i pozytywne (parestezje, czucie opaczne). Częste jest zwłaszcza uczucie ściskania w brzuchu lub nodze. Bardzo specyficznym objawem dla SM jest objaw Lhermitte'a – przy przygięciu głowy do mostka pacjent odczuwa wrażenie „przebiegania prądu” przez kręgosłup.

Leczenie stwardnienia rozsianego dzieli się na leczenie świeżego rzutu i przyczynowe leczenie profilaktyczne w okresie między rzutami choroby. Stosuje się również leczenie objawowe, nie usuwające przyczyn choroby, lecz dążące do poprawienia jakości życia chorych.

Leczenie rzutów jest najbardziej ustalonym i pewnym punktem terapii SM. Leczeniem z wyboru jest podawanie steroidów. Obecnie najczęściej stosuje się metyloprednizolon – z początku dożylnie, w dawce 1 g *i.v.* przez 5 dni, następnie zaś w preparacie doustnym (aby zapobiec zespołowi z odstawienia). Dawkę steroidów redukuje się stopniowo wraz z ustępowaniem objawów rzutu. Do leczenia należy dodać sole potasu, gdyż steroidy zwiększają jego utratę przez nerki. Mimo krótkiego czasu trwania leczenia należy zwracać uwagę na istniejące przeciwwskazania do terapii kortykosteroidami i stosować się do wszelkich środków ostrożności. W razie nawrotu rzutu kurację można powtórzyć, jednak nie więcej niż raz.

Wielokrotnie powtarzana kuracja może indukować wtórną niewrażliwość na steroidy w mechanizmie, który do tej pory nie został jednoznacznie wyjaśniony.

Jedna z hipotez zakłada istnienie dwóch receptorów dla kortykosteroidów: receptora α i β . Receptor α odpowiada za działanie glikokortykosteroidu – po połączeniu z ligandem wnika do jądra komórkowego i indukuje kaskadę procesów prowadzących do uruchomienia transkrypcji odpowiednich genów. Receptor β ma natomiast odgrywać rolę regulacyjną w stosunku do receptora α – tak jak on łączy się z ligandem i wnika do jądra, ale nie wywołuje efektów metabolicznych. Ma to stanowić jeden z mechanizmów zabezpieczających organizm przed nadmiernym działaniem steroidów. Według omawianej hipotezy terapia steroidami powoduje, że wraz z upływem czasu ilość receptorów β i stosunek ich liczby do liczby receptorów α wzrasta, powodując stopniowe osłabienie, a wreszcie całkowite stłumienie działania steroidów.

Inna hipoteza mówi, że glikokortykosteroidy działają przede wszystkim na aktywny proces zapalny. Ich wartość lecznicza jest więc największa w rozwijającej się chorobie, natomiast stają się nieskuteczne, gdy początkowy proces zapalny przeradza się w nieodwracalne uszkodzenie aksonów.

Leczenie przyczynowe SM jest przedmiotem wciąż trwających intensywnych badań. Do dziś nie udało się jednak znaleźć leku, który byłby całkowicie skuteczny. Aby wnioskowanie statystyczne na temat działania leku było odpowiednio silne, należałoby przynajmniej przez 2–3 lata oceniać systematycznie kilkusetosobową grupę pacjentów. Jak dotąd, w związku z postulowanym autoimmunologicznym podłożem choroby, w terapii SM proponowano liczne leki immunosupresyjne.

Leki immunosupresyjne dzielą się na tradycyjne (antymetaboliczne) i nowoczesne (immunomodulujące). W leczeniu SM stosuje się przede wszystkim leki z drugiej grupy. W chwili obecnej w użyciu są dwa takie leki, do których wkrótce planuje się dołączenie trzeciego.

1. **Interferon β** (Avonex, Rebif, Betaferon).

Badania nad interferonem β rozpoczęły się od nieudanego eksperymentu terapeutycznego. Ponieważ w etiologii SM uwzględnia się infekcję wirusową, swego czasu próbowano stosować terapię interferonem γ . W wybranej grupie chorych zaobserwowano jednak liczne przypadki gwałtownego pogorszenia się stanu zdrowia. Wyniki te doprowadziły do wniosku, że proimmunogenne działanie INF- γ wpływa negatywnie na rozwój choroby. Ponieważ INF- β jest naturalnym czynnikiem przeciwważającym dla INF- γ , podjęto próbę zastosowania go w immunoterapii SM. Badania

przeprowadzone na początku lat 90. udowodniły jego korzystną rolę i od tej pory INF- β jest jednym z dwóch podstawowych leków stosowanych w leczeniu przyczynowym SM.

Istnieją dwie biologiczne formy interferonu β : INF- β 1a i INF- β 1b, minimalnie różniące się składem aminokwasowym, ale wykazujące podobne działanie. Terapia polega na podskórnym lub domięśniowym wstrzykiwaniu leku co drugi dzień, przynajmniej przez 2 lata (najlepiej 3–4). Terapia zmniejsza częstość rzutów i spowalnia rozwój SM. U niektórych chorych INF- β może nawet całkowicie wyciszyć chorobę; z drugiej strony istnieją pacjenci (tzw. *non-respondence*), u których leczenie nie daje oczekiwanych rezultatów.

2. Glatiramer (Copaxone).

Glatiramer (CopI) jest kopolimerem – mieszkanką kilkuaminokwasowych peptydów podobnych strukturalnie do MBP. Działa poprzez blokowanie receptorów TCR autoreaktywnych limfocytów T, dzięki czemu wyhamowuje rozwój choroby i zmniejsza częstość rzutów, co udowodniono pod koniec lat 90.

Lek podawany jest w codziennych wstrzyknięciach. Zaczyna działać nieco wolniej niż INF- β . Podczas gdy ten ostatni bardzo szybko likwiduje zmiany aktywne, efekty działania CopI w MRI są widoczne dopiero po pewnym czasie. Wiąże się to z odmienną specyfiką działania obu leków.

Zarówno interferon β , jak i glatiramer są bardzo dobrze tolerowane. Z działań niepożądanych INF- β może dawać objawy paragrypowe, które bardzo łatwo leczą się przy użyciu niesteroidowych leków przeciwzapalnych (np. paracetamolu) i po pewnym czasie samoistnie ustępują. CopI może wywoływać reakcje alergiczne, ale nigdy nie powoduje ogólnej toksemii.

Skuteczność interferonu β i glatirameru w spowalnianiu rozwoju SM i zmniejszaniu częstości rzutów jest rzędu 30–50%. Warunkiem powodzenia jest jak najwcześniejsze rozpoczęcie leczenia. U chorych w początkowym okresie choroby skuteczność leczenia wynosi nawet 50%, podczas gdy w okresie wtórnie przewlekłym podawanie leków często jest już bezcelowe. Ponadto należy pamiętać, że nie wszyscy pacjenci z SM w jednakowym stopniu reagują na obydwa leki. Część chorych pozytywnie reaguje na leczenie INF- β , nie poddaje się natomiast leczeniu CopI, i odwrotnie. Leków tych jak dotąd nie stosowano w skojarzeniu, niemniej podejmuje się już próby ich łączenia.

3. Antegren.

Antegren jest nowoczesnym lekiem immunomodulującym. Jest to przeciwciało monoklonalne, które łączy się z jedną z integryn i blokuje jej aktywność. W terapii SM ma to istotne znaczenie. Zakłada się bowiem, że uczulone na mielinę limfocyty T przechodzą do OUN z krwi. Zablockowanie przez antegren integryny VL44 powoduje zahamowanie tego procesu.

Prowadzone badania wykazują, że skuteczność leku jest około 1,5 razy większa niż INF- β i sięga nawet 70%, co jest wartością bardzo wysoką. Nie bez znaczenia jest również, że przeciwciało podaje się tylko raz w miesiącu, co dla chorego jest znacznie mniej uciążliwe od codziennych wstrzyknięć.

Tradycyjna chemioterapia z użyciem leków antymetabolicznych znajduje w SM bardzo ograniczone zastosowanie. Jedynym stosowanym lekiem jest analog puryn, **mitoksantron**. Lek ten stosuje się u chorych z ciężkimi postaciami SM, gdy choroba rozwija się gwałtownie. Podaje się go wówczas raz na 3 miesiące. Stosowanie mitoksantronu skutkuje jednak bardzo poważnymi efektami ubocznymi – jest to lek silnie kardiotoksyczny, a także mielotoksyczny.

Leczenie objawowe nie wpływa na przebieg choroby, ale łagodzi pewne objawy, które są dla chorych bardzo uciążliwe i wydatnie obniżają jakość życia.

Relatywnie skutecznie możemy łagodzić spastykę wynikającą z niedowładów piramidowych. W leczeniu stosuje się Baclofen (**baklofen**), Sirdalud (**tizanidyna**) i Mydocalm (**tolperison**). Ich mechanizm działania polega na hamowaniu odruchów rdzeniowych, których poziom w SM jest znacznie nasilony. Występujący w SM brak modulacji ze strony OUN sprawia, że nawet lekkie rozciągnięcie mięśnia powoduje jego silny skurcz. Działanie leków łagodzących spastykę polega na hamowaniu neuronów wstawkowych w łuku odruchowym, dzięki czemu wyrównywany jest brak ośrodkowej kontroli.

Wszystkie ww. leki podaje się doustnie, w postaci tabletek lub kapsułek. Mydocalm można podawać również dożylnie. Przy silnej spastyce Baclofen podaje się bezpośrednio do płynu mózgowo-rdzeniowego (punkcja jamy podpajęczynówkowej i wlew przez kateter).

Bardzo silna, powodująca ból spastyka niekiedy wymaga podania **toksyny botulinowej**. Wstrzykuje się ją domięśniowo. Toksyna działa na złącza nerwowo-mięśniowe, hamując wydzielanie acetylocholino. Na poziomie subkomórkowym jej działanie dotyczy kolbki neuronu. Pęcherzyki synaptyczne zawierające Ach transportowane są do błony presynaptycznej przez specyficzne białka. Toksyna botulinowa hamuje aktywność tych białek, nie dopuszczając do uwalniania Ach do przestrzeni synaptycznej i w ten sposób wywołując efekt zwiotczenia mięśnia. Poza SM toksyna botulinowa znajduje zastosowanie w pewnych dystoniach ograniczonych, takich jak np. kręcz karku czy *blepharospasmus* (skurcz mięśni okrężnych oka).

Działanie toksyny botulinowej na mięsień trwa od 3 do 6 miesięcy (zwykle ok. 3, zależnie od indywidualnej wrażliwości). Niestety, ponieważ jest ona egzogennym białkiem, po pewnym czasie organizm chorego wytwarza przeciw niej przeciwciała. Ogranicza to możliwość jej zastosowania do określonej liczby wstrzyknień (możliwości leczenia w tym zakresie można nieco zwiększyć, stosując naprzemiennie jeden z trzech istniejących izotypów toksyny). Ponadto przy podawaniu toksyny nie wolno przekroczyć pewnej określonej dawki, aby nie spowodować objawów niepożądanych takich jak zaburzenia połykania, zaburzenia widzenia, zaburzenia opuszkowe.

W łagodnych, początkowych postaciach spastyki można próbować podawania leków z grupy **benzodiazepin**. W skrajnych przypadkach stosuje się wstrzyknięcie **fenolu** i zniszczenie pni nerwowych.

Innym poważnym problemem chorych z SM są zaburzenia oddawania moczu. W SM jest to tzw. pęcherz automatyczny (pęcherz spastyczny, automatyzm pęcherzowy), najczęściej skutkujący nietrzymaniem moczu.

W prawidłowych warunkach oddawanie moczu jest odruchem rdzeniowym kontrolowanym przez korę mózgową. W SM wpływ kory mózgowej często zostaje odcięty. Oddawanie moczu odbywa się wówczas w sposób niezależny od woli chorego – zgromadzenie pewnej ilości moczu powoduje odruchowe opróżnienie pęcherza. Jednym z pierwszych objawów tego stanu jest imperatywne oddawanie moczu, czyli opróżnianie pęcherza natychmiast po wystąpieniu uczucia parcia na mocz, bez możliwości świadomego powstrzymania odruchu.

Innym rodzajem zaburzeń oddawania moczu jest dys(sy)nergia, występująca zwykle w późniejszej fazie choroby. Polega ona na braku współpracy między zwieraczem cewki moczowej a wypieraczem moczu. W prawidłowych warunkach skurcz wypieracza jest synchroniczny z rozkurczem zwieracza i odwrotnie. W SM obydwa mięśnie kurczą się i rozkurczają niezależnie od siebie, co również często powoduje nietrzymanie moczu.

Lekiem antycholinergicznym, hamującym wrażliwość wypieracza moczu, jest Ditropan (**oksybutynina**), którego skuteczność we wczesnym okresie choroby jest bardzo wysoka. Nieco słabszy wpływ stymulujący na neurony noradrenergiczne zwieracza wywiera α_1 -adrenomimetyk Gutron (**midodryna**).

Na razie nie jesteśmy w stanie łagodzić dolegliwości chorych związanych z ataksją, choć niektórzy uważają, że skuteczne jest stosowanie wysokich dawek izoniazydu i leków przeciwpadaczkowych. Leki

te działają toksycznie na mózdzek i w ten sposób łagodzą objawy ataksji. Dopuszczalność takiego leczenia, wobec poważnego okaleczenia chorego, pozostaje jednak kwestią dyskusyjną.

Bardzo trudnym zadaniem jest również leczenie depresji u chorych na SM.

Oprócz wyżej opisanych metod, istnieje jeszcze kilka sposobów leczenia SM, którym blisko do oficjalnej rejestracji:

1. **Plazmaferezy** są metodą leczenia dobrze działającą w chorobie Devica (*neuromyelitis optica*). Jest to wariant SM, w którym zmiany znajdują się w rdzeniu kręgowym i nerwach wzrokowych, a w mechanizmie patogenetycznym wskazuje się na istotną rolę przeciwciał.
2. **Przeszczep szpiku** jest zabiegiem, który próbuje się przeprowadzać u chorych z SM już od pewnego czasu. Czynnikiem ograniczającym jest wysokie ryzyko przeszczepu allogenicznego, sięgające 20–30%. W przeszczepie autologicznym śmiertelność wynosi tylko ok. 2%, ale z kolei jego skuteczność jest znacznie niższa (techniczne trudności związane z wyeliminowaniem autoreaktywnych komórek z próbki szpiku pobranej od pacjenta).
3. **Podawanie immunoglobulin**. Wyniki ostatnich badań przedstawiają wyniki leczenia reprezentatywnej grupy pacjentów, u których podawanie immunoglobulin spowodowało zmniejszenie częstości rzutów i spowolnienie rozwoju choroby.

Najczęściej spotykaną chorobą złącza nerwowo-mięśniowego jest **miastenia** (*myasthenia gravis*), inaczej **nużliwość mięśni**. Nazwa choroby odzwierciedla jej charakter – w jej przebiegu mamy do czynienia z osłabieniem siły mięśniowej typu nużliwości, tzn. pojawiającym się i stopniowo narastającym w trakcie wysiłku, a ustępującym po krótkim nawet odpoczynku. Obraz kliniczny różni się od niedowładów, w których osłabienie siły mięśniowej ma charakter stały.

Objawy kliniczne. Objawy choroby zależą przede wszystkim od jej postaci. Wyróżnia się miastenię ograniczoną i uogólnioną.

Miastenia ograniczona nazywa się również miastenią oczną, ponieważ objawy dotyczą głównie (lub jedynie) mięśni oczu. Bardzo często pierwszym objawem choroby jest **podwójne widzenie**, któremu zazwyczaj towarzyszy **opadanie powiek**. Objaw ten może być niesymetryczny, tzn. pojawiać się po jednej stronie wcześniej lub z większym nasileniem. Częściej jednak cechuje się symetrią (tzw. „twarz miasteniczna”, o charakterystycznym wyrazie, z opadającymi powiekami i wyprostowanymi wargami).

Miastenia uogólniona również często zaczyna się od objawów ocznych. W dalszym etapie pojawia się **osłabienie mięśni** tułowia i kończyn – najpierw dolnych, później górnych. Pacjent ma kłopoty z wchodzeniem po schodach, bardzo szybko męczy się podczas marszu itp. Charakterystyczne jest utrudnienie (lub wręcz niemożność) uniesienia rąk do góry.

Innym objawem są **zaburzenia mowy**, która staje się cicha, afoniczna. Jest to spowodowane osłabieniem mięśni biorących udział w artykulacji. Zaburzenia te należy odróżniać od dyzartrii, która spowodowana jest uszkodzeniem mięśni lub zaopatrujących je nerwów. (Niektórzy autorzy włączają jednak zaburzenia mowy w miastenii do grupy zaburzeń dyzartrycznych, określając je mianem dyzartrii hipotonicznej).

Do wymienionych objawów dołączają się wkrótce **zaburzenia polykania**, a w późniejszym etapie również **zaburzenia oddychania**. W zaawansowanej postaci choroby może dojść do tak znacznego osłabienia mięśni oddechowych, że pacjent mimo pełnej świadomości zaczyna się dusić. Takie zaostrenie objawów nazywa się **przełomem miastenicznym**. Jest to stan bezwzględnie zagrożenia życia.

Proces patologiczny w miastenii dotyczy wyłącznie złącza nerwowo-mięśniowego, a zatem nigdy nie obserwuje się w niej zaburzeń czucia. Pozwala to na jej różnicowanie np. z chorobami nerwów obwodowych.

Objawy miastenii wykazują pewną fluktuację („lepsze” i „gorsze” dni). Uwagę zwraca również ich kinetyka w ciągu dnia – rano pacjent zwykle czuje się dobrze, a jego stan pogarsza się stopniowo z upływem godzin. Naturalny przebieg choroby obejmuje okresy zaostreń i remisji, ale generalnie w miarę jej rozwoju dolegliwości mają tendencję do narastania. Miastenia jest chorobą ciężką – znacznie upośledza jakość życia i nieleczona może prowadzić do śmierci w przebiegu przełomu miastenicznego.

Patogeneza. Istota choroby polega na powstawaniu autoprzeciwciał przeciw receptorowi dla acetylocholiny w złączy nerwowo-mięśniowym. Receptor ten jest kanałem jonowym, składającym się z siedmiu podjednostek. Miejsce wiązania Ach znajduje się na podjednostce α .

W zależności od elementu receptora, z którym łączą się przeciwciała, dzielimy je na blokujące i destrukcyjne. Przeciwciała blokujące działają na zasadzie nieodwracalnego kompetycyjnego inhibitora Ach, przyłączając się do miejsca jej wiązania na podjednostce α . Przeciwciała destrukcyjne łączą się z innymi częściami receptora i nie uniemożliwiają bezpośrednio wiązania Ach. Jak wszystkie IgG, mają jednak

zdolność aktywacji dopełniacza, i przez uruchomienie jego kaskady powodują uszkodzenie receptora. W miarę trwania choroby zniszczeniu ulega coraz więcej receptorów, wobec czego ich liczba maleje. Tłumaczy to zjawisko nasilania się objawów miastonii z upływem czasu. W cały proces włącza się również enzym acetylocholinesteraza (AChE), odpowiedzialny za rozkład ACh wydzielonej do przestrzeni synaptycznej.

Charakterystyczne dla miastonii przeciwciała IgG mogą powstawać w ciągu całego życia, choroba dotyka więc osób w każdym wieku. Nieznacznie większą częstość zachorowań obserwuje się u kobiet w wieku 35–45 lat. W ocenie zachorowalności należy wziąć pod uwagę tzw. **miastenie noworodków**. Termin ten odnosi się do dzieci chorych kobiet. U samych noworodków nie obserwuje się procesu patologicznego, ale matczyne autoprzeciwciała IgG przechodzą przez łożysko i przez krótki czas (do kilku tygodni po urodzeniu) wywołują u dziecka objawy miastonii.

Istnieją również inne, bardzo rzadkie formy choroby, przeważnie o podłożu genetycznym, dziedziczące się w większości w sposób autosomalny recesywny. Przykładem jest **miastenia wrodzona** – zespół genetyczny związany z uszkodzeniem białek stanowiących szlak łączący receptor dla ACh z białkami kurczliwymi mięśnia. Zespół ten jest możliwy do wykrycia podczas diagnostyki prenatalnej.

Diagnostyka miastonii obejmuje następujące elementy:

1. Dokładne **badanie podmiotowe** (charakterystyczny przebieg choroby i objawy).
2. **Badanie przedmiotowe** może nie ujawnić odchyłeń od normy. Odruchy fizjologiczne przeważnie są zachowane, niekiedy tylko bywają osłabione. Najbardziej rzucającym się w oczy objawem może być opadanie powiek i/lub niemożność uniesienia kąćków ust przy uśmiechu (uśmiech poziomy, tzw. objaw Giocondy).

Elementem badania przedmiotowego jest próba apokamnozy, w której pacjentowi poleca się wielokrotne zaciskanie powiek. Inaczej niż u osoby zdrowej, której nie sprawia to trudności, powieki chorego z miastenią już po kilku, maksymalnie dwudziestu ruchach zaczynają opadać. Charakterystycznym objawem jest również stopniowe słabnięcie głosu w trakcie rozmowy z lekarzem (aby je uwypuklić, pacjenta można poprosić o głośne czytanie).

3. **Próby farmakologiczne** polegają na podaniu pacjentowi leków przejściowo podwyższających poziom ACh (inhibitory acetylocholinesterazy). Podanie leku powoduje wzrost stężenia ACh w złączy nerwowo-mięśniowym i przejściową poprawę transmisji, co przekłada się na ustąpienie objawów. Najczęściej stosowanym lekiem jest Tensilon (**edrofonium**). Jest to jedyny inhibitor AChE, który można podać dożylnie. Jego działanie rozpoczyna się szybko, bo już po 30 sekundach do 1 minuty od podania, i trwa krótko (do kilku minut). Pacjenta prosimy, aby patrzył przed siebie. Jeżeli po podaniu leku subiektywny objaw podwójnego widzenia znika, a następnie po krótkim czasie powraca, wynik próby uważa się za dodatni. Innym lekiem jest Polstygmina (**neostygmina**), którą podaje się domięśniowo. Jej działanie rozpoczyna się z pewnym opóźnieniem i trwa znacznie dłużej (nawet do 2 godzin od momentu ustąpienia objawów).
4. **Próby elektrofizjologiczne** są najbardziej wiarygodną formą diagnostyki miastonii. Badanie nosi nazwę próby zmęczeniowej i polega na wywoływaniu skurczów wybranego mięśnia za pomocą elektrycznej stymulacji nerwu ruchowego zaopatrującego ten mięsień. Stymulację przeprowadza się w sposób powtarzalny, z określoną częstością działania i wartością bodźca. Jednocześnie mierzy się amplitudę potencjału czynnościowego wyzwalanego we włóknach mięśnia. U osób zdrowych utrzymuje się ona stałym poziomie lub maleje w czasie próby najwyżej o 20% wartości początkowej. U chorych z miastenią wydolność złącza spada średnio o 50, 80, a niekiedy nawet o 100% (całkowity zanik potencjału czynnościowego komórek mięśnia).

Ujemny wynik próby zmęczeniowej nie dowodzi nieobecności choroby. Stopień uszkodzenia bywa bowiem różny na poszczególnych złączach. Czynność tych złączy, które pozostały jeszcze

sprawne, może wystarczyć do wywołania pełnego skurczu mięśnia i maskować niewydolność pozostałych. Próbę zmęczeniową trzeba więc wykonać przynajmniej dla dwóch nerwów. Aby maksymalnie uwiarygodnić wynik badania, można też rejestrować potencjały czynnościowe z pojedynczego włókna mięśniowego (badamy wówczas czynność tylko jednego złącza, zaopatrującego to włókno).

5. **Test na obecność przeciwciał we krwi obwodowej** przeprowadza się tylko w niejasnych przypadkach, zwykle bowiem do rozpoznania miastenii wystarcza badanie kliniczne i wyniki odpowiednich prób. Autoprzeciwciała IgG przeciw receptorowi dla Ach (blokujące lub destrukcyjne) wykrywa się we krwi 90% pacjentów z klinicznie i elektrofizjologicznie potwierdzoną miastenią. Pozostałe 10% przypadków określa się mianem miastenii seronegatywnej.

Badania przeprowadzone u pacjentów seronegatywnych wykazują, że dalsze 6% posiada przeciwciała przeciw kinazie MuSK (*muscular skeleton kinase*). Kinaza ta jest białkiem złączonym z receptorem dla Ach po wewnętrznej stronie błony komórkowej włókna mięśniowego. Odpowiada ona za oligomeryzację receptorów Ach, co wzmacnia wiązanie przez nie swoistego ligandu i poprawia transmisję w obrębie złącza. Uszkodzenie kinazy przez autoprzeciwciała hamuje proces oligomeryzacji i powoduje osłabienie sygnału.

Patogeneza pozostałych 4% przypadków, w których nie wykrywa się przeciwciał przeciw receptorowi dla Ach ani przeciw kinazie MuSK, w dalszym ciągu oczekuje wyjaśnienia.

Leczenie. Miastenia jest chorobą ciężką, ale stosunkowo dobrze poddaje się leczeniu. Niżej wymienione są stosowane obecnie leki i metody nefarmakologiczne:

1. **Inhibitory AchE.** W klinice stosuje się dwa relatywnie najdłużej działające inhibitory, którymi są Mytelase (**ambenonium**) i Mestinon (**pirydostrygina**). W łagodnych postaciach choroby są one pierwszym i jedynym stosowanym lekiem. Podaje się je co 4 godziny, a w miarę nasilania objawów stopniowo zwiększa dawkę (do 6–7 tabletek dziennie). Wadą inhibitorów AchE jest stosunkowo krótki czas działania, a ponadto jego wyłącznie objawowy charakter. Jest to przyczyną, dla której w pewnym momencie przestają wystarczać w terapii.
2. **Steroidy** wygaszające reakcję autoimmunologiczną podaje się zawsze w połączeniu z inhibitorami AchE. Z reguły włącza się je do leczenia dopiero po pewnym czasie, gdy działanie samych inhibitorów AchE staje się niewystarczające. Przy rozpoznaniu miastenii uogólnionej pacjent powinien otrzymywać steroidy od samego początku terapii.
3. **Tymektomia** jest zabiegiem, który w dalszym ciągu zajmuje ważne miejsce w leczeniu miastenii. Przeciwciała stanowiące o chorobie (podobnie jak wiele innych) powstają bowiem w przetrwałej grasicy. Zaobserwowano, że część pacjentów z miastenią cierpi na przerost grasicy, a u ok. 10% występują łagodne nowotwory tego gruczołu (grasiczaki). Najlepsze wyniki daje zabieg przeprowadzony u młodych kobiet.
4. **Azatiopryna** jest lekiem immunosupresyjnym, hamującym proliferację limfocytów B. Podaje się ją przewlekłe, nieraz przez całe lata, w dawce 100 mg/dobę. Jeżeli pacjent nie reaguje na leczenie azatiopryną, w jej zastępstwie można zastosować **cyklofosfamid** (Endoxan).
5. **Plazmaferezy** są zabiegiem bardzo skutecznym, gdyż stężenie przeciwciał we krwi chorych z miastenią jest wysokie. Wymagają jednak odpowiedniego sprzętu i głębokiego doświadczenia, co sprawia, że są kosztowne i niezmiernie uciążliwe dla samego chorego. Aby leczenie plazmaferezami przyniosło oczekiwane efekty, należałoby przeprowadzać je raz na 1–3 miesiące. W chwili obecnej ogranicza się je do przełomów miastenicznych i ciężkich zaostrzeń choroby.
6. **Podawanie immunoglobulin.** Leczenie immunoglobulinami rozpoczęło się od autoimmunologicznej małopłytkowości. Obecnie stopniowo rozszerza się je na inne choroby o podobnej etiologii.

Ich stosowanie okazało się skuteczne również w miastenii. Zalecaną dawką jest 4 mg/kg masy ciała w comiesięcznych wlewach, kontynuowanych przez 1–2 lata.

Poważnym powikłaniem leczenia miastenii może być **przełom cholinergiczny**. Jest on następstwem przedawkowania inhibitorów AchE lub ich kumulacji w organizmie. Na skutek znacznego wzrostu stężenia Ach następuje nadmierny tężcowy skurcz mięśni, po którego zejściu następuje ich zwiótczenie. Sprawia ono, że obraz przełomu cholinergicznego może nieraz do złudzenia przypominać przełom miasteniczny. Ocena stanu chorego opiera się przede wszystkim na ocenie aktywności układu współczulnego: dla przełomu cholinergicznego charakterystyczne są m.in. wąskie źrenice. Odpowiednie rozpoznanie różnicowe ma podstawowe znaczenie dla leczenia, które powinno być włączone jak najszybciej, ponieważ obydwa rodzaje przełomu są stanem bezpośredniego zagrożenia życia. W przypadkach, w których nie mamy pewności co do rozpoznania, chorego zawsze należy zaintubować i dopiero wówczas podejmować decyzje o zastosowaniu leków.

Zespoły miasteniczne. Terminem tym określa się zespoły chorobowe przebiegające z nużliwością mięśni, spowodowaną zaburzeniami przewodnictwa nerwowo-mięśniowego na tle innym niż miastenia. Często należą one do zespołów paraneoplastycznych, związanych w sposób pośredni z obecnością nowotworu. Występowanie zespołów miastenicznych jest wyrazem reakcji immunologicznych, które polegają na wytworzeniu przeciwciał przeciw antygenom nowotworowym, krzyżowo reagujących z pewnymi autoantygenami. Objawy zespołu miastenicznego mogą wyprzedzać inne objawy choroby nowotworowej, co ostatnio stało się przedmiotem intensywnych badań.

Wyróżniamy kilka zespołów miastenicznych, z których najczęstszym (a przez to najlepiej znanym) jest **zespół Lamberta-Eatona**, towarzyszący najczęściej drobnokomórkowemu (owsianokomórkowemu) rakowi płuc. U jego podłoża leży produkcja autoprzeciwciał skierowanych przeciw elementom kanału wapniowego w zakończeniu nerwowym. Uszkodzenie kanału uniemożliwia wnikanie jonów wapnia do wnętrza komórki, a co za tym idzie – hamuje zależną od wapnia sekrecję Ach zawartej w pęcherzykach synaptycznych. Objawy kliniczne wskazują na zaburzenie funkcji układu cholinergicznego. Uwagę zwraca jednak często występujący paradoksalny wynik próby zmęczeniowej – długotrwała stymulacja nerwu powoduje paradoksalny wzrost amplitudy potencjału czynnościowego mięśnia. Jest to zjawisko torowania elektrofizjologicznego, którego dokładny mechanizm nie jest znany. Rozważa się wpływ długotrwałej stymulacji na przepuszczalność błony komórkowej dla jonów wapnia, która w pewnym momencie miałaby gwałtownie wzrastać.

Inne zespoły miasteniczne są zjawiskiem wyjątkowym. W ich patogenezie biorą udział m.in. przeciwciała przeciw kanałom potasowym pre- i postsynaptycznym, a także wiele innych.

Wyleczenie choroby podstawowej powoduje ustąpienie objawów zespołu miastenicznego. W przypadku złośliwych nowotworów zdarza się to jednak bardzo rzadko.

Układ pozapiramidowy otrzymał swoją nazwę przez analogię do układu piramidowego (głównego układu ruchu). Układ ten obejmuje ośrodki korowe (tzw. kora pozapiramidowa) i podkorowe, do których należą: jądro soczewkowate (skorupa i gałka biała), jądro ogoniaste, istota czarna, jądro niskowzgórzowe i jądro czerwienne.

Głównym elementem podkorowym układu pozapiramidowego („punktem wyjścia” dla jego czynności) jest istota czarna. W warunkach fizjologicznych każdemu bodźcowi przewodzonemu z kory mózgu do układu piramidowego towarzyszy impuls biegnący drogą kolateralną do istoty czarnej. Wysyła ona do prądkowia (jądro ogoniaste i skorupa) zakończenia nerwowe, wydzielające jako transmitter synaptyczny dopaminę⁴. Po przełączeniu synaptycznym impuls wędruje z gałki białej do jąder podwzgórzowych (jądra wykonawcze układu pozapiramidowego), a stamtąd do ośrodków ruchowych kory. Dzięki istnieniu opisanej pętli sprzężeń zwrotnych możliwe jest nadawanie ruchom płynności oraz regulacja postawy ciała i napięcia mięśni.

Uszkodzenie istoty czarnej przejawia się ubóstwem ruchów mimowolnych, wzmożonym napięciem mięśniowym i drżeniem. Zespół chorobowy, któremu towarzyszą ww. objawy, nosi nazwę parkinsonizmu (zespołu parkinsonowskiego). Wyróżnia się parkinsonizm pierwotny (chorobę Parkinsona) i objawowy, rozwijający się wtórnie do innych chorób lub na skutek działania szkodliwych czynników zewnętrznych.

Choroba Parkinsona pojawia się najczęściej po 60. roku życia, choć istnieje również postać wczesna – parkinsonizm młodzieńczy (uwarunkowany genetycznie). Choroba Parkinsona występująca w typowym wieku jest chorobą idiopatyczną. W postaciach młodzieńczych odkryto mutacje w obrębie genów kodujących parkinę (*parkin-1* i *parkin-2*) i α -synukleinę. Obydwa białka biorą udział w usuwaniu innych zdegenerowanych białek (wychwytuja białka uszkodzone, współpracując w mechanizmach usuwania z ubiquityną). Wypadnięcie ich funkcji jest prawdopodobnie przyczyną powstawania ciał Lewy’ego (p. niżej).

Zarówno w chorobie Parkinsona, jak i w innych postaciach parkinsonizmu dochodzi do zaniku neuronów dopaminergicznych w obrębie istoty czarnej, co wiąże się z wyłączeniem kontroli układu pozapiramidowego. Towarzyszą temu charakterystyczne zmiany morfologiczne. Neurony istoty czarnej ulegają zwyrodnieniu i obumierają, wskutek czego istota czarna odbarwia się, a poziom dopaminy w prądkowiu spada nawet kilkunastokrotnie w stosunku do osób zdrowych. W uszkodzonych komórkach pojawiają się ponadto ciała Lewy’ego – kwasochłonne wręty cytoplazmatyczne, zbudowane z białka. Obecność ciał Lewy’ego świadczy o degeneracji jądra komórkowego i jest jednym z markerów rozpoznania choroby.

Objawy kliniczne. Dwoma głównymi objawami choroby Parkinsona są **bradykinezja** (uszywnienie ciała i spowolnienie ruchów) i **tremor** (drżenie). Zazwyczaj występują one razem, choć istnieją postacie choroby przebiegające tylko z bradykinezją lub tylko z tremorem.

Choroba zaczyna się podstępnie, tak że postawienie prawidłowej diagnozy we wczesnym etapie jest niejednokrotnie bardzo trudne. Charakterystyczny jest asymetryczny początek. Pierwszym objawem jest zwykle drżenie, początkowo jednostronne i niezbyt nasilone. Najwcześniej i w największym stopniu zajmuje kończyny górne, następnie dolne, na końcu głowę. Drżenie ma charakter spoczynkowy i przybiera często charakterystyczną formę (ruchy „liczenia pieniędzy” – drżenie kciuka z towarzyszącą sztywnością stawów międzypaliczkowych). W drugiej kolejności pojawia się pogorszenie sprawności kończyn (objaw sztywności mięśni), również rozpoczynające się od rąk. Choroba ma charakter postępujący i może doprowadzić do znacznego unieruchomienia.

⁴ Głównym mediatorem korowym jest acetylocholina.

Z upływem czasu bradykineza powoduje objawy pochodne, do których należą:

- Zmiana postawy ciała – charakterystyczne pochylenie sylwetki w przód, z przeniesionym środkiem ciężkości (propulsja); rzadziej zdarza się przechylenie w bok (lateropulsja).
- Trudności w poruszaniu się – chód drobnymi kroczkami, brak balansowania kończynami podczas chodzenia, kłopoty ze skręcaniem i zatrzymywaniem się podczas chodzenia.
- Retropulsja (trudności w utrzymaniu postawy stojącej przy gwałtownym pociągnięciu w tył).
- Zmiana charakteru pisma (mikrografia).
- Objaw „zamrożenia” (*freezing*), polegający na przejściowej niemożności wykonania ruchu dowolnego.
- Redukcja mimiki twarzy – maskowatość, rzadkie mruganie (objaw Stellwaga).
- Zaburzenia mowy – mowa staje się cicha, pozbawiona modulacji głosu, często dyzartryczna.

Dodatkowo mogą pojawić się zaburzenia wegetatywne (wzrost wydzielania gruczołów łojowych, spadki ciśnienia krwi prowadzące do omdleń i niekontrolowanych upadków), demencja (jej cechy wykazuje 20% chorych), zmiany osobowości, zaburzenia koncentracji, spowolnienie procesów myślowych.

Diagnostyka. Nie istnieją badania laboratoryjne pozwalające wykryć chorobę Parkinsona. Pewne cechy choroby można wykryć w badaniu pozytonowej emisyjnej tomografii komputerowej (PET) z wyznakowaną dopaminą, nie jest ono jednak wykorzystywane w klinice.

Leczenie. Najistotniejsze w terapii choroby Parkinsona jest leczenie farmakologiczne:

1. Prekursory dopaminy. W początkach terapii choroby Parkinsona (lata 60.) próbowano podawać chorym **dopaminę**. Terapii towarzyszyło jednak wiele działań niepożądanych (m.in. silne nudności i wymioty); ponadto dopamina była wychwytywana przez receptory różnych tkanek i nie docierała do prądkowia w całości. Dopaminę zastąpiono więc wkrótce jej prekursorem, **lewodopą (L-dopa)**, postać lewoskrętna. Aby uniknąć przekształcania L-dopy w dopaminę przed dotarciem do ośrodkowego układu nerwowego, łączy się ją z inhibitorami dekarboksylazy aminokwasów aromatycznych. Należą do nich karbidopa i benserazyd, hamujące aktywność enzymu w dużym krążeniu, ale jako duże cząsteczki nie przechodzące przez barierę krew-mózg.

Dawkowanie L-dopy jest indywidualne. Leczenie rozpoczyna się od jak najmniejszych dawek, zwiększając je stopniowo w miarę potrzeby i przeprowadzając co 8 tygodni badania kontrolne. Najczęściej stosowanymi preparatami są Poldomet, Nakom, Sinemet (lewodopa + karbidopa) oraz Madopar i forma długo działająca Madopar HBS (lewodopa + benserazyd).

Podawanie prekursorów dopaminy jest obecnie podstawowym sposobem leczenia choroby Parkinsona. Po jego zastosowaniu u wszystkich chorych uzyskuje się poprawę (brak reakcji na leczenie oznacza, że mamy do czynienia z zespołem parkinsonowskim). Poprawa stanu chorego nie jest jednak długotrwała. Efekt terapeutyczny L-dopy trwa tylko około 5 lat, wobec czego istnieją wątpliwości, czy należy ją włączać do leczenia od samego początku choroby. Przyjęto, że jeśli chory w momencie postawienia diagnozy ma powyżej 60 lat, od początku podaje się L-dopę, natomiast u pacjentów młodszych próbuje się zaczynać od innych leków. Należy jednak mieć na uwadze, że jeśli leczenie L-dopą włączy się w bardzo zaawansowanym okresie choroby, wycofanie objawów będzie mniejsze niż przy jej zastosowaniu we wcześniejszym okresie.

Objawami niepożądanymi występującymi podczas leczenia L-dopą są przede wszystkim ruchy mimowolne, najczęściej ruchy dystoniczne twarzy (grymasy, cmokanie) i dystonia stopy (skręcanie stopy do wewnątrz). Charakterystyczną cechą dystonii polekowych jest ich występowanie w szczycie działania leku. Spośród innych objawów ubocznych mogą się pojawić psychozy oraz tzw. zespół *on-off*, polegający na nagłym przejściowym zanikaniu działania leku w czasie jego za-

żywania. Objaw *on-off* związany jest z okresowym wyłączeniem receptora dla dopaminy (desensytyzacja receptora). W przypadku wystąpienia zespołu *on-off* należy odstawić lek na około 1 tydzień.

Podając choremu L-dopę należy pamiętać, że działa ona głównie na bradykinezę, najsłabiej natomiast na drżenie. Jeśli jest ono bardzo nasilone, do terapii dołączamy leki antycholinergiczne.

2. Leki antycholinergiczne (np. **biperiden**, preparat Akineton) podaje się, aby wyrównać stosunek Ach i dopaminy w OUN. Ich działanie jest ogólnie słabsze od działania L-dopy. Leki te nie działają na sztywność, ale dość skutecznie znoszą drżenie.
3. Agoniści receptorów dopaminergicznych (**pergolid**, **lisurid**). W OUN największe znaczenie ma receptor α -DR₂, nieco mniejsze DR₃. Agonistów receptorów dopaminergicznych powinno się stosować w terapii skojarzonej z L-dopą – pomagają zmniejszyć dawki L-dopy, natomiast ich izolowany efekt jest słaby.
4. **Amantadyna** sprzyja uwalnianiu dopaminy z zakończeń nerwowych, ale mechanizm jej działania nie jest do końca wyjaśniony. Lek musi być stosowany w początkowym okresie choroby; jego włączenie w późniejszym okresie nie jest skuteczne.
5. Leki działające na enzymy rozkładające dopaminę. Punktem uchwytu mogą być dwa enzymy: monoaminooksydaza typ B (MAO-B, MOB) i katecholamino-metylo-transferaza (COMT). Inhibitorem MAO-B jest **selegilina/deprenyl** (Jumex). Lek ten wpływa na przebieg choroby ale osłabia jej objawy lepiej niż L-dopa; stosowany jest w skojarzeniu z amantadyną. Inhibitorem COMT jest **tolkapon** (Tolcapone).

Eksperymentalne metody terapii operacyjnej to:

- 1) Przeszczepy komórek produkujących dopaminę (implantacja komórek w ściany komór bocznych). Metodą pozyskania komórek jest autoprzeszczep nadnerczy lub alloprzeszczep płodowej istoty czarnej.
- 2) Głęboka stymulacja mózgu (*deep brain stimulation*) – polega na umieszczeniu elektrody w obrębie jądra podwzgórza metodą neurochirurgii stereotaktycznej. Stymulacja jądra impulsami elektrycznymi powoduje zmniejszenie bradykinezji i drżenia po stronie przeciwnej. Głęboka stymulacja mózgu wydaje się być obiecującą metodą terapii dla pacjentów nie mogących przyjmować L-dopy.

Zespoły parkinsonowskie charakteryzują się zespołem objawów identycznych jak w chorobie Parkinsona, ale spowodowanych działaniem innych czynników, takich jak:

1. **Zapalenie mózgu** (parkinsonizm pozapalny). Objawy parkinsonowskie mogą rozwinąć się w kilka lat po infekcji wirusowej (najczęściej wirusem kleszczowego zapalenia mózgu). Tłumaczy się to prawdopodobnym powinowactwem wirusa do istoty czarnej.
2. **Zatrucie MPTP** (1-metylo-4-fenilo-1,2,3,6-tetrahydropirydyna) – związkami halucynogennym stosowanym przez narkomanów i powodującym wybiórcze uszkodzenie istoty czarnej.
3. **Zatrucie tlenkiem węgla**. Zespół parkinsonowski rozwija się zwykle po 2-3 latach (nieraz wcześniej, np. już po roku) od zatrucia.
4. **Neuroleptyki** (np. haloperidol). Neuroleptyki wywołują objawy parkinsonizmu na skutek nieodwracalnego zablokowania receptorów D₂ (mimo prawidłowego stężenia dopaminy nie dochodzi do jej wiązania z receptorem). Poneuroleptycznemu zespołowi parkinsonowskiemu może towarzyszyć dystonia. Wyróżnia się dwa rodzaje reakcji na neuroleptyki: zespół neuroleptyczny ostry

(po odstawieniu neuroleptyku objawy niepożądane z wolna mijają) i przewlekły (objawy nie ustępują nawet po odstawieniu leku).

5. **Leki stosowane dla zmniejszenia wrażliwości błędnika (tetylperazyna, preparat Torecan) lub przewodu pokarmowego (metoklopramid).**
6. **Zaburzenia naczyniowe** (tło niedokrwienno-niedotlenieniowe). Przeważa pogląd, że parkinizm nie należy do powikłań udaru. Stan zatokowy (drobne ogniska udarowe, in. zatokowe udary mózgu) w obrębie układu pozapiramidowego może jednak dawać objawy podobne do zespołu parkinsonowskiego. Dominującym objawem jest sztywność, natomiast drżenie jest słabo nasilone lub nieobecne. Dodatkowo występuje zespół rzekomoopuszkowy (niewyraźna mowa) i trudności w poruszaniu (chód drobnymi kroczkami).
7. **Inne choroby neurodegeneracyjne mózgu:**
 - a. Choroba Wilsona. Istotą tej genetycznie uwarunkowanej choroby jest zbyt małe stężenie ceruloplazminy w surowicy i odkładanie miedzi w tkankach, m.in. w jądrze soczewkowatym. Uszkodzenie OUN przejawia się sztywnością i bardzo charakterystycznym grubofalystym drżeniem o charakterze posturalnym, szczególnie nasilającym się przy wyciągnięciu rąk ku przodowi (*flapping tremor*).
 - b. Choroba Hallervordena-Spatza – jest genetycznie uwarunkowaną chorobą metaboliczną, przebiegającą z odkładaniem żelaza w obrębie OUN.

Parkinsonizm plus oznacza zespół parkinsonowski w połączeniu z innymi objawami. Obraz taki charakteryzuje najczęściej zespoły neurodegeneracyjne:

- ✓ Postępujące porażenie nadjądrowe (choroba Steele-Richardsona-Olszewskiego). W obrazie klinicznym występują m.in. utrata ruchomości gałek ocznych (głównie w pionie), demencja, sztywność osiowa (tułów, kark).
- ✓ Zwyródnienie wielosystemowe (uszkodzenie istoty czarnej, mózdzku, jąder oliwki i ich wzajemnych połączeń). Chorobie towarzyszą objawy mózdkowe (ataksje, dysmetrie) i wegetatywne, takie jak hipotonia (omdlenia przy zmianie pozycji z leżącej na stojącą), nietrzymanie moczu i inne.
- ✓ Zwyródnienie korowo-bazalne – przebiegające z zaburzeniami czucia i czynności poznawczych (stereognozja).
- ✓ Ołepienie z ciałami Lewy’ego.

Choroby nerwów obwodowych, czyli **neuropatie**, stanowią obszerną grupę chorób neurologicznych. Mogą być uwarunkowane genetycznie (mniej liczne, ale istotne klinicznie) lub nabyte (stanowiące większość). Obejmują jeden lub wiele nerwów. Uszkodzenie może dotyczyć aksonu (aksonopatia) lub osłonki mielinowej (neuropatia demielinizacyjna). Różnicujące jest badanie elektrofizjologiczne: w aksonopatiach następuje zmniejszenie amplitudy potencjału czynnościowego włókna nerwowego, w neuropatiach demielinizacyjnych – spadek szybkości przewodzenia.

Polineuropatie są trudne diagnostycznie. W rozpoznaniu należy przede wszystkim odróżnić uszkodzenia ośrodkowe od obwodowych, biorąc pod uwagę charakterystyczne cechy jednych i drugich. W uszkodzeniu centralnym występują: napięcie typu spastycznego (nieraz pojawiające się dopiero po pewnym czasie), wygórowanie odruchów głębokich, zniesienie odruchów powierzchniowych. Objawy patologiczne (odrzuch Babińskiego i inne z tej grupy objawów) mogą nie występować, ale jeśli występują, pojawiają się od razu po uszkodzeniu. Dla uszkodzenia obwodowego charakterystyczne są z kolei: wiotkość mięśni, możliwe zniesienie odruchów, brak objawów patologicznych.

W chorobach wiążących się z uszkodzeniem nerwów obwodowych można się spodziewać zaburzeń zarówno czuciowych, jak i ruchowych. Charakterystyczna jest większa lub mniejsza symetria objawów.

Podział kliniczny neuropatii obejmuje:

1. mononeuropatie (z zajęciem jednego nerwu);
2. neuropatie wieloogniskowe (zajętych jest kilka nerwów oddalonych od siebie);
3. polineuropatie (zajętych jest wiele nerwów tego samego obszaru).

Mononeuropatie najczęściej spowodowane są różnymi czynnikami zewnętrznymi, urazami itp. Do tej grupy zalicza się również zespoły cieśni (in. zespoły z ucisku, z uwięźnięcia). Klasycznym przykładem jest **zespół cieśni nadgarstka** (uwięźnięcie nerwu pośrodkowego pod troczkiem zginaczy), zdarzający się samoistnie, w układowych chorobach tkanki łącznej, niekiedy w ciąży (obrzęki).

Neuropatia wieloogniskowa (*polineuropathia multiplex*) może towarzyszyć innym chorobom. Przykładem jest neuropatia w przebiegu cukrzycy. W jej przebiegu szczególnie często uszkodzony jest nerw III, czemu towarzyszą uszkodzenia nerwów kończyn. Innymi przyczynami neuropatii są zmiany zapalne naczyń i sarkoidoza (zmiany ziarniniakowe w obrębie naczyń, m.in. *vasa nervorum*). Neuropatia wieloogniskowa może się zdarzyć również w przebiegu AIDS. Bardziej charakterystyczne dla tej choroby są zespół dementywny i mielopatia rdzenia kręgowego, występujące u młodych osób, niemniej neuropatie (najczęściej dystalna polineuropatia bólowa) również należą do jej klinicznego obrazu.

Szczególną jednostką jest **wieloogniskowa neuropatia ruchowa z blokiem przewodzenia**, wyodrębniona z grupy chorób neuronu ruchowego. Ma podobny początkowy przebieg i objawy kliniczne, ale poddaje się leczeniu i rokuje znacznie lepiej.

Polineuropatie są liczną grupą chorób, mających wiele potencjalnych przyczyn. Przedmiotem zainteresowania neurologii są przede wszystkim polineuropatie występujące na tle immunologicznym (ostra i przewlekła polineuropatia zapalno-demielinizacyjna). Występują one wśród innych neuropatii relatywnie często. Są jednostkami szczególnymi, gdyż inaczej niż większość pozostałych polineuropatii NIE towarzyszą innym chorobom.

1. Ostra polineuropatia zapalno-demielinizacyjna (zespół Guillaina-Barrégo).

Choroba może wystąpić w każdym wieku. Klasycznie uchodziła za polineuropatię ruchową, ale obecnie wiadomo, że objawy czuciowe również nierzadko się w niej pojawiają.

Obecnie w obrębie zespołu Guillaina-Barrégo wyróżniane są trzy grupy:

1. klasyczna ruchowa polineuropatia zapalno-demielinizacyjna;
2. polineuropatia aksonalna (zespół AMAN, *acute motor axonal neuropathy*);
3. zespół polineuropatii zapalno-demielinizacyjnych z zajęciem nerwów czuciowych (AMSN, *acute motor sensory neuropathy*).

Objawy kliniczne i przebieg. Początek choroby jest ostry, często związany z infekcją. Obraz kliniczny rozwija się w ciągu kilku dni. Jako pierwsze pojawiają się rozwijające się w czasie objawy ruchowe pod postacią niedowładów wiotkich w kończynach górnych. Jako następne pojawiają się i nasilają objawy opuszkowe (zaburzenia połykania, mowa dyzartryczna). Wkrótce dołączają się do nich niedowłady kończyn dolnych. W skrajnych przypadkach dochodzi do tetraplegii.

W przebiegu **klasycznego zespołu Guillaina-Barrégo** spotyka się przypadki lekkie i ciężkie. W postaci ciężkiej choroba w 25% przypadków (ok. 5% wszystkich chorych) kończy się śmiercią. Wykazuje jednak tendencje do samowyleczenia i nawet przy braku interwencji często ustępuje samoistnie. Trwa wówczas około dwóch miesięcy, po upływie których w 5–10% przypadków przechodzi w postać przewlekłą, w pozostałych zaś ustępuje bez śladu. Nawrotowy zespół Guillaina-Barrégo jest niezwykle rzadkością.

Zespół AMAN, częsty zwłaszcza u dzieci, przebiega szczególnie ciężko. Narastanie objawów trwa zwykle około 2 tygodni, po czym po krótkim *plateau* następuje pełny rozwój choroby. Polineuropatii towarzyszą liczne objawy ze strony przewodu pokarmowego. Stało się to podstawą hipotezy, według której zespół AMAN ma się rozwijać w przebiegu zakażenia *Campylobacter jejuni*. Przeciwciała wytwarzane w odpowiedzi na drobnoustrój wchodzi w krzyżową reakcję ze składnikami neurolemmy (gł. gangliozydami GM₁ i GD_{1a}) i w ten sposób wywołują objawy polineuropatii. Na korzyść tej teorii przemawia wyraźnie zaznaczony związek choroby z infekcją i obecność u części chorych przeciwciał anti-GD_{1a}. U sporej grupy osób przeciwciała są jednak nieobecne, co sugeruje udział jeszcze innych czynników patogennych i skłania do dalszych poszukiwań.

Podtypem zespołu Guillaina-Barrégo jest **zespół Millera-Fishera**, w którym obok porażenia nerwów obwodowych występuje porażenie zewnętrznych nerwów gałkoruchowych i często towarzysząca ataksja. U wszystkich chorych z tym zespołem wykrywa się przeciwciała przeciw gangliozydowi GMQ_{1b}, wobec czego istotnym elementem diagnostyki jest serologia.

Diagnostyka:

1. **Badanie neurologiczne:** niedowłady wiotkie (początkowo bez osłabienia odruchów głębokich).
2. **Badanie elektromiograficzne (EMG).**
3. **Badanie elektroneurograficzne.** W badaniu tym ocenia się szybkość przewodzenia, zespół (kompleks) potencjału aktywnego i potencjały wywołane. Szybkość przewodzenia zmienia się w przypadku uszkodzenia nerwu, którego wykładnikiem jest demielinizacja – zmniejsza się wówczas z 30–60 nawet do 0 m/s. Potencjał aktywny zależy od aksolemmy i przy uszkodzeniu aksonalnym ma niską amplitudę, jest zniekształcony lub wielofazowy. Badanie potencjału wywołanego opiera się na ocenie fali F. Jest to fala antydromowa, przebiegająca w korzeniu grzbietowym nerwu. Opóźnienie fali F następuje głównie wskutek demielinizacji, ale jej obrazowanie służy przede wszystkim do oceny integralności nerwów na danym obszarze.
4. **Badanie serologiczne.**
5. **Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego** również daje charakterystyczne wyniki. Występuje w nim rozszczepienie białkowo-komórkowe, czyli wysoki poziom białka i niska pleocytoza (inaczej niż w klasycznych zapaleniach). Tłumaczy się to faktem, że umiejscowienie zmian zapalnych w nerwach obwodowych w przebiegu zespołu Guillaina-Barrégo jest wyraźnie proksymalne (stań

synonim: ostre zapalenie korzeniowo- oponowe). Zachyłki opon, przez które przechodzą korzenie nerwowe, są miejscem intensywnego wchłaniania płynu mózgowo-rdzeniowego.

Rozszczepienie białkowo-komórkowe występuje również w innych schorzeniach przebiegających z utrudnieniem krążenia lub wchłaniania płynu mózgowo-rdzeniowego (płyn mózgowo-rdzeniowy zastoinowy), np. w rodzaju neuropatii, jakim jest zespół postpolio. Niektórzy autorzy podają, że rozszczepienie białkowo-komórkowe może występować również w chorobie Heinego-Medina, częściej jednak obserwuje się w niej podniesiony poziom białka i leukocytozę w układzie komórek jednojądrzastych.

Leczenie. Ponieważ zespół Guillaina-Barrégo jest chorobą zależną od przeciwciał, leczy się ją głównie **plazmaferezami**. Jest to najbardziej klasyczne wskazanie do ich zastosowania. Zabiegi stosuje się w cyklach, po 5 zabiegów co 2 dni w jednym cyklu. Efekty plazmaferezy są bardzo dobre, chory czuje się lepiej już po pierwszym zabiegu.

Terapią równoległą do plazmaferez jest leczenie **dożylnymi wlewami immunoglobulin (IVIG)**. Zwykle stosuje się 3 do 5 podań w dawce 0,4 g (ewentualnie większej, do 2 g) na kg masy ciała pacjenta. Skuteczność IVIG jest porównywalna z plazmaferezami. Leczenie jest więc bardzo skuteczne, ale zarazem niezwykle drogie, co ogranicza jego stosowanie.

Podawanie steroidów w zespole Guillaina-Barrégo jest nieskuteczne.

2. Przewlekła polineuropatia zapalno-demielinizacyjna.

Przewlekła polineuropatia postępuje zwykle powoli, przewlekłe, ma tendencje do fluktuacji. Objawy kliniczne są podobne jak w zespole Guillaina-Barrégo. Przeważnie mają charakter ruchowy (niedowłady), ale zdarzają się również objawy czuciowe (drętwienia, mrowienia). Choroba zaczyna się od zmian demielinizacyjnych, za którymi postępują zmiany aksonalne. W przeciwieństwie do polineuropatii ostrej, nie ma tendencji do samowyleczenia – rokuje gorzej niż inne polineuropatie i może skracać życie lub znacznie obniżyć jego jakość.

Diagnostyka jest podobna jak w zespole Guillaina-Barrégo. Podobny jest również sposób leczenia. Efekt plazmaferezy utrzymuje się przez 1–3 miesiące. Jeśli stosuje się IVIG, pacjenci wymagają niekiedy megadawek immunoglobulin (2 g/kg), gdyż skuteczność terapii zależy w tym wypadku od zastosowanej dawki. Nawet tak duże dawki nie powodują znaczących efektów ubocznych typu reakcji wstrząsowych czy zaburzeń krążenia na skutek wzrostu gęstości krwi). W leczeniu przewlekłej polineuropatii stosuje się również klasyczne leczenie immunosupresyjne (cyklofosfamid, azatiopryna).

Polineuropatie o innym podłożu.

Polineuropatie mogą być elementem wielu zespołów i schorzeń ogólnoustrojowych. W postawieniu rozpoznania pomocne są wówczas objawy towarzyszące.

1. Wybroczyny na skórze → neuropatie związane ze zmianami zapalnymi naczyń lub z krieglobulinemią (choroba układowa, w której dochodzi do wytwarzania immunoglobulin wytrącających się i odkładających w naczyniach w warunkach obniżonej temperatury).
2. Owrzodzenia → przewlekłe polineuropatie przebiegające z zaburzeniami czucia i często z zaburzeniami wegetatywnymi (np. neuropatia cukrzycowa, p. niżej).
3. Objawy wegetatywne → polineuropatie wegetatywne. Najbardziej charakterystycznymi objawami zaburzeń funkcji układu wegetatywnego są: nadmierny spadek skurczowego ciśnienia tętniczego krwi po zmianie pozycji z leżącej na stojącą (norma wynosi do 30 mmHg w ciągu 5 minut) i brak odruchowej tachykardii. Przy podejrzeniu neuropatii wegetatywnej ocenia się również ewentualne

zaburzenia wydzielania gruczołów łojowych oraz zmiany przepuszczalności i oporności elektrycznej skóry.

4. Odbarwienie skóry → polineuropatia sarkoidalna.
5. Hiperpigmentacja skóry → adrenoleukodystrofia.
6. Polineuropatia, endokrynopatie, powiększenie narządów mięsnych (hepato- i splenomegalia), objawy szpiczaka i zmiany skórne → zespół POEMS (*polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, myeloma, skin changes*).
7. Nadmierne rogowacenie naskórka → zespół neurologiczny Refsuma. Zespół ten, związany z defektem enzymu α -hydroksylazy kwasu fitynowego, zaliczany jest do chorób grupy rybiej łuski zwykłej. Dziedziczony jest autosomalnie recesywnie i poza zmianami skórnymi obejmuje różne zaburzenia neurologiczne.
8. Rogowacenie naskórka i zaćma → choroba Fabry'ego, należąca do grupy chorób lizosomalnych. Występuje w niej niedobór enzymu α -galaktozydazy, co powoduje nadmierne gromadzenie się ceramidów (m.in. w naskórku i soczewce).
9. Zmiany na błonach śluzowych (nawracające afty jamy ustnej) i zapalenie spojówek → choroba Behçeta (jedna z układowych chorób tkanki łącznej), AIDS.
10. Wygładzony język → mieloneuropatia w przebiegu awitaminozy B₁₂.
11. Język olbrzymi → amyloidoza.
12. Zapalenie języka → choroba Leśniowskiego-Crohna.

Leczenie zapobiegawcze. Celem leczenia migreny nie jest całkowite wyleczenie chorego (przerwanie napadów), ale zmniejszenie ich częstości i złagodzenie przebiegu. Schematy leczenia zapobiegawczego migreny zmieniano i udoskonalano w ciągu lat, wprowadzając kolejno nowe farmaceutyki:

1. Alkaloidy sporyszu i ich pochodne. Najstarszym lekiem wykorzystywanym w leczeniu migreny była **ergotamina**, stosowana doraźnie. Jej pochodna **dihydroergotamina** może być stosowana w leczeniu przewlekłym, zwykle w dawce 5–7,5 mg/dobę. W wielu krajach alkaloidy sporyszu są stosowane są do dziś z bardzo dobrym skutkiem.
2. Leki blokujące receptory serotoninowe. Bardzo dobrym lekiem przeciwmigrenowym był **metysergid**. Powodował jednak ciężkie objawy uboczne, takie jak włóknienie płuc i opłucnej, ciężka niewydolność nerek z powodu włóknienia moczowodów, zaburzenia psychiczne. Stało się to przyczyną jego wycofania z terapii migreny. Stosowany jest jeszcze w Stanach Zjednoczonych, ale nigdy dłużej niż 3–4 miesiące. **Pizotifen** (Sandomigran, Polomigran) jest blokerem receptorów 5-HT₂. Do dziś jest w powszechnym użyciu, ale posiada pewne objawy niepożądane – wywołuje sedację w ciągu dnia (można temu zaradzić, podając całą dawkę jednorazowo wieczorem) oraz nasila apetyt i powoduje tycie.
3. Leki przeciwpadaczkowe zostały wprowadzone do leczenia migreny ze względu na pewne podobieństwo między obiema chorobami. Zapis EEG u chorego na migrenę bywa zbliżony do zapisu rejestrowanego w padaczce. Przez pewien czas sądzono nawet, że migrena jest jedną z postaci padaczki. Hipoteza ta nie utrzymała się, ale niektóre leki przeciwpadaczkowe (fenytoina, luminal, karbamazepina) okazały się skuteczne w leczeniu migreny. Od lat 80. stosuje się głównie **kwas walproinowy** (Depakine) w dawkach 0,6–1,6 g/dobę. Lek podaje się do 6 miesięcy, po czym powoli odstawia. Charakterystyczny jest efekt następczy (napady nie powracają mimo całkowitego odstawienia leku). Kwas walproinowy ma jednak pewne objawy uboczne, takie jak łysienie, mrowienie rąk, u dzieci uszkodzenia wątroby. Między innymi dlatego do leczenia wprowadza się obecnie nowe leki przeciwpadaczkowe (leki II/nowej generacji), jak **lamotrigina** (Lamictal), **gabapentyna**, **topiramet**.
4. Leki β-adrenolityczne w leczeniu migreny muszą być podawane w dawkach nieco większych niż w chorobach układu krążenia. Skuteczne są zwłaszcza **propranolol** (80–160 mg/dobę) i **metoprolol** (100–200 mg/dobę), ale również atenolol i in.
5. Leki blokujące kanały wapniowe. Jednym z częściej stosowanych leków jest **flunaryzyna** (5–10 mg dziennie wieczorem). Jej niepożądanym działaniem ubocznym jest nadmierny apetyt. Istnieją również doniesienia, że flunaryzyna może powodować zespół parkinsonowski (o niewielkim nasileniu, ustępujący po odstawieniu leku). Skuteczny jest również **werapamil** (240 mg/dobę), stosowany chętnie zwłaszcza u chorych ze współistniejącym nadciśnieniem.
6. Leki przeciwdepresyjne (starszej generacji).

Kontrola postępów leczenia jest znacznie ułatwiona, gdy pacjent prowadzi dziennik, odnotowując w nim wszystkie napady wraz z datą, czasem trwania, nasileniem i ew. dawką leków, po których ustąpiły.

Ból głowy typu napięciowego nazywano dawniej zwykłym naczyniowym bólem głowy, zgodnie z podejrzewaną patogenezą. Po pewnym czasie uznano jednak, że ten rodzaj bólu nie ma pochodzenia naczyniowego. Przyczyny bólu upatruje się w emocjach, zmęczeniu, często pojawia się on na drugi dzień po niedospaniu, nadużyciu alkoholu itp. Na ten rodzaj bólu „od czasu do czasu” cierpi blisko 80% dorosłych. Tylko u 20% ból pojawia się częściej i jest bardziej uciążliwy.

Napad napięciowego bólu głowy trwa od kilku godzin do kilku dni. Ból ma charakter ściskający i często jest opisywany przez chorych jako „obwód wokół głowy”. Leczenie objawowe nie zawsze jest skuteczne. Leczenie profilaktyczne, poza długotrwałym podawaniem niewielkich dawek środków przeciwdepresyjnych, praktycznie nie istnieje.

Interesującą jednostką jest **nowy codzienny uporczywy ból głowy**, opisany przez kanadyjskiego lekarza Waltera Vanasta. Ból ten pojawia się nagle w pewnym momencie życia i utrzymuje się. Ma niewielkie nasilenie, ale nie ustępuje i nie poddaje się leczeniu. Początkowo może mu towarzyszyć osłabienie. Choroba przebiega w dwóch typach: w typie 1. ból po pewnym czasie wycofuje się samoistnie, w typie 2. może trwać przez wiele lat.

Klasterowy ból głowy (ból głowy Hortona) występuje znacznie rzadziej niż bóle migrenowe i napięciowe. Pierwsze przypadki choroby opisywano już w XVII w. Chorują zwykle młodzi mężczyźni. Znaczące dla choroby są napady bardzo silnego bólu, zawsze jednostronnego, zlokalizowanego w otoczeniu oczodołu. Jednocześnie oko czerwienieje, pojawia się uczucie zatkania nosa, czasami z nosa wycieka płyn o składzie chemicznym identycznym ze łzami. W czasie napadu chory jest silnie pobudzony.

Ból trwa średnio 15–60 minut (maksymalnie 2–3 godziny) i pojawia się 3–4 razy w ciągu doby. Stan ten może ciągnąć się przez kilka miesięcy, po czym bóle ustępują nawet na kilka lat. Okres codziennego występowania objawów nazywa się klasterem, natomiast sam napad – napadem bólu klasterowego. Około 10% chorych cierpi na przewlekłą postać choroby, w której napady występują regularnie i nie obserwuje się żadnych remisji. Patogeneza klasterowych bólów głowy nie jest wyjaśniona. Bayard T. Horton, który zajmował się chorobą na przełomie lat 30. i 40. XX w., sugerował, że u podłoża napadu leży nagłe uwalnianie histaminy w objętej bólem okolicy.

Leczenie klasterowych bólów głowy rozwija się w trzech kierunkach:

1. Przerwanie napadu może nastąpić po podaniu pacjentowi do oddychania **czystego tlenu**. Bardzo szybkie (do 5 minut) ustąpienie bólu obserwuje się po podaniu **tryptanu** w iniekcji. Dobre działanie wykazują również tryptany w aerozolu. Ból klasterowy nie reaguje na środki przeciwbólowe.
2. Przerwanie klasteru można osiągnąć, podając dożylnie **steroidy**. Ich skuteczność jest bardzo wysoka, ale po zaprzestaniu podawania klaster niekiedy powraca, co jest pewną niedoskonałością tej metody leczenia. Drugim stosowanym lekiem jest **werapamil**, podawany w dużych dawkach (360–480 mg/dobę; opisano przypadek przerwania klasteru po podaniu dawki 800 mg). Najlepsze efekty osiąga się stosując steroidy i werapamil jednocześnie. Istnieje możliwość zastosowania w terapii **związków litu**. Włosi opisywali również korzystne działanie gabapentyny (?).
3. Zapobieganie klasterom w obecnym stanie wiedzy nie jest możliwe.

Diagnostyka. Wstępne rozpoznanie udaru stawia się zwykle na podstawie objawów klinicznych. Wśród metod neuroobrazowych dwoma podstawowymi badaniami wykonywanymi w diagnostyce udaru są tomografia komputerowa (CT) i rezonans magnetyczny (NMR, MRI).

Tomografia komputerowa z reguły jest badaniem wystarczającym do postawienia trafnej diagnozy, a przy tym znacznie tańszym i trwającym krócej niż badanie rezonansowe. Należy jednak pamiętać, że w 1–2 dni po udarze niedokrwiennym w obrazie CT nie obserwuje się jeszcze zmian. Badanie wykonuje się tylko w celu wstępnego zróżnicowania udaru niedokrwiennego i krwotocznego (widoczne trójkątne ognisko krwotoczne). Tylko bardzo rozległe udary z całkowitym brakiem krążenia obocznego mogą być widoczne od razu po wystąpieniu. Zwykle dopiero po upływie 2–3 dób parenchyma w obszarze udaru staje się hypodensyjna. W niektórych przypadkach w obrazie CT widać wysyconą tętnicę środkową mózgu – jest to objaw częsty i pojawiający się wcześniej, ale nie do końca specyficzny. CT z kontrastem wykonuje się dla różnicowania udaru ze zmianą rozrostową. Guzy OUN są zwykle hyperdensyjne ze względu na obfitą sieć naczyń krwionośnych (rzadziej hypo-, bardzo rzadko normodensyjne). W obszarze guza następuje zwykle wzmocnienie po podaniu kontrastu.

Badanie rezonansu magnetycznego jest dokładniejsze od badania CT, a przy tym pozwala wykonać zdjęcia we wszystkich trzech płaszczyznach: horyzontalnej, strzałkowej i wieńcowej⁵. Trwa jednak znacznie dłużej niż CT, a w przypadku udaru czas rozpoczęcia leczenia jest jednym z najważniejszych czynników rokowniczych. Rezonans jest badaniem z wyboru jedynie przy podejrzeniu udaru pniowego lub mózdkowego (lepiej nadaje się do oceny tylnego dołu czaszki, gdyż nie uwidaczniają się w nim kości, dające wiele artefaktów w CT). Odmianę rezonansu czynnościowego (tzw. rezonans perfuzyjno-dyfuzyjny) stosuje się do oceny obszarów „penumbry”. Pojęcie to oznacza strefę marginesu znajdującą się wokół ogniska dokonanego udaru. Jest ona obszarem potencjalnie odwracalnego niedokrwienia, ale jeszcze nie martwicy utkania mózgu.

Angiografia w diagnostyce udaru nie jest badaniem rutynowym. Jest to badanie inwazyjne (cewnik wprowadza się przez tętnicę udową), a rozpuszczalne jodowe środki cieniujące mogą powodować reakcje nadwrażliwości. Powikłania po angiografii należą wprawdzie do rzadkości, ale ze względu na ryzyko należy ją przeprowadzać tylko ze ścisłych wskazań. Przy podejrzeniu udaru jedynym takim wskazaniem jest możliwość operacyjnego usunięcia przyczyny zatoru. Angiografię wykonuje się najczęściej w celu lokalizacji tętniaków i zniekształceń naczyniowych. Angio-NMR jest metodą znacznie mniej czułą, ale praktycznie nieinwazyjną. Badanie można przeprowadzić bez użycia kontrastu (czasami dla lepszego uwidocznienia jako środek kontrastowy podaje się dożylnie nieuczulający paramagnetyk gadolinę). Bardzo dobrym, ale możliwym do przeprowadzenia tylko w niektórych ośrodkach badaniem jest angio-CT.

Postępowanie w ostrej fazie udaru. Podstawową zasadą jest SZYBKIE ROZPOCZĘCIE DZIAŁANIA.

Leczenie udaru musi być wdrożone jak najszybciej!!!

Pacjent, u którego lekarz pierwszego kontaktu podejrzewa udar, powinien w możliwie najkrótszym czasie znaleźć się w szpitalu. Musi to być szpital, który posiada możliwość postawienia diagnozy (tomograf komputerowy) i wdrożenia leczenia udaru. Po konsultacji neurologicznej w izbie przyjęć pacjenta należy skierować na badanie tomografii komputerowej głowy w celu zróżnicowania udaru, po czym natychmiast rozpocząć leczenie.

⁵ Bardzo nowoczesne tomografy również pozwalają uzyskać taki efekt, jest on jednak skutkiem cyfrowej obróbki zdjęć pochodzących z jednej tylko projekcji horyzontalnej.

Badania diagnostyczne, które można wykonać już po rozpoczęciu leczenia, to: EKG (częste jednoczesne występowanie udaru i zawału serca), badanie krwi z koagulogramem, glikemia i pomiar temperatury ciała (wysoki poziom glukozy i gorączka zwiększają tempo niszczenia tkanek mózgu).

Standardowymi strategiami leczniczymi są:

1. leczenie przeciwplatekcyjne lub przeciwzakrzepowe;
2. profilaktyka zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej.

Głównym lekiem stosowanym w leczeniu udaru jest **aspiryna**. Badania kliniczne udowodniły, że podanie jej w ciągu pierwszych 48 godzin od wystąpienia objawów udaru zmniejsza śmiertelność odległą i redukuje ryzyko nawrotu. Zalecaną dawką jest 160–300 mg. Zamiast aspiryny można ewentualnie podać tikiplidynę lub klopidogrel, ale w odniesieniu do tych leków brak jest stosownych badań klinicznych. Ostatnio próbuje się również stosować abciksamab.

W udarze niedokrwiennym najlepsze efekty terapeutyczne daje leczenie trombolityczne (rozpuszczanie skrzepliny). Początkowo stosowano w tym celu streptokinazę i urokinazę. Obecnie wycofano się z podawania tych leków ze względu na bardzo duży odsetek ciężkich powikłań krwotocznych. Zamiast nich do użytku wprowadzono **rekombinowany tkankowy aktywator plazminogenu (rtPA, alteplaza, Actilise)**. Podczas jego stosowania obowiązują jednak pewne zasady, których należy bezwzględnie przestrzegać. *Podawanie leku należy rozpocząć najpóźniej do końca 3. godziny od wystąpienia pierwszych objawów udaru (pod warunkiem, że pacjent nie obudził się z tymi objawami), a całkowita dawka nie może przekroczyć 90 mg (standardowo 0,9 mg/kg m.c.).* Zwiększenie dawki lub podanie rtPA po upływie 3 godzin nie polepsza stanu neurologicznego pacjenta, natomiast zwiększa ryzyko ukrwotoczenia udaru

i śmiertelność w jego przebiegu. 10% leku podaje się dożylnie w bolusie, pozostałe 90% w godzinnej pompie infuzyjnej. Ostatnio proponuje się również dotętnicze podawanie rtPA (przez cewnik bezpośrednio do naczynia, które zostało zamknięte). Można wówczas zastosować mniejszą dawkę leku, a okno terapeutyczne wydłuża się z 3 do 6 godzin. Zabieg taki można jednak przeprowadzić tylko w niektórych ośrodkach.

W ostrej fazie udaru zasadne byłoby również stosowanie neuroprotekcji. Jak dotąd nie istnieje niestety lek, który umożliwiłby skuteczną ochronę neuronów przed zniszczeniem.

Oprócz farmakologicznych metod leczenia udaru mamy do dyspozycji leczenie operacyjne (usunięcie zatoru ze zwężonego naczynia) i zabiegi angioplastyki. Leczenie operacyjne należy zastosować wówczas, gdy naczynie jest zwężone o co najmniej 70%. Przy zwężeniu o 50–69% operacje przeprowadza się tylko w ośrodkach o ryzyku powikłań okołozabiegowych mniejszym niż 6%. Angioplastyka musi być połączona z wszczepieniem stentu i założeniem koszyka wyłapującego skrzepliny.

Należy pamiętać, że TIA powinno się leczyć podobnie jak udar, niezależnie od ustąpienia objawów ogniskowych. Pacjent po TIA musi zostać przyjęty do szpitala, gdyż w krótkim czasie po tym incydencie może nastąpić poważny udar mózgu.

Poza leczeniem samego ostrego incydentu mózgowego należy zapobiegać jego powikłaniom i dbać o leczenie chorób często towarzyszących udarowi. Zagrożenie dla pacjenta stanowią szczególnie: obrzęk mózgu, napady padaczkowe, zakrzepica żył głębokich kończyn, zatorowość płucna. Ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych jest znaczne zwłaszcza u pacjentów, u których po udarze nastąpił niedowład kończyn dolnych, leżących zupełnie bez ruchu. Problemem mogą być również: odoskrzelowe zapalenie płuc, odleżyny, zakażenia wstępujące dróg moczowych (powikłanie po cewnikowaniu). Należy również zadbać

o odpowiednie karmienie chorego.

W leczeniu przeciwobrzękowym stosuje się głównie mannitol, ewentualnie glicerol, furosemid i inne leki moczopędne (ale nie steroidy, które nie znajdują zastosowania w obrzękach o podłożu niedokrwienno-niedotlenieniowym).

W profilaktyce zakrzepicy stosować można klasyczną heparynę albo niskocząsteczkowe heparyny frakcjonowane (Clexane, Fraxiparine). Wyniki badań klinicznych dowodzą, że klasyczna heparyna może wywierać pewien wpływ na przebieg samego udaru, podczas gdy heparyny niskocząsteczkowe służą tylko profilaktyce przeciwzakrzepowej i w żaden sposób nie wpływają na stan naczyń mózgowych. Dwa podstawowe wskazania do zastosowania heparyny klasycznej w ostrej fazie udaru to udar kardiogeny i pogarszanie się stanu neurologicznego chorego mimo zastosowanego leczenia. Bardzo rzadkimi wskazaniami są takie przyczyny udaru jak: zakrzepica żył szyjnych, niektóre koagulopatie, rozwarstwienie tętnicy szyjnej.

Ważnym zadaniem jest utrzymywanie na odpowiednim poziomie ciśnienie tętnicze. Ciśnienie zbyt wysokie zwiększa ryzyko wtórnego ukrwotoczenia udaru i sprzyja jego progresji, natomiast zbyt niskie może powodować nasilanie się objawów neurologicznych w mechanizmie spadku perfuzji i rozszerzania się obszaru niedotlenienia. Optymalne ciśnienie tętnicze u pacjentów powinno wynosić nie więcej niż:

- U osób bez wcześniejszego nadciśnienia:
 - w udarze niedokrwinnym: 200/110 mmHg,
 - w udarze krwotocznym: 180/105 mmHg.
- U osób z utrwalonym nadciśnieniem:
 - w udarze niedokrwinnym: 180/100–105 mmHg,
 - w udarze krwotocznym: 160–180/90–100 mmHg.

Leki obniżające ciśnienie powinno się podawać tylko przy przekroczeniu tych wartości.

Profilaktyka wtórna. W celu zapobieżenia ponownemu udarowi stosuje się przewlekłe leczenie antyagregacyjne i antykoagulacyjne.

U pacjentów bez migotania przedsionków lekiem z wyboru jest **aspiryna**. Dawką wystarczającą jest 75 mg wieczorem (niektórzy zalecają 150 mg). U chorych z aspirynoopornością konieczne jest zwiększenie dawek aspiryny lub zastąpienie jej innymi lekami antykoagulacyjnymi. Należą do nich: tiklopidyna (Aclostin; 0,25 dwa razy dziennie), kłopidogrel (Plavix; o dużej skuteczności, dobrze tolerowany, ale bardzo drogi), dipirydamol (postać o powolnym uwalnianiu, stosowana w połączeniu z aspiryną).

U pacjentów z migotaniem przedsionków najlepszym lekiem są pochodne warfaryny (pod kontrolą wskaźnika INR, który powinien się wahać między 2 a 3). Poza pochodnymi warfaryny w terapii można stosować ksymelagatran (Exanta) – bezpośredni inhibitor trombiny, w Polsce jak dotąd niedostępny.

Definicja i objawy kliniczne. Guzem mózgu można nazwać każdą masę patologiczną, znajdującą się w jamie czaszki. Obecność guza przekłada się na szereg objawów, które można podzielić na ogólne i ogniskowe.

Objawy ogólne mają charakter niespecyficzny (tzw. efekt masy, związany ze wzrostem ciśnienia śródczaszkowego). Często są zwłaszcza:

- bóle głowy (postępujące z czasem, nasilające się rano i łagodniejące w ciągu dnia);
- nudności i wymioty;
- zmiany zachowania polegające na splątaniu;
- upośledzenie funkcji poznawczych;
- w badaniu przedmiotowym: obecność stazy (tarczy zastoinowej) na dnie oka.

Objawy ogniskowe są ściśle związane z lokalizacją guza, a należą do nich:

- objawy ruchowe (niedowłady lub porażenia);
- objawy czuciowe (drętwienia, mrowienia, parestezje);
- napady padaczkowe (jako wczesny objaw guzów zlokalizowanych w sąsiedztwie kory mózgowej; klasycznym przykładem jest oponiak, który może powodować napady padaczkowe na wiele lat przed pojawieniem się innych objawów);
- zaburzenia widzenia lub podwójne widzenie;
- objawy uszkodzenia nerwów czaszkowych (głównie długich nerwów V i VI);
- układowe lub nieukładowe zawroty głowy;
- ataksja.

Guzy zlokalizowane w pobliżu drogi odpływu płynu mózgowo-rdzeniowego może spowodować jej zamknięcie i wodogłowie niekomunikacyjne. Ostre (choć nie wyłącznie) wodogłowie jest stanem bezpośredniego zagrożenia życia i wymaga szybkiej interwencji neurochirurgicznej.

Statystyka. Guzy mózgu dzieli się z grubsza na wywodzące się z linii pośrodkowej (gruczolaki przysadki, szyszyniak, czaszkogardlak) i wywodzące się z półkul (glejaki). Częstość występowania poszczególnych guzów mózgu (w % według statystyk z oddziałów neurochirurgicznych) przedstawia się następująco:

Glejaki:	45
wielopostaciowy	20
gwiaździak	10
wyściółczak	6
skąpodrzewiak	5
rakowiak	4
Oponiak	15
Gruczolak przysadki	7
<i>Schwannoma</i>	7
Rak przerzutowy	6
Nowotwór niesklasyfikowany (zwykle glejak)	5
Czaszkogardlak, skórzak, naskórzak, potworniak	4
Naczyniak	4
Mięsak	4
Inne guzy (szyszyniak, chłoniak itp.)	3

Charakterystyka wybranych guzów mózgu:

Glejaki dominują u ludzi młodych i dzieci ($\frac{2}{3}$ wykrywanych glejaków występuje u osób przed 15 r.ż.). Należą do najgorzej rokujących guzów mózgu. Najczęściej występują: glejak wielopostaciowy, gwiaździak anaplastyczny i inne rodzaje gwiaździaka. Szczególnie groźny jest glejak wielopostaciowy, pojawiający się zwykle w wieku 40–60 lat, rozwijający się szybko (dni, tygodnie, miesiące) i histologicznie bardzo złośliwy.

Oponiaki charakteryzują się powolnym wzrostem i często wieloletnim przebiegiem (zwłaszcza u osób ze starym zanikiem mózgu). Szczególnie często lokalizują się w okolicy skrzydeł kości klinowej lub piramid kości skroniowej. Rozwijając się na przedniej podstawie czaszki, mogą powodować zaburzenia węchu, początkowo o typie halucynacji węchowych, później zaś anosmii. Oponiak rosnący w pobliżu nerwu lub skrzyżowania wzrokowego powoduje narastające zaburzenia widzenia.

Gruczolak przysadki dzielą się na mikro- i makrogruczolaki. Mikrogruczolaki nie przekraczają średnicy 1 cm i rosną w obrębie siodła tureckiego. Nie powodują więc objawów neurologicznych, a jedynie zaburzenia endokrynologiczne. Makrogruczolaki, z których najczęstszy jest gruczolak prolaktynowy, mogą osiągać znaczne rozmiary i powodować efekt masy, zaburzenia widzenia itp.

Guzy kąta mostowo-mózdkowego (najczęściej nerwiaki osłonkowe nerwu VIII) dają charakterystyczną triadę objawów, związaną z uszkodzeniem odpowiednich nerwów czaszkowych:

1. porażenie połowicze twarzy (obwodowe uszkodzenie n. VII);
2. połowicza niedoczulica (n. V);
3. niedosłuch lub całkowita utrata słuchu (n. VIII).

Guzy w obrębie nerwu VIII towarzyszą również uwarunkowanej genetycznie chorobie, jaką jest nerwiakowłókniakowatość (*neurofibromatosis*) typu 2. Często zlokalizowane są obustronne, powodując postępujące zaburzenia słuchu (szum w uszach, pogorszenie ostrości słuchu). Stanowią wówczas poważny argument przemawiający za rozpoznaniem NF 2. Mutacja odpowiedzialna za wystąpienie choroby znajduje się na chromosomie 22q⁶.

Nowotwory przerzutowe rozwijające się w ośrodkowym układzie nerwowym to najczęściej przerzuty raków z następujących narządów:

Mężczyźni	Kobiety
Płuco (56%)	Sutek (53%)
Przewód pokarmowy	Płuco
Gruzoł krokowy	Przewód pokarmowy
	Narząd rodny

Zdarzają się również przerzuty nowotworów układu limfatycznego i krwiotwórczego (szpiczak!).

Pierwotne chłoniaki mózgu szczególnie często rozwijają się u chorych na AIDS. W ich leczeniu niekiedy konieczny jest zabieg operacyjny; często wystarczające okazują się naświetlania.

Guzy rdzenia kręgowego mogą być zlokalizowane zewnątrz- lub śródrdzeniowo; guzy zewnątrzrdzeniowe dzielą się ponadto na wewnątrz- i zewnątrzoponowe. Guzy zewnątrzoponowe to głównie nowotwory przerzutowe, wewnątrzoponowe – nerwiaki i oponiaki. Wśród guzów wewnątrzrdzeniowych najczęstsze są wyściółczaki, gwiaździaki, a także przerzuty wewnątrzrdzeniowe.

Pierwszym objawem guza rdzenia kręgowego są zwykle zstępujące bóle promieniujące do kończyn. Nieco później pojawiają się rozszczerzone zaburzenia czucia – zniesienie czucia głębokiego i dotyku po stronie uszkodzenia oraz czucia bólu i temperatury po stronie przeciwnej. Po stronie uszkodzenia pojawia

⁶ Nerwiakowłókniakowatość typu 1 (choroba Recklinghausena) jest klinicznie i genetycznie zupełnie inną chorobą. Należy do grupy fakomatoz (chorób ośrodkowego układu nerwowego połączonych z istnieniem zmian skórnych). Charakteryzuje się rozwojem mnogich guzków wyrastających głównie z nerwów obwodowych. Mutacja powodująca NF 1 zlokalizowana jest na chromosomie 17q.

się również niedowład piramidowy, tworząc pełny obraz zespołu Browna i Séquarda. Wszystkie objawy lokalizują się poniżej poziomu uszkodzenia rdzenia, co ułatwia jego w miarę dokładną lokalizację.

Rozpoznanie. Najlepszym badaniem diagnostycznym w wykrywaniu guzów mózgu jest CT z kontrastem (guzy szybko rosnące, obficie unaczynione, po podaniu kontrastu ulegają wyraźnemu wzmocnieniu). Przy podejrzeniu procesu rozrostowego w tylnym dole czaszki lub kanale kręgowym badaniem z wyboru jest rezonans magnetyczny.

Jedną z najczęstszych patologii, które należy różnicować z guzem mózgu, jest **guz rzekomy** (*pseudotumor*, łagodne nadciśnienie śródczaszkowe). Dolegliwość ta dotyczy najczęściej młodych otyłych kobiet i związana jest z dużą zawartością tłuszczów w diecie. Chorzy zgłaszają charakterystyczne objawy ogólne (ból głowy, nudności, wymioty), którym towarzyszy staza; niekiedy stwierdza się objawy ogniskowe (typowe jest zwłaszcza porażenie n. VI), natomiast badania dodatkowe nie potwierdzają obecności guza. Zespół guza rzekomego wymaga leczenia, gdyż zaniedbany może prowadzić do powikłań, łącznie z najgroźniejszym pod postacią ślepoty (ucisk n. II). W leczeniu zwykle stosuje się sterydy, ale można również przeprowadzić zabieg chirurgicznego poszerzenia kanałów nerwów wzrokowych.

Nazwą **padaczki** obejmuje się grupę schorzeń przebiegających z nagłą dysfunkcją układu nerwowego, spowodowaną zaburzeniami czynności kory mózgowej.

Istnieje wiele podziałów padaczki, z których najbardziej przejrzysty wyróżnia:

1. napady uogólnione (obejmujące cały obszar kory mózgowej), które dzieli się dodatkowo na duże (maksymalne, *grand mal*), małe (submaksymalne, *petit mal*) i niesklasyfikowane;
2. napady częściowe, które mogą być proste, złożone i niesklasyfikowane.

Dla padaczki charakterystyczna jest napadowość (objawy pojawiają się i ustępują w sposób nagły) i stereotypia (napady zawsze przebiegają w ten sam sposób).

Generowanie napadu padaczkowego. Kora mózgowa zbudowana jest z wielkiej liczby neuronów uporządkowanych w obszary czynnościowe. Między poszczególnymi obszarami istnieje bariera czynnościowa, którą jest potencjał brzeżny. Nieprawidłowe funkcjonowanie tej bariery prowadzi do nieograniczonego szerzenia się aktywacji neuronów w obszarze kory mózgowej. Zaburzenia potencjału brzeżnego mają być związane z dysfunkcją kanałów jonowych, głównie dla jonów sodowych, stąd padaczkę coraz częściej zalicza się do grupy kanałopatii (wraz z miastenią, porażeniami okresowymi itp.).

Napad częściowy wiąże się z niekontrolowanym szerzeniem się potencjału na pewnym ograniczonym obszarze. Napad uogólniony, obejmujący całą korę mózgową, może być pierwotnie lub wtórnie uogólniony. W każdym przypadku mechanizm powstawania jest nieco inny. W napadzie wtórnie uogólnionym pobudzenie rozprzestrzenia się na całą korę przez ciągłość z jednego miejsca (ogniska padaczkorodnego). Powstawanie napadu pierwotnie uogólnionego tłumaczone jest na dwa sposoby. Według pierwszej teorii ognisko, z którego napad taki bierze początek, znajduje się w tworze siatkowatym, mającym szerokie połączenia z całą korą mózgową (padaczka podkorowa). Druga, mniej popularna teoria zakłada, że w padaczce pierwotnie uogólnionej defekt kanałów sodowych jest tak szeroki, iż niekontrolowane pobudzenie obejmuje całą korę niemal natychmiast.

Objawy kliniczne padaczki zależą od rodzaju napadu.

Napady duże pierwotnie i wtórnie uogólnione. W zależności od formy napady maksymalne dzieli się na toniczne (*tonus*, napięcie), kloniczne (*klonus*, zgięcie) i najczęstsze toniczno-kloniczne. Napad padaczki trwa 2–3 do 5 minut. Fazę toniczno-kloniczną często poprzedza faza toniczna. Chory całkowicie traci przytomność i upada. Mięśnie całego ciała są napięte, źrenice sztywne (nie reagujące na światło!), oddech charczący (tonus mięśni dróg oddechowych). Drgawkom może towarzyszyć ślinotok, niekiedy z domieszką krwi (jeśli doszło do zranienia przy upadku lub przygryzienia języka). Po napadzie następuje faza pomrocności ponapadowej, poprzedzająca kilkugodzinny głęboki sen, z którego chory budzi się bez dolegliwości. Napad wtórnie uogólniony często poprzedzony jest przez objawy aury, zależne od lokalizacji pierwotnego ogniska.

Napady małe występują przede wszystkim u dzieci i zwykle są typu klonicznego. Dziecko na kilka minut traci przytomność i upada w związku z nagłą atonią mięśni. Napad może również manifestować się samą utratą świadomości (*absence*), czasem z towarzyszeniem mioklonii. Całość trwa wówczas kilka sekund. W okresie dojrzewania napady ustępują bez leczenia lub przechodzą w napady duże. To i podobne zjawiska zdają się potwierdzać związek padaczki ze stopniem dojrzałości układu nerwowego.

Napady częściowe proste dają objawy ściśle związane z umiejscowieniem ogniska padaczkorodnego.

Pobudzenie szerzy się na ograniczonym obszarze, co przekłada się na rozprzestrzenianie się napadu (charakterystyczny „marsz objawów”). Przykładowo: napad ruchowy kończyny górnej, spowodowany obecnością ogniska padaczkorodnego we fragmencie kory ruchowej odpowiedzialnej za ruchy tej kończyny, zaczyna się często od drgania kciuka, które etapami obejmuje rękę, przedramię i całą kończynę.

Jeśli ognisko padaczkorodne znajduje się w korze czuciowej, chory zgłasza rozmaite objawy czuciowe (parestezje, drętwienia, kłucia), zaczynające się na niewielkim obszarze i stopniowo zwiększające zasięg. Rozszerzanie się napadów prostych nazywa się niekiedy marszem jacksonowskim. Jego obecność pozwala odróżnić napad padaczki od fizjologicznego odczynu naczynioruchowego, występującego u niektórych szczególnie wrażliwych osób.

W przypadku ogniska znajdującego się w korze potylicznej, objawami są proste doznania wzrokowe (błysk, zmiana barwy widzenia itp.). Podobne zaburzenia (zjawisko „*antigen spreading*”) obserwowane są czasem w migrenie. Proste doznania wzrokowe mogą towarzyszyć również chorobom siatkówki. Formą napadu prostego mogą być również zawroty głowy (gwałtowne, krótko trwające „zawirowanie”), związane najczęściej z asymetrią funkcji układu przedsionkowego. W czasie napadu chory zachowuje pełną świadomość.

Napady częściowe złożone, często określane jako **skroniowe**, charakteryzuje najbardziej różnorodny i często trudny do wytłumaczenia zespół objawów. Ognisko padaczkorodne zlokalizowane jest w płacie skroniowym (jedną z częstych przyczyn padaczki jest stwardnienie brzeżne płata skroniowego, powstałe np. na skutek długotrwałego niedokrwienia). Napad trwa od 30 minut do nawet kilku godzin. Świadomość chorego jest całkiem lub częściowo zniesiona, nie towarzyszy temu jednak utrata przytomności. Objawem psychomotorycznym jest automatyczne wykonywanie pewnych czynności. Najczęstsze są automatyzmy oralne (żucie, cmokanie, mlaskanie), nieco rzadsze ruchowe (wstawanie i siadanie, poprawianie ubrania itp.). Chory może jednak dokonywać w czasie napadu czynności bardzo złożonych. Napadowi towarzyszą rozmaite doznania psychiczne (włącznie ze zjawiskiem *deja vu*) i objawy wegetatywne (pocenie, tachykardia). Napady skroniowe mogą łączyć się z napadami prostymi, dając w efekcie bardzo złożony obraz kliniczny.

Etiopatogeneza. Ze względu na przyczyny padaczkę dzieli się na skrytopochodną i objawową.

1. Padaczka skrytopochodna stanowi 70–80% przypadków choroby. W tym typie nie udaje się ustalić bezpośredniej przyczyny napadów, choć wysuwa się sugestie dotyczące uszkodzeń niedotlenieniowych (ciężki poród, stwardnienie brzeżne). Częste występowanie rodzinne wskazuje na genetyczne podłoże padaczki. Mechanizm dziedziczenia jest najprawdopodobniej wielogenowy, przy czym część genów związana jest z funkcją kanałów sodowych.
2. Padaczka objawowa może być spowodowana niemal każdą patologią w obrębie mózgowia. Często przyczyną jest **blizna glejowa**, stanowiąca podłoże padaczki pourazowej. Do wytworzenia takiej blizny może dojść tylko w wyniku bardzo silnych urazów, a efekt w postaci pierwszego napadu pojawia się najwcześniej po kilku miesiącach. Padaczka pourazowa przybiera formę napadów częściowych lub wtórnie uogólnionych. Jej leczenie jest znacznie trudniejsze od leczenia padaczki samoistnej, gdyż leki regulujące czynność kanałów sodowych z reguły nie spełniają tu swego zadania.

Kolejną przyczyną są **nowotwory** rosnące w jamie czaszki (ok. 5% napadów padaczkowych). Tę możliwość należy brać pod uwagę zwłaszcza u dorosłych. Padaczka z reguły (choć nie zawsze) ujawnia się już w dzieciństwie i dlatego każdemu pacjentowi, u którego pierwszy napad wystąpił w wieku dorosłym, powinno się wykonać badanie rezonansu magnetycznego głowy. Dobrym badaniem jest również CT z kontrastem (wzmocnienie kontrastowe w obszarze ewentualnego guza).

Padaczka objawowa może towarzyszyć **ogniskom niedokrwieniowym** (padaczka poudarowa, występująca u 5–10% pacjentów po udarach), **malformacjom naczyniowym** (częsta przyczyna za-

również padaczki, jak i młodych udarów mózgu), różnym **intoksykacjom** (zatrucie tlenkiem węgla). Bardzo często łączy się z **zapaleniem mózgu**, zarówno jako element obrazu klinicznego ostrego procesu, jak i powikłanie po jego ustąpieniu (padaczka poencefalityczna). Z padaczką dość ściśle wiąże się również **nadużywanie alkoholu**. Padaczka poalkoholowa rozwija się jednak dopiero po pewnym czasie i nie należy mylić jej z *delirium tremens* (głód alkoholowy i związane z nim pobudzenie, agresja, objawy wegetatywne typu pocenia i tachykardii, omamy wzrokowe). Zauważono, że u chorych niealkoholików napady występują szczególnie często po wypiciu niewielkiej ilości alkoholu, ale dopiero w momencie, gdy jego stężenie we krwi maleje. Postulowanym mechanizmem tego zjawiska ma być uwrażliwienie receptorów GABA-ergicznych.

Diagnostyka. W rozpoznaniu padaczki najistotniejszy jest **wywiad**, zbierany nie tylko od chorego, ale również od jego rodziny, sąsiadów i innych osób będących świadkami napadów. Badaniem dodatkowym wykorzystywanym w jej diagnostyce jest **EEG**. Badanie to, szczególnie popularne w latach 50., umożliwia obrazowanie aktywności bioelektrycznej neuronów kory. Nad każdą półkulą podłącza się zazwyczaj 16 odprowadzeń, które mierzą zbiorcze potencjały czynnościowe z odpowiednich obszarów kory. Dwa podstawowe rytmy EEG to rytm α (wyższy) i β (niższy). Ze zmian patologicznych wystąpić mogą iglice, fale wolne i formy przejściowe.

Napadowi padaczki **zawsze** towarzyszą zmiany w EEG. Ponieważ pojawiają się one nagle, najlepszą metodą diagnostyki jest tzw. wideo EEG (wielogodzinny zapis EEG, prowadzony do czasu rejestracji napadu). Istnieją sporadyczne formy padaczki, które można rozpoznać na podstawie samego badania EEG (np. *petit mal*, przebiegający z charakterystycznym zespołem iglicy i fali wolnej o częstotliwości ok. 3 Hz, obecnym często również w okresie międzynapadowym). Wartość diagnostyczną badania EEG podważa jednak nieco fakt, że u 20% całkowicie zdrowych ludzi występują cechy zapisu patologicznego.

Różnicowanie:

1. Padaczka z utratą świadomości → wszystkie inne przyczyny utraty świadomości, a więc: ostre stany sercowo-naczyniowe (omdlenia ortostatyczne, zaburzenia rytmu), narkolepsja, głęboka hipoglikemia (zwłaszcza jatrogenna, spowodowana przedawkowaniem insuliny lub pominięciem posiłku, ale również związana z guzami trzustki produkującymi insulinę), działanie niektórych leków (m.in. nasennych).
2. *Grand mal* → tzw. napady czynnościowe (histeryczne). Napady te odbywają się na poziomie podświadomości. Prostim sposobem różnicowania jest ocena reakcji źrenic na światło. W napadzie typu *grand mal* może się niekiedy pojawić objaw Babińskiego. Pewnym utrudnieniem jest fakt, że u wielu pacjentów długo chorujących na padaczkę dochodzi do zaburzeń osobowości (tzw. osobowość padaczkowa, „lepkość padaczkowa”), które mogą stać się osobną przyczyną hysteroepilepsji.
3. Napady bez utraty świadomości → mioklonie ruchowe. W różnicowaniu pomocne jest EEG, które w napadzie padaczki zawsze jest nieprawidłowe.
4. Napady z utratą świadomości i napięcia mięśniowego → tzw. *drop attacks*, czyli napadowe upadki, występujące u ludzi starszych, a wynikające najczęściej z przyczyn sercowych lub z niedokrwienia pewnych okolic kory, skutkującego nagłą utratą napięcia mięśni. Podobny obraz mogą dawać balotujące guzy III komory oraz porażenia okresowe hipo- i hiperkalemiczne, trwające jednak dłużej (kilka godzin do kilku dni).
5. Napadowe tiki → połowiczny skurcz twarzy (choroba z kręgu dystonii).
6. Zaburzenia psychiczne → napady paniki, „zespół niespokojnych nóg”.

Ogólne zasady leczenia padaczki:

1. Leczenie jest konieczne. Nielezione napady utrudniają choremu normalne funkcjonowanie i mogą być niebezpieczne dla jego zdrowia i życia (np. możliwość uszkodzenia ciała podczas upadku). Powtarzając się, mogą również indukować powstawanie nowych ognisk padaczkorodnych, prowadząc do przechodzenia lżejszych postaci choroby w ciężkie.
2. Rozpoznanie choroby musi być pewne. Po pierwszym w życiu napadzie nie włącza się leczenia. Prawdopodobieństwo powtórzenia się napadu wynosi 25–80% w ciągu najbliższego roku. Leczenie lekami przeciwpadaczkowymi rozpoczyna się dopiero po drugim pewnym napadzie. Od tej reguły istnieją dwa wyjątki: padaczka objawowa (związana z guzem mózgu, krwiakiem, zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych itp.) oraz sytuacja, w której choroba rozpoczyna się stanem padaczkowym (np. po ciężkim uszkodzeniu mózgu u dzieci).
3. Jako pierwsze podaje się zwykle leki klasyczne (I rzutu; karbamazepina, fenytoina, kwas walproinowy). Dopiero przy braku efektów przechodzi się do leków nowoczesnych (II rzutu; lamotrygina, wigabatryna, topiramata, gabapentyna, tiagabina i in.).
4. Leki przeciwpadaczkowe stosuje się w monoterapii. Zmniejsza to ryzyko działań niepożądanych. 75% pacjentów łatwo poddaje się leczeniu. Jeśli jednak dobrze prowadzona monoterapia nie skutkuje, niekiedy trzeba dodać drugi lub trzeci lek. Dotyczy to zwłaszcza dzieci, u których często występują ciężkie padaczki lekooporne.
5. Lek wprowadzamy stopniowo (zwiększanie dawki w ciągu kilku – kilkunastu dni, aż do uzyskania optymalnego efektu terapeutycznego). Przy podawaniu leków klasycznych w ustalaniu dawki pomocne jest oznaczanie poziomu leku w surowicy (brak stałej zależności między dawką leku a stężeniem terapeutycznym). Leki nowoczesne mają farmakokinetykę liniową, wobec czego stężenie leku w surowicy wzrasta równoległe ze zwiększaniem dawki.
6. Leki powinny być przyjmowane bardzo regularnie. Nagłe odstawienie leku przeciwpadaczkowego jest bardzo niebezpieczne, gdyż grozi napadem lub nawet stanem padaczkowym. Zasada powolnego włączania i odstawiania leków obowiązuje również przy zamianie jednego leku na inny.
7. Chorzy powinni prowadzić uregulowany tryb życia. Obowiązuje ich m.in. całkowity zakaz picia alkoholu (nawet niewielkie ilości mogą spowodować znaczne obniżenie progu drgawkowego, indukując u chorego napad).
8. Po minimum dwóch (wg niektórych trzech) latach bez napadów, ew. normalizacji zapisu EEG, można podjąć próbę odstawienia leku przeciwpadaczkowego. U dorosłych istnieje jednak 30% ryzyko nawrotu napadów, dlatego każdą próbę należy dokładnie rozważyć, kierując się w pierwszym rzędzie wolą samego pacjenta.

Leki przeciwpadaczkowe. W obecnej dobie dostępnych jest wiele leków przeciwpadaczkowych o różnych właściwościach i mechanizmie działania. Leczenie przeciwpadaczkowe jest leczeniem wieloletnim, dlatego wybór leku i ustalenie dawki powinny być starannie przemyślane. Decydując się na którykolwiek lek, należy uwzględnić przede wszystkim rodzaj napadów, a także wiek i stan ogólny pacjenta (ze zwróceniem szczególnej uwagi na współistnienie innych chorób przewlekłych i inne stałe przyjmowane leki). Należy pamiętać, że wszystkie leki przeciwpadaczkowe mogą uszkadzać wątrobę (głównie kwas walproinowy i jego sole) oraz szpik (leuko- i trombocytopenia). Kobiety w wieku rozrodczym powinny się ponadto poinformować, że większość leków przeciwpadaczkowych (zwłaszcza I generacji) wpływa na metabolizm doustnych hormonalnych środków antykoncepcyjnych, nieco zmniejszając ich skuteczność.

Najczęściej stosowane leki przeciwpadaczkowe wymienione są poniżej:

Fenobarbital był najstarszym lekiem używanym w leczeniu padaczki. Obecnie stosuje się go rzadko ze względu na objaw uboczny, jakim jest silna senność (głównie u małych dzieci oraz na oddziałach intensywnej opieki medycznej u chorych w stanie padaczkowym opornym na inne rodzaje leczenia). Z pochodnych barbituranów w użyciu pozostał **primidon** (Mizodin), metabolizujący się do związków barbiturowych.

Klonazepam (Rivotril), **klobazam** (Frisium) i inne pochodne benzodiazepiny wykorzystuje się głównie w leczeniu padaczek dziecięcych ze względu na stosunkowo małą hepatotoksyczność. W stanach padaczkowych zastosowanie znajduje **diazepam**, podawany w formie dożylniej (Relanium) lub we wlewkach doodbytniczych (Relsed, Diazepam RecTubes).

Fenytoina (Phenytoinum, Epanutin) jest lekiem bardzo skutecznym, szczególnie w napadach dużych, ale wywiera liczne działania niepożądane (zaburzenia rytmu serca, przerost dziąseł, działanie teratogenne, niekiedy ciężkie zmiany skórne). Fenytoina dostępna jest w kapsułkach po 100 mg. Doustnie stosuje się ją zwykle w dawce 0,3–0,5 g/dobę pod kontrolą stężenia w surowicy, które prawidłowo wynosi 10–20 µg/ml. Dożylnie podaje się fenytoinę w stanie padaczkowym. Lek nie jest skuteczny w zapobieganiu napadom skroniowym.

Karbamazepina (Neurotop, Amizepin, Amizepin prolongatum, Tegretol, Timonil itd.) zwykle stosowana jest w dawkach do 0,6 g/dobę, choć niekiedy zachodzi potrzeba zwiększenia dawki nawet do 1,2 g. Stężenie terapeutyczne karbamazepiny w surowicy wynosi 4–10(12) µg/ml.

Kwas walproinowy (Convulex) i **walproinian sodu** (Depakine, Orfinil) u dorosłych stosuje się w ilości 1,2–3,0 g/dobę. Lek ten bywa stosowany również u dzieci, m.in. w pikenolepsji (p. niżej), a także w zespole Westa⁷. Stężenie kwasu walproinowego w surowicy powinno wynosić 50–100 µg/ml.

Okskarbamazepina (Trileptal), również należąca do leków I rzutu, jest podstawowym lekiem stosowanym u kobiet w ciąży. Z działań niepożądanych może powodować hiponatremię.

Etosuksymid (Petinimid) jest pochodną kwasu bursztynowego. Stosowany jest u dzieci w leczeniu pikenolepsji (łagodna postać padaczki z licznymi napadami nieświadomości).

Lamotrigina (Lamitrin, Lamotrix, Lamictal) jest blokerem kanałów sodowych, stosowanym głównie w dużych napadach toniczno-klonicznych i napadach skroniowych.

Wigabatryna (Sabril) działa w napadach dużych i skroniowych. Jest lekiem skutecznym, ale może powodować uszkodzenie wzroku pod postacią zawężenia pola widzenia (obowiązkowa kontrola co dwa miesiące przez cały czas trwania leczenia).

Topiramamat (Topamax) stosowany jest głównie w padaczkach dziecięcych, m.in. w zespole Lennox-Gastaut. Jednym z jego działań niepożądanych jest kamica nerkowa, stąd podczas leczenia należy przynajmniej co 6 miesięcy wykonywać kontrolne USG nerek.

Gabapentyna (Neurontin) działa przez przekąźnictwo GABA-ergiczne; stosowana jest głównie w napadach dużych i skroniowych.

Tiagabina (Gabitril) hamuje wychwyt GABA, przedłużając jego działanie synaptyczne. Stosowana jest głównie w leczeniu skojarzonym w napadach wtórnie uogólnionych.

Felbamat (Taloxa). Jego stosowanie ogranicza się do ciężkich, opornych na inne leki postaci padaczki, gdyż jest to lek obciążony ciężkimi działaniami niepożądanymi (działanie hepato- i mielotoksyczne aż do zgonów spowodowanych niewydolnością wątroby i niedokrwistością aplastyczną).

Lewiteracetam (Keppra) jest lekiem przeciwpadaczkowym o nieznanym jak dotąd mechanizmie działania. Stosowany jest w skojarzeniu z innymi lekami w napadach częściowych i wtórnie uogólnionych.

⁷ Zespół Westa, występujący u niemowląt i małych dzieci, objawia się głównie napadami skłonów. W leczeniu obok kwasu walproinowego można stosować również ACTH lub kortykosteroidy.

Leczenie padaczki u kobiet w ciąży. Ponieważ niekontrolowane napady padaczki mogą zaszkodzić zdrowiu i życiu zarówno matki, jak i dziecka, podczas ciąży nie wolno przerywać leczenia lekami przeciwpadaczkowymi. W optymalnej sytuacji chora na padaczkę kobieta powinna poinformować opiekującego się nią neurologa o planowanej ciąży, aby odpowiednio wcześniej zmodyfikować leczenie. Najbezpieczniejszymi lekami dla kobiet w ciąży są okskarbamazepina i lamotrygina. Stosowanie leków w monoterapii jest mniej teratogenne od terapii skojarzonej.

Stan padaczkowy. Stan padaczkowy rozpoznaje się, gdy napad padaczkowy trwa długo lub napady powtarzają się jeden za drugim, a w międzyczasie chory nie wraca do przytomności. W leczeniu podaje się diazepam w bolusie (10 mg *i.v.* w ciągu 5 minut). Jeśli pacjent nadal nie odzyskuje przytomności, monitoruje się stan krążenia i akcję oddechową i powtarza podanie diazepamu. W dalszym etapie podaje się dożylnie fenytoinę, a z drugiego dościa 20 mg diazepamu we wlewie kroplowym. W razie potrzeby dawki fenytoiny można powtarzać, ewentualnie dodać w pompie walproinian sodu (Depakine). Przeciw obrzękowi mózgu i płuc stosuje się mannitol. Jeśli wszystkie próby leczenia zawiodą, w ostateczności pacjenta należy zaintubować i zastosować znieczulenie ogólne (tiopental). Stan padaczkowy jest stanem bezwzględnie zagrożenia życia i stanowi wskazanie do natychmiastowej hospitalizacji.