

Martina Vivoda<sup>1</sup>, Bogdan Lorber<sup>2</sup>, David B. Vodušek<sup>3</sup>

# Juvenilna mioklonična epilepsija

## *Juvenile Myoclonic Epilepsy*

### IZVLEČEK

**KLJUČNE BESEDE:** juvenilna mioklonična epilepsija, elektroencefalogram, protilepileptična zdravila, valproat, levetiracetam, topiramat, lamotrigin

Juvenilna mioklonična epilepsija je eden najpogostejših epileptičnih sindromov. Ocenjujemo, da ga ima približno desetina vseh bolnikov z epilepsijo. Uvrščen je v skupino »idiopatske generalizirane epilepsije z variabilnim fenotipom«. Klinično sliko značilno sestavljajo mioklonusi, absence in generalizirani tonično-klonični napadi. Prvi napadi se najpogosteje pojavijo po izpostavljenosti dejavnikom tveganja okrog pubertete. Za diagnozo juvenilne mioklonične epilepsije so pomembni klinični kriteriji, normalen izvid nevrološke preiskave in značilno spremenjen elektroencefalogram z generaliziranimi trni, večkratnimi trni in kompleksi trn-val s frekvenco, ki je višja od 3 Hz. Prepoznavanje jutranjih mioklonusov je pomembno za diagnozo juvenilne mioklonične epilepsije, zato jih aktivno iščemo. Bolniki se zaradi njih redko sami pritožujejo. Diferencialno diagnostično sta podobni epilepsija z generaliziranimi tonično-kloničnimi krči ob zbujanju in epilepsija mladostnika z absencami. Juvenilna mioklonična epilepsija je načeloma lahko vodljiva bolezen in ima dobro prognozo. Svetujemo izogibanje dejavnikom tveganja in zdravljenje s protilepileptičnimi zdravili. Zdravilo prvega izbora je valproat. Če ga bolnik slabše prenaša, pa so priporočeni lamotrigin, levetiracetam in topiramat. Kadar z enim zdravilom nismo uspešni, uporabljamo kombinacijo zdravil. V preglednem članku so predstavljeni heterogena klinična slika sindroma, diagnostični postopki in terapevtske možnosti. Prikazani so tudi dosežki nevroradioloških študij in aktualna raziskovalna vprašanja.

### ABSTRACT

**KEY WORDS:** juvenile myoclonic epilepsy, electroencephalogram, antiepileptic drugs, valproic acid, levetiracetam, topiramat, lamotrigin

Juvenile myoclonic epilepsy is one of the most common epilepsy syndromes, which accounts for nearly 10% of all epilepsies. It has been classified as part of »Idiopathic generalized epilepsy with variable phenotype«. The syndrome presents between the ages of 6 and 22. Clinical manifestations encompass myoclonic jerks, absence and generalized tonic-clonic seizures. Diagnose is often delayed, because characteristic clinical picture develops gradually over a few years time. Juvenile myoclonic epilepsy diagnosis is based upon clinical criteria, normal neurological examination and brain magnetic resonance imaging, and an abnormal electroencephalogram recording showing generalized discharges of multiple spike and polyspike and wave complexes with frequency higher than 3 c/sec. Recognition of myoclonic jerks is impor-

<sup>1</sup> Martina Vivoda, dr. med., Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; mvivoda@gmail.com

<sup>2</sup> Asist. mag. Bogdan Lorber, dr. med. Nevrološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

<sup>3</sup> Prof. dr. David B. Vodušek, dr. med., Nevrološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

tant for the diagnosis and physicians should actively seek the information on myoclonic seizures. Patients rarely complain about them. Generalized tonic-clonic seizures on awakening and juvenile absence epilepsy are high up on the list of differential diagnoses. Juvenile myoclonic epilepsy is considered to respond well to therapy and to have a good prognosis. Treatment is based on the avoidance of precipitating factors and antiepileptic drugs. Valproate is considered the first line treatment and newer antiepileptic drugs are also found effective. When a favorable response is not obtained by monotherapy, polytherapy is considered. In this review article we present the heterogeneous clinical manifestations of the syndrome, diagnostic procedures and therapeutic options. We also present the advances in neuroimaging and highlight the current trends in research.

## UVOD

Juvenilno mioklonično epilepsijo (JME) je prvi natančno opisal Janz leta 1957 in jo še vedno lahko zasledimo pod imenom »Janzov sindrom« (1). Sindrom je sprva poimenoval impulzivni *petit mal*, kasneje pa mioklonična epilepsija adolescence (2). Komisija za klasifikacijo in terminologijo Mednarodne lige proti epilepsiji (angl. *International League Against Epilepsy*) je JME leta 2001 uvrstila v skupino sindromov »idiopatske generalizirane epilepsije (IGE) z variabilnim fenotipom« (3).

## EPIDEMIOLOGIJA

Epilepsija je za kapjo in demenco tretja najpogostejša kronična nevrološka motnja, ki je zaradi svojih značilnosti resen medicinski in socialni problem. Prevalenca se približuje 1 %, pojavnost pa Christensen ocenjuje na 68,8/100.000 prebivalcev na leto. V različnih starostnih obdobjih se pojavnost razlikuje (4).

JME je eden najpogostejših epileptičnih sindromov (5). Ocenjujejo, da ga ima približno 6–11 % vseh bolnikov z epilepsijo (6). Pojavi se med 6. in 22. letom, v 50 % med 13. in 16. letom (5). Klinično sliko sestavljajo (7):

- mioklonusi (M) kmalu po prebujanju – pri vseh bolnikih,
- generalizirani tonično-klonični napadi (GTK) – pri več kot 90 % bolnikov in
- tipične absence (A) – pri tretjini bolnikov.

Oba spola sta prizadeta v enaki meri. Absence se pojavijo v starosti  $10,5 \pm 3,4$  let, mioklo-

nusi  $15 \pm 3,5$  let in GTK v starosti  $16 \pm 3,5$  let (7). Bolniki praviloma nimajo nevroloških ali intelektualnih primanjkljajev in bolezen nima progresivnega značaja (8).

## ETIOLOGIJA

Za JME je pomembna dedna nagnjenost. V družinah bolnikov z JME ima 42 % družinskih članov v več generacijah epilepsijo. Prvi gen pri bolnikih s fenotipom mioklonične juvenilne epilepsije so odkrili leta 1985. Danes so znani geni na kromosomu 6 (*EFHC1*, *BRD2*), na kromosomu 2 (*CACNB4*), kromosomu 3 (*CLCN2*), kromosomu 5 (*GABRA1*) in kromosomu 8 (*KCNQ3*) (9).

Do ekspresije gena *KCNQ3* ne pride takoj po rojstvu, kar lahko razloži pojavljanje bolezni v adolescenci. Gen je odgovoren za sintezo napetostno odvisnih kalijevih kanalčkov, ki regulirajo hitro fazo repolarizacije celice. Zmanjšana aktivnost kalijevih kanalčkov upočasni repolarizacijski akcijski potencial in zniža prag, potreben za nastanek naslednjega akcijskega potenciala. Gen *CLCN* kodira sintezo napetostno odvisnih klorovih kanalčkov, ki posredujejo gabaergični inhibitorni odgovor (5). Gen *GABRA1* je odgovoren za sintezo podenote  $\alpha 1$  receptorja gamaaminomaslene kisline A (GABAA), ki sodeluje pri hitri sinaptični inhibiciji.

Z mutacijami naštetih genov lahko razložimo le majhen delež JME, iz česar sklepamo, da je dedovanje večinoma poligensko in da je nastanek bolezni odvisen od več dejavnikov (10, 11). Večina raziskovalcev je mnenja, da ti geni povzročajo minimalne funkcional-

ne spremembe, ki jih s standardnimi metodami ne ugotovimo in da je pojav JME odvisen od njihovega kumulativnega učinka in od vpliva dejavnikov okolja (5).

Že glede na podatke o različnih genih in kombinacijah z različnimi dejavniki razvoja in okolja sklepamo, da je JME heterogen sindrom ter da vseh mehanizmov patogeneze ne poznamo.

## KLINIČNA SLIKA

Prepoznavna mioklonusov je za diagnozo JME ključna. Pojavljajo se tipično pol ure po zburjanju, zlasti po prekratkem spanju. Mioklonusi so posamični ali ponavljajoči se, večinoma simetrični, neritmični in neredni mišični trzljaji, ki največkrat zajemajo zgornje ude (97,7 %), lahko pa tudi spodnje ude (46,5 %), trup (23,3 %) in obraz (14 %). Tipičen mioklonus je sestavljen iz elevacije rame in fleksije komolca (5). Amplituda zgibkov je različna: od tako močnih, ki povzročijo nenadne padce, do manjših trzljajev, imenovanih minipolimioklonusi, ter nevidnih zgibkov, ki jih bolniki pogosto opisujejo kot občutek elektrike v telesu, lahko jim padejo predmeti iz rok. V času mioklonusov je zavest praviloma ohranjena (12, 13).

Generalizirani tonično klonični napadi se pojavljajo pri 80–95 % bolnikov. Zanje je pri JME značilno, da ponavljajoči se mioklonusi preidejo v začetno tonično fazo GTK; sekvenca je klonična-tonična-klonična faza, kar je patognomonično za JME, če se pojavi v tem starostnem obdobju pri sicer zdravem mladostniku. Značilno se pojavljajo kmalu po prebujanju in večinoma dokaj redko: 1–2-krat letno (5).

Absence so epileptični napadi brez ali z minimalnimi motoričnimi znaki in z neodzivnostjo, ki jih spremlja značilen vzorec v elektroencefalogramu (EEG). Pri bolnikih z JME se pojavljajo med 5. in 16. letom. Če se absence začnejo pred 10. letom, so po navadi izrazitejšje in daljše (7). Z leti postanejo redkejše in blažje. Med bolniki, ki imajo samo absence, je verjetnost, da se bodo pojavili tudi mioklonusi, 15 % (5).

Neprespane noči in splošna utrujenost, posebej po uživanju alkohola, so najmočnejši sprožilni dejavniki za pojav mioklonusov in

GTK pri JME. Pozno uspanje in zgodnje jutranje zburjanje ali pa nenačrtovan telefonski klic zgodaj zjutraj lahko sprožijo napade.

Fotosenzitivnost se v EEG pojavlja pri tretjini bolnikov, čeprav jih ima verjetno manj kot 10 % napade, ki jih sproži fotostimulacija v vsakodnevem življenju (7, 13). Drugi dejavniki tveganja za pojav napadov so: večji telesni ali duševni stres, hormonske spremembe in neredno jemanje zdravil (14).

Bolniki nimajo nevroloških izpadov in praviloma niti zaostanka v duševnem razvoju. Na nevropsiholoških testih v primerjavi s skupino zdravih ljudi iste starosti, spola in stopnje izobrazbe so večkrat našli slabši uspeh pri preizkusu izvršilnih funkcij: pozornosti, kratkoročnega in zapoznelega verbalnega spomina, delovnega ter prostorskega spomina pri poimenovanju predmetov, obdelavi besedil in govornih spretnosti (15). Število psihopatoloških simptomov se povečuje s trajanjem JME. Razvije jih do 49 % bolnikov. De Araujo in sodelavci na prvem mestu navajajo anksioznost (46,9 %) in spremembe razpoloženja (38,7 %) (16). Motnje osebnosti, in sicer histrionično, pasivno-agresivno, mejno, odvisnostno, obsesivno-kompulzivno, so opisali pri 20 % bolnikov. Pogosteje se pojavljajo pri bolnikih z večjo frekvenco napadov. Avvin nas opozarja na pomembnost ocenjevanja psihopatološke komorbidnosti (17). Povezavo med JME in karakternimi posebnostmi sta omenjala že Janz in Christian (1).

JME je po klinični sliki zelo heterogen epileptični sindrom. Martinez-Juarez in sodelavci so zasledovali klinični potek bolezni pri 257 bolnikih in njihovih družinskih članih ter analizirali njihove klinične in elektroencefalografske značilnosti. JME so razdelili na 4 podskupine: klasična JME (72 %), otroška epilepsija z absencami, ki se razvijejo v JME (18 %), JME z absencami v adolescenci (7 %) in JME z astatičnimi napadi (3 %) (6).

## DIAGNOSTIČNI KRITERIJI

Klinični kriteriji za diagnozo JME so (3):

- mioklonični epileptični napadi kmalu po zburjanju (obvezen kriterij). Absence, generalizirani tonično-klonični napadi, fotosenzitivnost in značilno pojavljanje teh vrst napadov ob neprespanosti so dodatni klinični kriteriji;

- normalen izvid nevrološke preiskave in
- EEG z generaliziranimi trni, večkratnimi trni in kompleksi trn-val s frekvenco, ki je višja od 3Hz.

Čeprav je JME pogost sindrom s karakteristično klinično sliko in spremembami v EEG, je čas od prvih znakov bolezni do postavitve diagnoze lahko zelo dolg. Panayiotopoulos je s sodelavci ugotavljal, da je do postavitve pravilne diagnoze preteklo od  $8,3 \pm 5,5$  leta od pojava prvih epileptičnih napadov in  $17,7 \pm 10,4$  meseca od prvega pregleda v terciarnem centru za epilepsijo (12). Najpogostejša napačna diagnoza je bila preveč splošna »generalizirani tonično-klonični napadi« ali »parcialna epilepsija« (5).

Najpogostejši klinični dejavnik, ki je botroval napačni diagnozi, so spregledani mioklonični epileptični napadi. Večina bolnikov se ne pritožuje zaradi mioklonusov, ker jih ima za nepomembne, se jih sramuje ali pa so nanje navadijo in jih dojemajo kot nekaj običajnega. Drugi jih opisujejo kot del generaliziranih tonično-kloničnih napadov. Za postavitev diagnoze zdravnik med pregledom bolnika usmerjeno vpraša o morebitnih mioklonusih, malo verjetno je namreč, da jih bo bolnik navedel sam od sebe. Kot vzroke za pozno postavitev diagnoze JME navajajo še nesimetrične mioklonuse, ki zbujajo diag-

nostični sum na žariščno epilepsijo, GTKK v nočnem času, pojavljanje absenc nekaj let pred pojavom mioklonusov in žariščne spremembe v EEG (5, 12).

Elektroencefalografski dejavniki, povezani z napačno diagnozo, so netipične spremembe, ki ne izključujejo JME (13, 18). Amplitudna asimetrija v EEG ali žariščne spremembe lahko preiskovalca zavedejo v smer diagnoze žariščnih epilepsij, še posebej če so absenice napačno interpretirane kot kompleksni parcialni napadi. Enostranski mioklonusi so lahko podobni motoričnemu parcialnemu napadu.

Normalen posnetek EEG ni redkost med bolniki z JME. Triinšedemdeset odstotkov bolnikov je imelo vsaj en normalen EEG v času spremljanja, kar pripisujejo zdravljenju s protiepileptičnim zdravilom. To nakazuje pomen snemanja EEG pred uvedbo terapije (5).

## ELEKTROENCEFALOGRAM

Bolniki z JME imajo praviloma normalno osnovno električno aktivnost. Lahko je prisotna blago povišana aktivnost theta in upočasnjena ritem alfa (5, 12, 19).

V interiktičnem EEG zabeležimo izbruhe generaliziranih nepravilnih kompleksov trn-val in politrn-val, frekvence 3–5 Hz, frontocentralne dominane. Politrnom pogosto



Slika 1. Diagnostični kriteriji za JME vključujejo za JME značilne vzorce z generaliziranimi kompleksi politrn-val v EEG. JME – juvenilna mioklonična epilepsija, EEG – elektroencefalogram.

sledijo počasni valovi. Izbruhi so lahko fragmentirani oz. ločeni (12, 20).

EEG med miokloničnimi napadi kaže komplekse trn-val, sestavljene iz skupine 5–20 generaliziranih, skoraj vedno simetričnih in visokofrekvenčnih trnov (10–16 Hz), ki jim pogosto sledijo valovi frekvence 2,5–5 Hz (slika 1). Začetek in najvišje amplitude so vidne v čelnih področjih, širijo se parietalno, temporalno in okcipitalno. Takšne elektroencefalografske spremembe so prisotne pri 22,2–51,4 % bolnikov (5).

Mioklonusi se pojavijo hkrati s kompleksom trn-val, čeprav kompleks traja dlje, tudi po več sekund. Zdi se, da obstaja povezava med številom trnov v kompleksu in jakostjo miokloničnega napada.

Obstajajo tudi drugi vzorci EEG. Najpomembnejši alternativni vzorec je generaliziran nepravilen kompleks trn-val, frekvence 3–5 Hz. Lahko so prisotni tudi počasni ostri valovi, izbruhi počasnih valov, skupine ostrih valov, skupine trnov in hiter ritem (21).

Žariščne izbruhe najpogosteje zabeležimo v čelnih področjih. Asimetrije v posnetku najdemo pri 9,8–33,3 % primerov, njihova pogostost pa se poveča po odvzemu spanja.

Panayiotopoulos in sodelavci so ugotavljali značilnejše vzorce pri hiperventilaciji (22).

## SLIKOVNA DIAGNOSTIKA

Odsek za pediatrično nevroradiologijo Mednarodne lige proti epilepsiji priporoča slikovno diagnostiko pri bolnikih s klinično sliko idiopatskih generaliziranih epilepsij, ki kažejo netipične simptome ali trdovratne napade kljub popolnemu sodelovanju bolnika in izogibanju dejavnikom tveganja (23). V zelo redkih primerih je namreč zgolj po klinični sliki epilepsije s strukturnim vzrokom težko ločiti od JME.

Magnetnoresonančna tomografija (MRT) glave ima prednost pri slikovni diagnostični obdelavi v primerjavi s CT, ker ponuja boljše prostorsko ločljivost in bolje razloči med patološkimi procesi. Z MRT lahko zaznamo žariščne kortikalne displazije, mezialno temporalno sklerozo, male tumorje (kot so oligodendrogliomi in gangliogliomi), vaskularne in druge malformacije, ki lahko predstavljajo epileptogeno žarišče (23).

Natančnejše analize z novimi metodami – difuzijsko tenzorsko slikanje (angl. *diffusion tensor imaging*, DTI), na vokslih temelječa morfometrija (angl. *voxel based morphometry*, VBM) in na traktih temelječa prostorska statistika (angl. *tract based spacial statistics*, TBSS) – poročajo o subtilnih strukturnih in funkcionalnih abnormalnostih. Te so večinoma lokalizirane v frontalnem režnju in talamusu. VBM je metoda za izračun prostorskih sprememb sive in bele možganovine pri skupini preiskovancev. Izsledki študij so zelo neskladni: v dveh poročajo o zadebeljeni skorji v mezofrontalni ali frontobazalni regiji, v eni pa o stanjšani skorji prefrontalno in strukturnih abnormalnostih v hipokampusu in kaloznem korpusu. Bilateralna atrofija talamusa je dokazana v nekaterih študijah, v drugih pa ni potrjena. (15, 24, 25). DTI je metoda, ki se uporablja za prikaz prog bele možganovine z ugotavljanjem orientacije difuzije molekul vode. Metodo analize z DTI so pri bolnikih z JME uporabili le v petih študijah. Deppe in sodelavci ter Lui in sodelavci so dokazali znižano frakcijsko anizotropijo v sprednjem kraku kapsule interne, ki je korelirala s številom napadov (24, 26). Keller in sodelavci poročajo o znižani frakcijski anizotropiji talamokortikalnih prog, Vulliemoz in sodelavci pa o znižani frakcijski anizotropiji v korpusu interne kapsule, ki projicira nitje v suplementarno motorično področje (27, 28). Spektroskopijo z MR priporočajo, kadar sumimo na metabolni vzrok epilepsije.

## DIFERENCIALNA DIAGNOZA

Epilepsija z generaliziranimi tonično-kloničnimi napadi ob zburanju in juvenilna epilepsija z absencami se uvrščata visoko v diferencialni diagnozi. Za obe so značilni vsi trije tipi napadov, toda v različnem razmerju (22). Druge diagnoze, ki jim moramo upoštevati, so absence z mioklonusi vek in epilepsija z miokloničnimi absencami (5).

Čeprav so redke, moramo izključiti progresivne mioklonusne epilepsije, kot so Unverricht-Lundborgova in bolezen z Laforovimi telesci. Po navadi prizadenejo ljudi enake starosti, nimajo pa normalne osnovne elektroencefalografske aktivnosti, mioklonični

napadi se poslabšujejo, pogosti so tudi drugi nevrološki znaki (5).

Mioklonusi se lahko pojavijo po anoksični možganski poškodbi in v zvezi z boleznimi skladiščenja lipidov.

## ZDRAVLJENJE

JME zdravimo z izogibanjem dejavnikom tveganja in s protiepileptičnimi zdravili. Cilj zdravljenja je odsotnost epileptičnih napadov ob čim manj neželenih učinkov zdravlil. Odgovor na ustrezno terapijo je običajno dober. Juvenilna mioklonusna epilepsija pa je le »pogojno benigna« sindrom, saj se pri znižanju odmerka ali ukinitvi zdravlil napadi v dveh letih ponovijo pri 90 % bolnikov (5, 7, 29).

Po evropskih priporočilih zdravljenje začnemo z enim samim zdravilom (30). Valproat (VPA) je zdravilo prve izbire pri moških (17). Mehanizmi delovanja niso dokončno pojasnjeni. Med pomembnejšimi je zvečanje aktivnosti gabaergičnega sistema. Zaradi boljše prenosljivosti zdravlilo uvajamo počasi. Ob slabo kontroliranih epileptičnih napadih odmerki ustrezno zvišujemo, vendar visoki odmerki zahtevajo skrben nadzor bolnikov zaradi hepatotoksičnosti. Zaradi teratogenosti, povečanja telesne teže in povezave z boleznijo polističnih ovarijev je VPA manj primeren za zdravljenje žensk v rodni dobi (7).

Kadar bolnik valproat slabše prenaša, so priporočena zdravila lamotrigin (LTG), levitiracetam (LEV) in topiramet (TPM) (31). LTG deluje na napetostno odvisne natrijeve kanalčke in verjetno tudi na kalcijeve, s čimer preprečuje izločanje glutamata. O zdravljenju z LTG ni enotnega mnenja, ker lahko stopnjuje mioklonuse. Ob sočasnem zdravljenju z VPA lahko kontrolira mioklonične napade. Učinkovit je pri GTK in absencah. LEV je eno od najučinkovitejših novih zdravil. Deluje hitro, ima visoko in dolgotrajno učinkovitost, je sorazmerno varno in nima klinično pomembne interakcije z drugimi zdravili. TPM je širokospektralno protiepileptično zdravilo, ki je učinkovito pri GTK, vendar lahko poslabša absence. Je inhibitor karbonske anhidraze, zaradi česar poveča tveganje za metabolno acidozo, nefrolitiazno in anhidrozo. Kot dodatna terapija se priporočajo klonazepam (CLO), klobazam in zonisamidi (31). Klonazepam

(CLO) uporabljamo za JME z blažjim potekom, pri kateri prevladujejo mioklonusi. Manj učinkovit je pri GTK (7).

Novejše študije poročajo o uspešnosti zdravljenja JME z VPA pri 75 %, z LTG pri 39 % in z ostalimi zdravili pri 67 % bolnikov. Neželeni učinki so se pojavili pri 7 % bolnikov, zdravljenih z VPA, in enako pogosto pri LTG. Druge generalizirane epilepsije so uspešno zdravili s CBZ pri 28 %, z VPA v 46 %, z LTG v 44 % in z drugimi zdravili v 40 % (32). Študija SANAD na 716 bolnikih primerja VPA, LTG in TPM za zdravljenje IGE. Rezultati kažejo, da je VPA v primerjavi z LTG učinkovitejše zdravilo in da ga bolniki bolje prenašajo od TPM (33).

V 15 % je zdravljenje JME zahtevnejše. Napovedni dejavniki slabše prognoze so: prisotnost vseh treh tipov napadov (A, M, GTKK), pridruženo psihiatrično obolenje, žariščni klinični znaki ali lokalizirane elektroencefalografske spremembe (34).

Pri bolnikih, ki imajo napade kljub rednemu jemanju primernega zdravlila, se pogosto kot učinkovita izkaže kombinacija protiepileptičnih zdravil. Najpogosteje kombiniramo VPA z LTG. Kombiniramo lahko tudi VPA s CLO, LTG s CLO in LEV s LTG (30).

Zdravljenje z neustreznim protiepileptičnim zdravilom lahko močno poslabša JME. CBZ, okskarbazepin, gabapentin, pregabalin, fenitoin, tiagabin in vigabatrin lahko stopnjujejo absence in mioklonuse ter lahko sprožijo mioklonični epileptični status, zato jih pri zdravljenju JME ne uporabljamo (7, 31, 34).

Z VPA zdravimo 95 % bolnikov (v monoterapiji oz. politerapiji). Na drugem mestu po deležu uporabe je LTG z 20 % v mono- ali politerapiji. Sledijo mu TPM, LEV in CLO. Remisijo doseže do 97 % bolnikov (35).

Pri JME so napadi lahko zelo redki, tudi brez zdravljenja. Bolniki imajo lahko GTKK in mioklonuse samo po izpostavljanju dejavnikom tveganja ali zgolj po jutranjem zburanju in to ne vpliva na njihova vsakdanja opravila. Zato priporočamo urejen ritem spanja, izogibanje alkoholu in nošenje zatemnjenih očal ob možnosti izpostavljenosti svetlobnim stimulusom.

Čeprav je JME lahko obvladljiva, je zdravljenje pogosto dosmrtno, ker so recidivi ob ukinjanju zdravlil zelo pogosti. Tudi ob načrtovanih nosečnostih se običajno ne odločamo

za ukinitev PEZ kljub možnim teratogenim učinkom zdravil.

Večina bolnikov z JME ima napade zelo redko in tako ustreza zakonodajnim pogojem za upravljanje z motornimi vozili (36).

## RAZPRAVA

O patogenezi IGE in s tem tudi JME se uveljavlja teorija, da pri IGE morda ne gre za generalizirano epileptogeno dogajanje. Pri raziskovanju absenc so ugotavljali, da je zavest lahko do neke mere ohranjena pri številnih absenčnih napadih. Glavna značilnost absenc je ustavitev motoričnih funkcij zaradi motenj v nevronske inhibiciji v premotoričnem področju. V etiopatogenezi absenc igra pomembno vlogo retikularna formacija, ki vpliva na kortiko-talamo-kortikalno zanko (37).

Napredne nevroradiološke tehnike, kot so slikanje z visoko jakostjo magnetnega polja, funkcionalno magnetno resonančno slikanje, difuzijsko tenzorsko slikanje, pozitronska emisijska tomografija, v kombinaciji z dodatno analizo in procesiranjem slik (VBM, TBSS in probabilistična traktografija) lahko pripomorejo k iskanju strukturnih in funkcionalnih abnormalnosti, ki bi v korelaciji s klinično

sliko (tipom in številom napadov) razložile etiopatogenezo JME. Narejenih je bilo več študij, med katerimi je najbolj odmevna študija Deppe in sodelavcev, ki dokazujejo zmanjšano frakcijsko anizotropijo, moteno integriteto možganskih prog, ki povezujejo talamus in prefrontalni korteks pri bolnikih z JME (24).

Izsledki teh študij predstavljajo pomemben dokaz za revizijo klasifikacije sindroma JME z vprašanjem, ali ni JME epilepsija frontalnega režnja in talamokortikalne zanke in ne generalizirana epilepsija.

## ZAKLJUČEK

JME je načeloma terapevtsko lahko vodljiva bolezen, ki ima dobro prognozo. Postavitev pravilne in pravočasne diagnoze JME je zelo pomembna za uspeh zdravljenja. Klinični pregled in EEG sta primarni diagnostični metodi, slikovna diagnostika pa je priporočena, le če gre za netipičen klinični potek bolezni. Potrebne bodo nadaljnje raziskave za natančnejšo opredelitev etiopatogeneze JME in mehanizmov, odgovornih za fenotipske razlike tega heterogenega sindroma.

## LITERATURA

1. Janz D. Epilepsy with impulsive petit mal (juvenile myoclonic epilepsy). *Acta Neurol Scand.* 1985; 72 (5): 449–59.
2. Delgado-Escueta AV, Enrile-Bacsal F. Juvenile myoclonic epilepsy of Janz. *Neurology.* 1984; 34 (3): 285–94.
3. Engler J. Jr., Berg A. ILEA classification of epilepsy syndromes. *Epilepsy Res.* 2006; 70 (Suppl 1): 5–10.
4. Christensen J, Vestergaard M, Pedersen MG, et al. Incidence and prevalence of epilepsy in Denmark. *Epilepsy Res.* 2007; 76 (1): 60–5.
5. Alfradique I, Vasconcelos MM. Juvenile myoclonic epilepsy. *Arq Neuropsiquiatr.* 2007; 65 (4B): 1266–71.
6. Martínez-Juarez IE, Alonso ME, Medina MT, et al. Juvenile myoclonic epilepsy subsyndromes: Family studies and long-term follow-up. *Brain.* 2006; 129 (Pt 5): 1269–80.
7. Panayiotopoulos CP. Juvenile myoclonic epilepsy. In: Panayiotopoulos CD, ed. *The epilepsies: seizures, syndromes and management.* Oxfordshire: Bladon Medical Publishing; 2005. p. 1–24.
8. Beghi M, Beghi E, Cornaggia CM, et al. Idiopathic generalized epilepsies of adolescence. *Epilepsia.* 2006; 47 Suppl 2: 107–10.
9. Jayalakshmi SS, Mohandas S, Sailaja S, et al. Clinical and electroencephalographic study of first-degree relatives and probands with juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure.* 2006; 15 (3): 177–83.
10. Gardiner M. Genetics of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia.* 2005; 46 Suppl 9: 15–20.
11. Zifkin B, Andermann E, Andermann F. Mechanisms, genetics, and pathogenesis of juvenile myoclonic epilepsy. *Curr Opin Neurol.* 2005; 18 (2): 147–53.
12. Panayiotopoulos CP, Tahan R, Obeid T. Juvenile myoclonic epilepsy: Factors of error involved in the diagnosis and treatment. *Epilepsia.* 1991; 32 (5): 672–6.

13. Taylor I, Marini C, Johnson MR, et al. Juvenile myoclonic epilepsy and idiopathic photosensitive occipital lobe epilepsy: Is there overlap? *Brain*. 2004; 127 (Pt 8): 1878–86.
14. Gelisse P, Genton P, Kuate C, et al. Worsening of seizures by oxcarbazepine in juvenile idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia*. 2004; 45 (10): 1282–6.
15. Roebeling R, Scheerer N, Uttner I, et al. Evaluation of cognition, structural, and functional MRI in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia*. 2009; 50 (11): 2456–65.
16. de Araujo Filho GM, Pascalicchio TF, Sousa Pda S, et al. Psychiatric disorders in juvenile myoclonic epilepsy: A controlled study of 100 patients. *Epilepsy Behav*. 2007; 10 (3): 437–41.
17. Auvin S. Treatment of juvenile myoclonic epilepsy. *CNS Neurosci Ther*. 2008; 14 (3): 227–33.
18. Sousa NA, Sousa Pda S, Garzon E, et al. EEG recording after sleep deprivation in a series of patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Arq Neuropsiquiatr*. 2005; 63 (2B): 383–8.
19. Santiago-Rodriguez E, Harmony T, Cardenas-Morales L, et al. Analysis of background EEG activity in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure*. 2008; 17 (5): 437–45.
20. Thomas P, Walton L, Genton P. Absence and myoclonic status epilepticus precipitated by antiepileptic drugs in idiopathic generalized epilepsy. *Brain*. 2006; 129 (Pt 5): 1281–92.
21. Bartocci A, Elia M, Cali F, et al. Juvenile myoclonic epilepsy with generalised and focal electroencephalographic abnormalities: A case report with a molecular genetic study. *Neurol Sci*. 2007; 28 (5): 276–8.
22. Panayiotopoulos CP, Obeid T, Tahan AR. Juvenile myoclonic epilepsy: A 5-year prospective study. *Epilepsia*. 1994; 35 (2): 285–96.
23. Gaillard WD, Chiron C, Cross JH, et al. Guidelines for imaging infants and children with recent-onset epilepsy. *Epilepsia*. 2009; 50 (9): 2147–53.
24. Liu M, Concha L, Beaulieu C, et al. Distinct white matter abnormalities in different idiopathic generalized epilepsy syndromes. *Epilepsia*. 2011; 52 (12): 2267–75.
25. Pulsipher DT, Seidenberg M, Guidotti L, et al. Thalamofrontal circuitry and executive dysfunction in recent-onset juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia*. 2009; 50 (5): 1210–9.
26. Deppe M, Kellinghaus C, Duning T, et al. Nerve fiber impairment of anterior thalamocortical circuitry in juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology*. 2008; 71: 1981–5.
27. Keller SS, Ahrens T, Mohammadi S, et al. Microstructural and volumetric abnormalities of the putamen in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia*. 2011; 52: 1715–24.
28. Vulliemoz S, Vollmar C, Koepp MJ, et al. Connectivity of the supplementary motor area in juvenile myoclonic epilepsy and frontal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2011; 52 (3): 507–14.
29. Bourgeois BF. Chronic management of seizures in the syndromes of idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia*. 2003; 44 Suppl 2: 27–32.
30. Wheless JW, Clarke DF, Arzimanoglou A, et al. Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007. *Epileptic Disord*. 2007; 9 (4): 353–412.
31. Nunes VD, Sawyer L, Neilson J, Sarri G, Cross JH. Diagnosis and management of the epilepsies in adults and children: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2012; 344: e281.
32. Mohanraj R, Brodie MJ. Pharmacological outcomes in newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2005; 6 (3): 382–7.
33. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: An unblinded randomised controlled trial. *Lancet*. 2007; 369 (9566): 1016–26.
34. Perucca E. The management of refractory idiopathic epilepsies. *Epilepsia*. 2001; 42 Suppl 3: 31–5.
35. Vivoda M, Lorber B, Vodušek DB. The effectiveness of the carbamazepine treatment in the Juvenile myoclonic epilepsy. *Liječ Vjesn*. 2009; 131 (Suppl 6): 49.
36. Pravilnik o zdravstvenih pogojih voznikov motornih vozil, Uradni list RS, št. 47/2011: 6324–6342.
37. Holmes MD, Brown M, Tucker DM. Are «generalized» seizures truly generalized? evidence of localized mesial frontal and frontopolar discharges in absence. *Epilepsia*. 2004; 45 (12): 1568–79.