وزارة التعليم العالي
جامعة دمشق
البشري الطب كلية

معرفة نسبة التبدلات على تخطيط الدماغ الروتيني عند مرضى الصرع البدئي المعمم

The Abnormalities of Routine Electroencephalogram in Idiopathic Generalized Epilepsy

بحث علمي أعد لنيل درجة الماجستير في الأمراض الداخلية العصبية

إعداد د. صلاح ريَّا

بإشراف المدرّسة الدكتورة
رغداء السمان

ورئاسة الأستاذ الدكتور
حسام الدين الشبلي

مقدمـــة:

يشكل الصرع البدئي المعمم The idiopathic generalised epilepsies IGE تقريباً ثلث حالات الصرع. إن مصطلح **البدئي** idiopathic مشتق أساساً من الكلمة اليونانية idios والتي تعني ببساطة: **ذاتيّ.** وبالتالي فإن متلازمة الصرع البدئي المعمم:

- تتألف من نوب صرعية متكررة
- لا تترافق مع آفات دماغية بنيوية على صورة الرنين المغناطيسي أو أعراض وعلامات عصبية غير طبيعية, مما يعني حالة عصبية نفسية طبيعية بين النوب.

يجب أن نوضح أن مصطلح **بدئي** هو ليس مرادفاً لـ **سليم**, فهنالك بعض أنواع الصرع البدئي المعمم كـ الصرع الرمعي العضلي الشبابي juvenile myoclonic epilepsy JME, ترافق المريض طوال عمره؛ أو **جينية وراثية**, فليست كل الحالات الوراثية بدئية, كالصرع الرمعي العضلي المترقي progressive myoclonic epilepsies؛ أو **مجهولة السبب**, فقد تم تحديد الأساس الوراثي لبعض المتلازمات الصرعية البدئية كالصرع الرمعي العضلي الشبابي JME و صرع الغياب الطفلي childhood absence epilepsy CAE.

يشير مصطلح **معمم** إلى النوب الصرعية التي تكون فيها التغيرات السريرية مشاركة بين نصفي الكرتين المخيتين منذ البدء وتكون الانفراغات الكهربائية على تخطيط الدماغ متزامنة ثنائية الجانب. على كل حال تعتبر هذه العبارة غير صحيحة بالمطلق. لقد أظهرت تجارب تخطيط الدماغ باستخدام الفيديو Video-EEG أنه في بعض حالات صرع الغياب النموذجي typical absences TA يوجد فرق في بدء الانفراغات الكهربائية بين نصفي الكرتين المخيتين بـ 100-200 مل ثا (دون رجحان معين لإحدى الجهتين). وأنه في بعض الحالات قد تظهر مظاهر سريرية موضعة [1,2]. وأخيراً يظهر عند 40% على الأقل من مرضى الصرع البدئي المعمم انفراغات بؤرية غير موضعة non-localising focal على تخطيط الدماغ الكهربائي بين النوب (مع أو بدون انفراغات معممة) [2].

يشمل الصرع البدئي المعمم عدة تحت متلازمات, تتميز بثلاثة أنواع من النوبات (بعضها أو كلها معاً), وهي: الغياب النموذجي TA و النفضات الرمعية العضلية myoclonic jerks والنوبات المقوية الرمعية المعممة generalised tonic-clonic seizures GTCS, بتركيبات ورجحانات مختلفة. هذه الـ تحت متلازمات تتميز بمظاهر تخطيطية وسريرية وإنذار خاص بكل منها, فبينما بعضها يلازم المريض كل حياته, فالبعض الآخر متعلق بالعمر. على كل الأحوال يبقى وضع التشخيص الدقيق ليس بالأمر السهل من المرة الأولى, وهنالك بعض مرضى IGE الذين يصعب تصنيفهم ضمن تحت المتلازمات.

أثار تصنيف الصرع البدئي المعمم IGE جدلاً خلال السنين الماضية, فهنالك مدرسة تعتقد أنه بالرغم من إمكانية تمييز تحت متلازمات IGE, تبقى الحدود بينها غير واضحة تماماً, و تتصل جميع أشكال IGE بنوع من العلاقات الجينية ذات الطبيعية البيولوجية العصبية [3,4]. وترى المدرسة الأخرى أن تصنيف المتلازمات الدقيق يوفر إطاراً بالغ الأهمية لتحديد الإنذار والعلاج لكل مريض, وأساساً سليماً للأبحاث الجينية والعصبية البيولوجية.

عرفت هيئة التصنيف في الرابطة الدولية لمكافحة الصرع ILAE: International League Against Epilepsy الصرع البدئي المعمم IGE كما يلي:[5]

الصرع البدئي المعمم هو من أشكال الصرع المعمم التي دائماً ما تبدأ معممة (غياب, نفضات رمعية عضلية, نوبات مقوية رمعية), مع انفراغات معممة ثنائية الجانب متزامنة ومتناظرة على EEG. يكون المريض عادةً طبيعياً بين النوب, بدون أعراض أو علامات عصبية (شعاعياً أو سريرياً). بشكل عام يظهر EEG بين النوب نظم قاعدي طبيعي مع انفراغات معممة مثل spikes, polyspike spike-wave, and polyspike-waves ≤ 3 Hz. تزداد الانفراغات بالنوم البطيء. تختلف متلازمات IGE بعمر البدء. لايوجد آليات إمراضية معروفة سوى الاستعداد الوراثي لهذه الاضطرابات.

لمحة عن تخطيط الدماغ الكهربائي EEG

تم اكتشاف EEG من قبل الطبيب النفسي الألماني هانز برغر عام 1929. وأصبح تطبيقه ودوره في الصرع واضحاً بسرعة, عندما قام غيبز و زملاؤه في بوسطن بوصف 3 انفراغات ذرى و موجات *Spike & Wave* S&W في ثانية في ما كان يسمى آنذاك بالصرع الصغير, استمر EEG بلعب دور هام في تشخيص وتدبير مرضى النوبات الصرعية - بالتزامن مع تشكيلة واسعة من الوسائل التشخيصية التي تطورت خلال 40 سنة الأخيرة - لأنه وسيلة ملائمة وغير مكلفة لوصف التبدلات الفيزيولوجية لاضطراب الاستثارة القشرية التي تشكل أساس الصرع [6].

لكن هناك عدد من المحدوديات في EEG, فالنشاط الكهربائي الذي تسجله أقطاب توضع على فروة الرأس أو سطح الدماغ يعكس في الغالب محصلة كمونات بعد مشبكية محرضة أو مثبطة في التغصنات القمية للعصبونات الهرمية في الطبقات الأكثر سطحية من القشر, يجب أن تتفعل مساحة كبيرة نسبياً (عدة سنتيمترات) بشكل متزامن لتولد كمونات كافية لتسجلها الأقطاب على الفروة, قد يعطي انتشار الفعالية الكهربائية على طول المسارات الفيزيولوجية انطباعاً مضللاً لموقع مصدر النشاط الكهربائي. لازالت المولدات القشرية للعديد من الفعاليات الكهربائية الطبيعية وغير الطبيعية المسجلة على EEG مجهولة حتى الآن. التمثيل المكاني في EEG الروتيني غير كامل, لأن هناك بعض المناطق القشرية (لاسيما القاعدية والأنسية) غير المغطاة بتوزيع الالكترودات المعتمد حالياً, التمثيل الصدغي أيضاً محدود ومدة EEG الروتيني بين النوب القصيرة نسبياً هي واحدة من أسباب عدم ظهور انفراغات صرعية بين نوبية interictal epileptiform discharge IED في EEG الأول عند مريض الصرع.

على كل حال يعتبر EEG الاختبار الأكثر نوعية في تشخيص الصرع [7] وهو إجراء آمن وغير مؤلم, ويعتبر EEG الروتيني الاختبار أكثر شيوعاً في الصرع. حيث يقوم أولاً فني التخطيط بقياس رأس المريض كي يضع الالكترودات في مكانها الصحيح, توضع علامات على

الفروة بواسطة قلم تلوين سهل المسح. يتم فرك كل نقطة بواسطة كريم حاكّ لتحسين الناقلية ثم تثبت الالكترودات بواسطة معجون خاص. يستمر التسجيل فيه 20-40 دقيقة و يحتاج التحضير له وقتاً مماثلاً (أي بالمجمل يحتاج حوالي الساعة). بما أن غرفة التسجيل هادئة وذات إضاءة خافتة فقد يغفو المريض وهذا مثالي لأن EEG الروتيني يجب أن يشمل الصحو والنوم لتقديم معلومات أكثر. خلال التخطيط يطلب الفني من المريض فتح عينيه وإغلاقهما عدة مرات, يعرضه لوميض ضوئي ويطلب منه أخذ أنفاس عميقة وسريعة. بعض المرضى القلبيين, الربويين, والحوامل يجب أن لا يجرى لهم فرط التهوية. في بعض الأحيان يطلب الطبيب من المريض السهر كامل الليل قبل الإجراء. الحرمان من النوم قد يزيد احتمالية الأمواج الصرعية. بالإضافة إلى عدم تناول الدواء المضاد للصرع (إذا كان المريض موضوعاً على العلاج) صباح التخطيط.

حساسية ونوعية EEG الروتيني

إن الفعالية الصرعية نوعية, لكنها ليست بذات حساسية عالية في تشخيص الصرع كسبب لفقد الوعي العابر أو أي حدث انتيابي يبدو سريرياً على أنه صرع. تتراوح حساسية EEG في الصرع بين 25-65% [6] وهي منخفضة نسبياً. بينما النوعية 78-98% [6]. بالإضافة إلى أن العلاقة بين أنماط EEG المختلفة والصرع متغيرة, وتعتبر الانفراغات الصرعية بين النوبية IED المترافقة مع اضطراب اختلاجي ذات أهمية سريرية حقيقية. بينما يعتبر كل من:

- اضطرابات النظم القاعدي
- البطاءة الموضعية
- التوهين المناطقي regional attenuation

أقل أهمية من الفعالية الصرعية, مع أنها قد تدل على أفة بنيوية موضعة تتظاهر بشكل صرعي, أو انتشار الخلل الوظيفي القشري كما في الصرع البدئي المعمم IGE العرضي.

بعض الظواهر الصرعية النمطية مثل:

- ذرى و موجات 3 Hz S&W
- اضطراب النظم الاشتدادي hypsarrhythmia
- الاستجابة الضوئية النوبية المعممة

هي ذات علاقة وثيقة بالصرع.

بينما تعتبر الأمواج الحادة الموضعة في المناطق الصدغية المركزية أو القفوية هي أقل ارتباطاً بالصرع. طور 40% من الأطفال مع انفراغات تخطيطية رولاندية أو صدغية مركزية اختلاجات سريرية [6].

كما تعد كل من:

- الظواهر الشوكية أو النظمية Spikey or rhythmic phenomena مثل أشواك 14& 6 Hz spike
- الموجات الشبحية phantom spike and wave
- موجات تيتا الصدغية النظمية rhythmic mid temporal theta
- المتغيرات النفسية الحركية مع وجود انفراغات صرعية الشكل نظمية وتحت سريرية psychomotor variant and subclinical rhythmic epileptiform discharge in adults *SREDA*

جميعها لا تملك قيمة تشخيصية.

سوء قراءة وتفسير هذه الظواهر تعتبر من أهم أسباب زيادة تشخيص الصرع over-diagnosis.

النوبات في الصرع البدئي المعمم IGE

تكون نوبات الصرع البدئي المعمم إما نوب غياب نموذجية TA أو نفضات رمعية عضلية MS أو نوبات مقوية رمعية معممة GTCS.

1. نوب الغياب النموذجية TA:

هي نوبات صرعية معممة قصيرة الأمد تتمثل سريرياً باضطراب الوعي (الغياب) الذي يحدث فجأة دون سابق إنذار, وينتهي دون أي أعراض بعد النوبة. يتظاهر تخطيطياً بانفراغات معممة من نمط spike and slow-wave بتواتر 3-4 Hz والتي تنتهي بدون تسطح كهربائي لاحق subsequent electrical flattening وعلى الرغم من هذه الخطوط الصارمة نوعاً ما يميل الغياب النموذجي TA لإظهار تنوع سريري وتخطيطي.

قد يتراوح اضطراب الوعي من خفيف إلى شديد وقد يحدث بشكل معزول أو مترافقاً مع تظاهرة نوبية أخرى كـ التلقائية automatisms, أعراض ذاتية autonomic, ومناطقية (عين أو فم) أو واسعة الانتشار (رأس , أطراف , جذع), رمع عضلي عشوائي أو نظمي rhythmic or random myoclonia. لذا تتضمن تحت الأنماط السريرية للغياب النموذجي TA: الغياب باضطراب الوعي فقط, أو يترافق مع مكونات مقوية, رمعية, غير مقوية (وانية atonic) , ذاتية , أو تلقائية [5]. بدوره قد تكون انفراغات EEG قصيرة جداً أو مطولة (عادة بين 3 - 30 ثا), متواصلة أو متجزئة, مع نظم بين الانفراغات عادي أو متغير, قد تظهر مكونات spike أو multiple spike.

1. المرحلة الافتتاحية opening phase (الثانية الأولى) تصبح أكثر انتظاماً وثباتاً في
2. المرحلة الابتدائية initial phase (الثواني الثلاث التالية) وتتباطأ إلى
3. المرحلة النهائية terminal phase (آخر ثلاث ثواني).

النظم القاعدي طبيعي. بين النوب قد تظهر spikes سريعة غير موضعة, عادةً في المناطق الجبهية.

قد تحدث نوب الغياب النموذجي TA تلقائياً, وتتحرض بشكل نموذجي بفرط التهوية, ولكن أيضاً بوساطة محرضات أخرى كالتحريض الضوئي أو النمطي pattern , ألعاب الفيديو, التفكير , أو حتى القراءة. هذا وقد يكون شكل النوب الوحيد أو المسيطر عند بعض المرضى كصرع الغياب الطفلي CAE أو صرع الغياب اليفعاني juvenile absence epilepsy JAE, أو مترافقة مع نوبات معممة أخرى مثل النوبات المقوية الرمعية المعممة GTCS أو النفضات الرمعية العضلية كما في JME. يختلف تطور المرض أيضاً, فقد يهجع مع العمر , أو يستمر متطلباً علاجاً دائماً. تقريباً 10-15% من البالغين المصابين بصرع لديهم الغياب النموذجي TA , عادةً متشارك مع أشكال أخرى من النوبات المعممة [5].

من الضروري التمييز بين الغياب النموذجي واللانموذجي. فعلى العكس من الغياب النموذجي, يحدث الغياب اللانموذجي فقط في سياق صرع شديد الأعراض أو مجهول السبب عند أطفال لديهم صعوبات تعلم, ويعانون أيضاً من نوب متكررة من أنماط أخرى كـ المقوية tonic, الوانية atonic, والرمعية العضلية myoclonic. سريرياً قد لا تكون بداية النوبة ونهايتها مفاجئة كما في الغياب النموذجي TA, وتغير المقوية أثناء النوبة أشد وضوحاً. أيضاً تختلف مظاهر تخطيط الدماغ الكهربائي: انفراغات النوبة أبطأ $\leq$ 2.5 Hz وغير منتظمة, وقد تتضمن فعاليات انتيابية أخرى. النظم القاعدي أيضاً غير طبيعي عادةً, وقد تظهر تغيرات بؤرية دائمة.

2. النوبات الرمعية العضلية:

نوبات الرمع العضلي هي حركات نفضية مقوية مفردة أو متكررة, تشبه الصدمة shock like, قصيرة, و غير منتظمة. قد تؤثر على عضلات الوجه, العنق, الأطراف, أو الجذع وتكون متفاوتة الشدة, السعة, والتركيب. قد تتراوح قوتها من حركات خفيفة غير واضحة في المجموعات العضلية المتأثرة, إلى حركات عنيفة في الأطراف والجذع قد تسقط المريض أرضاً أو تجعله يرمي الأشياء أو يركل في الهواء. عادةً يظهر لدى نفس المريض خليط من

النفضات الخفيفة إلى العنيفة. قد تصيب نوبات الرمع العضلي أي عضلة أو مجموعة عضلية. تصيب في الغالب الأجفان, عضلات الوجه والرقبة, والأطراف العلوية أكثر من السفلية. تحدث نوبات الرمع العضلي في سياق الصرع البدئي المعمم عادةً عند الاستيقاظ. تتضمن العوامل المحرضة نقص النوم, التعب, الإثارة أو الشدة, وأحياناً التحريض الضوئي.

لا تؤثر نوبات الرمع العضلي الصرفة على الوعي, ويكون المريض مدركاً تماماً لها. على كل حال قد تكون نفضات الرمع العضلي عرضاً مرافقاً لنوبات الغياب. إن السمة المميزة تخطيطياً للرمع العضلي هي هبات معممة من عدة ذرى PS أو عدة ذرى وموجات PS&W مع غلبة أمامية, متغيرة التركيز بين الجهتين.

يجب ألا تؤخذ القصة السريرية من مريض الرمع العضلي مباشرة, فغالباً ما يكون جواب سؤال "هل لديك نفضات عضلية؟" سلبياً. لذلك تتحسن النتائج التشخيصية بوصف وتمثيل النفضات الرمعية العضلية وبالاستفسار عن الخراقات الصباحية morning clumsiness والرجفان: "هل تدلق الشاي صباحاً؟" أو "هل تسقط الأشياء منك صباحاً؟" ويجب ألا يغيب عن الأذهان أن نوبات الرمع العضلي العضلي قد لاتكون متناظرة تماماً, وأحياناً قد تكون أحادية الجانب, لكن بدون سيطرة جهة محددة.

3. النوبات المقوية الرمعية المعممة generalised tonic-clonic seizures GTCS:

تكون النوبات المقوية الرمعية المعممة GTCS في سياق الصرع البدئي المعمم IGE أولية من حيث بدء تعمم النوبة على عكس GTCS الثانوية في الصرع البؤري. تتشابه النوبات بحد ذاتها بغض النظر عن المتلازمة السريرية. يكون الاختلاف الرئيسي في الأطوار السريرية والتخطيطية السابقة, وأحياناً التالية للنوبة. تكون GTCS في الصرع البؤري ثانوية لبؤرة قشرية, وقد تسبقها أعراض شخصانية subjective (نسمة aura) أو علامات تدل على البداية

الموضعة. المظاهر السريرية والكهربائية أحادية الجانب بعد النوبة Postictal lateralizing electroclinical features (كتثبيط فعالية EEG في نصف كرة مخية واحدة, أو عدم تناظر نقص المقوية العضلية) يقترح ايضاً البداية البؤرية. على العكس, تحدث GTCS في الصرع البدئي المعمم IGE بدون مظاهر بدئية بؤرية, إما فجأة أو بعد مجموعة من النوبات الرمعية العضلية MS أو الغياب النموذجي TA أو حالة صرعية من نمط الغياب absence status epilepticus التي تنبئ المريض باختلاج وشيك. لكن يجب ألا يغيب عن الذهن أن التعمم الثانوي السريع بداية موضعة أو أحادية الجانب لبؤرة فعالة سريرياً. وعلى العكس فإن GTCS في IGE قد يبدأ بمظاهر بؤرية كاستدارة الرأس.

بالرغم من ذلك, لا تحمل النوبات المقوية الرمعية المعممة GTCS أهمية تشخيصية. إنما تقدم النوبات الصغيرة مفاتيح تشخيصية هامة, بالإضافة للاستقصاءات والتدبير المناسبين. عادةً ما يطلب المرضى الاستشارة الطبية بعد أول GTCS والتي غالباً ما تعتبر خطأً أنها النوبة الأولى وتترك دون علاج أو استقصاء. بينما تكون في الحقيقة أول GTCS في IGE مسبوقة بعد أشهر أو سنوات من النوبات الرمعية العضلية MS و الغياب النموذجي TA غير المشخصة, وإدراكها هو الذي يوجه نحو العلاج المناسب. وعلى العكس, تغيب GTCS عند بعض المرضى لسنوات, ولكن هذا لا يعني أنهم لم يعانوا من أي هجمة. قد تستمر الغياب والنفضات الرمعية العضلية, وفي هذه الحالة يجب استمرار العلاج.

متلازمات الصرع البدئي المعمم IGE

تعرف المتلازمات الصرعية بمجموعة أعراض أو علامات تحدث باستمرار معاً والتي تشكل أساس تصنيف الصرع. وهذا المفهوم عملي للتشخيص والتوجه بالعلاج والإنذار واختيار الاستقصاءات المناسبة. تظهر عدداً من متلازمات IGE في التصنيف الحالي والسابق المقترح من قبل الرابطة الدولية لمكافحة الصرع ILAE, بينما البعض الآخر لم يتم الاعتراف بها بعد.

بالإضافة لذلك هنالك بعض مرضى IGE لا يمكن تصنيفهم بسهولة ضمن إحدى المتلازمات المعروفة.

تظهر متلازمات الصرع البدئي المعمم IGE المعترف بها من قبل ILAE في الجدول التالي [2]. لم يتم ذكر كل من الاختلاج الولادي العائلي السليم Benign neonatal familial convulsions, الاختلاج الولادي السليم benign neonatal convulsions, و الصرع الرمعي العضلي السليم عند الرضع benign myoclonic epilepsy in infancy .

IGE كما تراه لجان ILAE
لجنة ILAE عام 1989
الاختلاج الولادي العائلي السليم Benign neonatal familial convulsions: نادر, اضطراب وراثي قاهر يتظاهر غالباً في اليوم الثاني أو الثالث من الحياة بنوبات مقوية أو توقف تنفس بدون معايير محددة على EEG. لا تظهر الاستقصاءات أي عوامل مسببة. يطور 14% من المرضى صرع لاحقاً.
الاختلاج الولادي السليم benign neonatal convulsions: نوبات مقوية أو توقف تنفس متكررة باستمرار تحدث اعتباراً من اليوم الخامس للحياة, بدون أسباب واضحة أو اضطرابات استقلابية مرافقة. كثيراً ما يظهر EEG بين النوب موجات تيتا theta حادة متناوبة. لا تتكرر النوبات لاحقاً ولا تؤثر بالتطور الروحي الحركي.
الصرع الرمعي العضلي السليم عند الرضع benign myoclonic epilepsy in infancy: يتميز بهبات قصيرة من رمعي عضلي معمم مع ذرى و موجات S&W معممة خلال السنة أو السنتين الأوليين من الحياة عند أطفال طبيعيين لكن مع قصة عائلية للصرع أو الاختلاجات. قد يتطور عند البلوغ GTCS.

صرع الغياب الطفلي Childhood absence epilepsy
صرع الغياب اليفعاني Juvenile absence epilepsy
الصرع الرمعي العضلي اليفعاني Juvenile myoclonic epilepsy
الصرع مع نوبات مقوية رمعية معممة عند الاستيقاظ Epilepsy with generalised tonic-clonic seizures on awakening: صرع مع نوبات محرضة بنشاطات محددة
فريق عمل ILAE في التصنيف لعام 2001
الصرع الرمعي العضلي السليم عند الرضع benign myoclonic epilepsy in infancy
صرع الغياب الطفلي Childhood absence epilepsy
صرع تعذر الوقوف الرمعي العضلي Epilepsy with myoclonic astatic seizures
صرع الغياب الرمعي العضلي Epilepsy with myoclonic absences
الصرع المعمم مجهول السبب مع الأنماط الظاهرية المتغيرة Idiopathic generalised epilepsies with variable phenotypes: • *صرع الغياب اليفعاني Juvenile absence epilepsy* • *الصرع الرمعي العضلي اليفعاني Juvenile myoclonic epilepsy* • *الصرع مع نوبات مقوية رمعية معممة فقط Epilepsy with generalised tonic-clonic seizures only*
الصرع المعمم مع الاختلاج الحروري (للنظر فيها) Generalised epilepsies with febrile seizures plus

تتضمن متلازمات الصرع البدئي المعمم IGE التي لم يتم الاعتراف بها بعد من قبل ILAE:

1. الرمع العضلي الجفني مع الغياب eyelid myoclonia with absences EMA
2. الرمع العضلي حول الفموي مع الغياب perioral myoclonia with absences PMA
3. الصرع البدئي المعمم مع الغياب الوهمي idiopathic generalised epilepsy with phantom absences
4. صرع الغياب الحساس للمنبهات stimulus-sensitive absence epilepsies.

صرع الغياب الطفلي Childhood absence epilepsy CAE: هو المتلازمة النموذجية في اختلاجات الغياب النموذجي TA, يبدأ عادة قبل عمر 10 سنوات مع ذروة بعمر 5-6 سنوات. نسبة انتشاره 10-12% من بين الأطفال المصابين بالصرع تحت عمر 16 سنة. كقاعدة يكون الغياب النموذجي TA هو التظاهرة الوحيدة وخاصة في الفترة الأولى, لكن قد تحدث نوبات مقوية رمعية معممة GTCS نادرة عند البلوغ أو المراهقة. قد تحدث الغياب النموذجي TA بتواتر 10-100 مرة باليوم, تدوم 4-30 ثانية (عادة 10 ثواني), وتترافق عادة مع اضطراب وعي حقيقي[5].

سريرياً هناك فقد إدراك شديد ومفاجئ وعدم تجاوب مطلق. تكون العينان مفتوحتين عفوياً وتحدقان أو تتحركان ببطء, وتتوقف جميع الحركات الإرادية خلال الثواني الثلاث الأولى. قد تحدث رفات عشوائية بالجفنين (عادة غير مستمرة) وعادة مع تلقائية خفيفة (خاصة وجهية فموية). قد تترافق أحياناً مع اضطراب عابر في توتر الوضعة postural tone في الرأس, الجذع أو الأطراف. وأحياناً زيادة توتر مما يسبب اندفاع خلفي retropulsion.

الأعراض السريرية والعلامات التي تتعارض مع CAE هي:

1. اضطراب الوعي الخفيف
2. رمع عضلي واضح ونظمي سواء مناطقي (جفني أو حول الفم) أو نفضات أطراف
3. نفضات رمعية عضلية مفردة أو غير نظمية في الرأس, الجذع أو الأطراف
4. حدوث النوبات المعممة الأخرى مثل النوبات المقوية الرمعية المعممة GTCS أو النفضات الرمعية العضلية, قبل أو خلال الطور الفعال من الغياب
5. الحساسية للضياء أو المنبهات الأخرى تعتبر أيضاً غير متوافقة مع تشخيص CAE.

النظم القاعدي EEG يكون طبيعياً مع نظم دلتا قفوي نظمي متكرر. تتضمن الانفراغات النوبية ذرى و موجات S&W معممة عالية السعة بتواتر 2.5-4 Hz وأطول من 4 ثواني.

يعتمد الإنذار والتطور في صرع الغياب الطفلي CAE على معايير التشخيص المختارة. يتمتع CAE الموصوف أعلاه بإنذار جيد جداً. يستجيب الغياب النموذجي TA للعلاج ويهجع عند أكثر من 80-90% من الأطفال قبل عمر 12 سنة. تحدث النوبات المقوية الرمعية المعممة GTCS عند أكثر من ثلث المرضى إما خلال المراهقة أو العقد الثالث من الحياة وقد يطوربعض المرضى الصرع الرمعي العضلي الشبابي JME. قد يستمر عند هؤلاء المرضى الغياب النموذجي TA , يتطور أو يختفي. معظم الأدلة المتوافرة على إنذار CAE غير حاسمة, ويمكن الجدال على أن هؤلاء المرضى لديهم نوع آخر من الصرع البدئي المعمم IGE مثل صرع الغياب اليفعاني JAE أو الصرع الرمعي العضلي الشبابي JME.

صرع الغياب اليفعاني Juvenile absence epilepsy JAE: يتظاهر بغياب نموذجي TA يشبه المشاهد في صرع الغياب الطفلي CAE, لكن أقل تواتراً وشدة. عمر بدء TA هو 7-16 سنة مع ذروة في 10-12 سنة. تحدث نفضات رمعية عضلية عشوائية وغير متكررة, بالإضافة لنوبات مقوية رمعية معممة GTCS غير متكررة, عند معظم المرضى. يعاني خمس المرضى أيضاً (20%) من نوبات حالة صرعية من نمط الغياب.

يكون الغياب النموذجي TA متكرراً, أحياناً يومياً, قد تستعاد الفعالية الإرادية المتقطعة جزئياً خلال النوبة, وقد يسبق التعافي السريري نهاية الانفراغات تخطيطياً. التلقائية كثيرة الحدوث, تشاهد عادة بعد 6-10 ثواني من بدء الانفراغات. قد يقود المزيج بين التلقائية حول الفم أو باليد و التحديق إلى خطأ بالتشخيص فيعتقد بأنها نوبات جزئية معقدة بالأطراف, والعكس صحيح. يستمر JAE عادة مدى الحياة, لكن تصبح نوبات الغياب أقل شدة مع العمر. لا يختلف EEG وقت النوبة عنه في صرع الغياب الطفلي CAE. وكما في CAE تشير بعض التظاهرات النوبية:

- كاضطراب الوعي الخفيف
- الانفراغات النوبية القصيرة (أقل من 4 ثا)
- الرمع العضلي الجفني أو حول الفم
- نفضات الأطراف النظمية
- النفضات الرمعية العضلية المفردة أو غير النظمية

إلى استبعاد JAE. وكما في CAE, حوالي 80% من المرضى يستجيبون تماماً للعلاج المناسب, لكن نسبة النكس بعد إيقاف العلاج غير محددة بعد[5].

الصرع الرمعي العضلي اليفعاني (متلازمة جانز) Juvenile myoclonic epilepsy (JME) Janz syndrome: تتميز بنفضات رمعية عضلية عند الاستيقاظ, نوبات مقوية رمعية معممة GTCS, و غياب نموذجي TA. على الرغم من أن الغياب النموذجي TA يصيب أكثر من ثلث المرضى, إلا أنه ليس نمط النوبات المسيطر, يكون عادة خفيف جداً وبسيط (بدون تلقائية أو نفضات موضعة بالأطراف). تشمل العوامل المحرضة للنوبة:

- نقص النوم والتعب
- الكحول
- الإثارة النفسية أو العقلية

- وحوالي 40% من المرضى حساسون للضياء.

يبدأ الغياب النموذجي TA, إن وجد, بين عمري 5-1, عادة ما يتلوها نفضات رمعية عضلية MS عاجلاً أم آجلاً, أما النوبات المقوية الرمعية المعممة GTCS تظهر آخراً في معظم الحالات. تستمر جميع أنواع النوبات مدى الحياة, مع أن الغياب النموذجي TA يصبح أقل شدة مع العمر. و تميل MS و GTCS للتحسن بعد العقد الرابع من العمر. انتشار JME لوحده هو 9% من بين البالغين المصابين باختلاجات, ويصيب الجنسين بالتساوي. تشاهد بالتخطيط ذرى وموجات معممة GSW بتواتر 3-6 Hz مع تواتر بين الانفراغات غير ثابت[5].

صرع الغياب الرمعي العضلي Myoclonic absence epilepsy MAE: هو اضطراب نادر معمم مجهول السبب. يحدث الغياب النموذجي TA عدة مرات يومياً ويشكل نمط النوبات الأشيع. يحدث عند النوبة: نفضات رمعية شديدة ثنائية الجانب نظمية, تترافق أحياناً مع تقلصات مقوية, مع درجة من الاحتفاظ بالوعي. عمر البدء هو حوالي 7 سنوات, مع رجحان لإصابة الذكور. الإنذار غير جيد بسبب التعنيد على العلاج, تدهور الملكات العقلية, مع احتمال التطور لنوع آخر من الصرع كمتلازمة Lennox-Gastaut.

الصرع مع نوبات مقوية رمعية معممة على الاستيقاظ Epilepsy with GTCS on awakening: اضطراب بدئي يسبب بشكل أساسي أو حصري نوبات GTCS تحدث غالباً خلال أول ساعتين من الاستيقاظ من النوم. قد تحدث أيضاً عندما يكون المريض صاحٍ وفي حالة استرخاء أو راحة. عمر البدء عادة هو منتصف العقد الثاني, لكن قد يبدأ أبكر أو أكثر تأخراً. تشمل العوامل المحرضة كل من نقص النوم والتعب وتناول الكحول المفرط. نوبات GTCS تميل للزيادة عدداً مع العمر, ولا يمكن التنبؤ بها حتى خلال النوم أو فترات النشاط. يعد تجنب العوامل المحرضة وتعديل نمط الحياة من أساسيات تدبير المريض.

يوجد تداخل كبير مع أنماط الصرع البدئي المعمم IGEs الأخرى التي تظهر توزعاً إيقاعياً وعوامل محرضة مشابهة. لم يعد يعتبر الصرع مع نوبات مقوية رمعية معممة على الاستيقاظ كمتلازمة مستقلة, بل تعتبر حالياً جزء من الصرع مع نوبات مقوية رمعية معممة فقط IGE with GTCS only, أي جميع المرضى الذين يعانون من GTCS فقط.

المتلازمات التالية غير معترف بها من قبل ILAE:

الرمع العضلي الجفني مع الغياب EMA eyelid myoclonia with absences:

يكون الغياب النموذجي TA متكرر, ومترافق مع نفضات ملحوظة نظمية وسريعة في الجفنين, مع انحراف نفضي لكرتي العينين للأعلى jerky upward deviation واندفاع خلفي للرأس retropulsion. يكون الغياب قصيراً (3-6 ثا) ويحدث بعد إغماض العينين. قد تحدث النفضات الرمعية العضلية العشوائية في الأطراف و النوبات المقوية الرمعية المعممة GTCS بشكل غير متكرر, غالباً بعد نقص النوم أو التعب أو تناول الكحول. الحساسية للضياء هي قاعدة, لكنها تخف مع العمر. عادةً ما يبدأ EMA في الطفولة الباكرة, وقد يكون معنداً على العلاج. تتضمن مظاهر EEG النوبي عدة ذرى وموجات PS&W معممة بتواتر 3-6 Hz.

الرمع العضلي حول الفموي مع الغياب perioral myoclonia with absences PMA: هنا يكون الغياب النموذجي TA أيضاً متكرراً وبطيئاً, ومترافقاً مع درجات متفاوتة من تغيم الوعي ورمع عضلي نظمي rhythmic حول الفم و العضلات الماضغة. تكون هجمات الغياب أو حالة الغياب absence status شائعة, وقد تسبق النوبات المقوية الرمعية المعممة GTCS (التي تعتبر غير شائعة). يبدأ PMA في الطفولة أو المراهقة الباكرة, وقد يكون الغياب النموذجي TA و النوبات المقوية الرمعية المعممة GTCS معندة على العلاج. تكون انفراغات EEG النوبية غير منتظمة, مع ذرى و موجات S&W نظمية بتواتر 3-4 Hz. الحساسية للضياء غير موجودة.

الصرع البدئي المعمم مع الغياب الوهمي *idiopathic generalised epilepsy with phantom absences*: يشير مصطلح الغياب الوهمي إلى غياب نموذجي TA خفيف لدرجة أنه غير ملاحظ من قبل المريض أو المراقب. تتضمن هذه المتلازمة نوبات مقوية رمعية معممة GTCS متأخرة, وحالة غياب absence status عند 50% من المرضى. يمكن كشف الغياب النموذجي TA بواسطة video-EEG حيث تظهر انفراغات ذرى spikes أو عدة ذرى وموجات PS&W بتواتر 3-4 Hz تتداخل مع الأفعال الإرادية[5].

الغياب بأنماط تحريض محددة *Absences with specific modes of precipitation*: (ضوئي, نمطي, ألعاب فيديو, انزعاج نفسي, تفكير شديد, قراءة) . تحدث الحساسية للضياء عند خمس المرضى الذين بدأ عندهم الغياب بعمر الطفولة أو المراهقة, ويترافق هذا مع إنذار سيئ. بصرف النظر عن كل مرضى الرمع العضلي الجفني مع الغياب EMA وحتى 30-40% من مرضى الصرع الرمعي العضلي الشبابي JME الحساسين للضياء, ينتمي باقي المرضى الذين يعانون من GTCS وغياب عفوي أو محرض بالضوء إلى متلازمات أخرى لم تحدد بعد.

التشخيص والتشخيص التفريقي

يعد تشخيص الغياب النموذجي TA عند طفل يعاني من تغيم وعي شديد نوبي سهلاً نسبياً. المدة القصيرة, والبداية والنهاية المفاجئة, التكرار اليومي, والتحريض بفرط التهوية يجعل منه واحداً من أسهل أنماط النوبات تشخيصاً. تحرض النوبة عند طفل مشتبه بإصابته بغياب نموذجي TA بأن يطلب منه إجراء فرط تهوية لمدة 3 دقائق وهو واقف ويمد يديه للأمام, ستحدث النوبة عند 90% من المصابين. من الموصى به أيضاً إجراء هذا الاختبار عند البالغين المشتبه بأن لديهم غياب نموذجي TA خفيف غير ملاحظ. قد يؤثر سوء تفسير الغياب النموذجي TA على أنه نوبة جزئية (حركة موضعة بسبب مكونة رمعية عضلية مناطقية

مرافقة, أو حدوث تلقائية نوبية حول الفم أو حركات بلع) بشكل خطير على التدبير والعلاج. المعايير السريرية الأساسية للتمييز بين الغياب النموذجي TA والنوبة الجزئية المعقدة في الجدول التالي:[5]

		نوبة جزئية معقدة	غياب نموذجي (IGE)
القصة والسوابق	**اختلاج حروري**	متكرر, مطول ومعقد	متكرر لكن نادراً مطول أو معقد
	القصة العائلية	عادة اختلاجات حرورية, نادراً اختلاجات جزئية معقدة	إيجابية عند 40% من المرضى
	البدء	النصف الثاني من العقد الأول	يتلعق بنوع المتلازمة
	السير Course	ثنائي الطور bi-phasic	مستمر
	التباين النهاري	غير محدد	صباحي, عند الاستيقاظ
المظاهر السريرية النوبية	**النسمة**	متكررة	غير موجودة
	التحريض بفرط التهوية	استثنائي	قاعدة
	التحريض الضوئي	استثنائي	نموذجي
	اضطراب الوعي	عميق	متغير بحسب المتلازمة
	التلقائية	تقريباً دائماً, يصيب الجذع والطرفين السفليين.	تظهر في ثلثي النوبات, نادراً في الجذع والطرفين السفليين
	المكونة الرمعية	نادرة, متأخرة في النوبة وأحادية الجانب	متكررة, ثنائية الجانب, غالباً في الجفنين والفم

التلقائية التفاعلية Reactive automatisms	متكررة	فقط في حالة الغياب
المدة أكثر من دقيقة	قاعدة	استثناء
حالة غير اختلاجية Non-convulsive status	استثنائية	ملاحظة جيداً
أعراض وعلامات بعد النوبة	تخليط ذهني دائم, اضطراب الذاكرة المباشرة, عسرة بلع إذا كانت البداية في النصف المسيطر. صحو سريع نسبياً	غير موجود
EEG بين النوب	spikes صدغية مستقلة أحادية أو ثنائية الجانب, أو بطاءة موضعة. قد تظهر هبات قصيرة من S&W ثنائية الجانب ومتزامنة.	S&W معممة بتواتر 2.5-4 Hz. قد تظهر spikes بؤرية في 30-40% لكن دون أن تؤثر على النظم القاعدي
EEG النوبي	بداية بؤرية	بداية معممة
الفحص العصبي	طبيعي	طبيعي
الحالة النفسية العصبية	عادةً تناقض بين الذكاء اللفظي والذكاء الأدائي. بعض اضطرابات الذاكرة	طبيعي
رنين الدماغ	ضمور صدغي أنسي	طبيعي

يعتبر تشخيص أنماط نوبات مشاركة, وتعريف (إن أمكن) المتلازمة السريرية الكهربائية كما أوجزنا مسبقاً هو الخطوة التشخيصية الأخيرة قبل بدء العلاج. الغياب العرضي في صرع الفص الجبهي غير المؤوف non-lesional frontal lobe epilepsy يكون عادةً مستحيل التمييز, وخاصة في صرع النوبات الجزئية. يمكن تحديد عسر تكون القشر المخي Cerebral cortical dysgenesis برنين الدماغ. وأخيراً فإن الغياب النموذجي TA في الصرع البدئي المعمم IGE سهل التفريق عن الغياب اللانموذجي المشاهد في حالات الصرع الشديدة عند الأطفال والمترافقة بصعوبات تعلم ونوبات من أنماط مختلفة.

العـــلاج

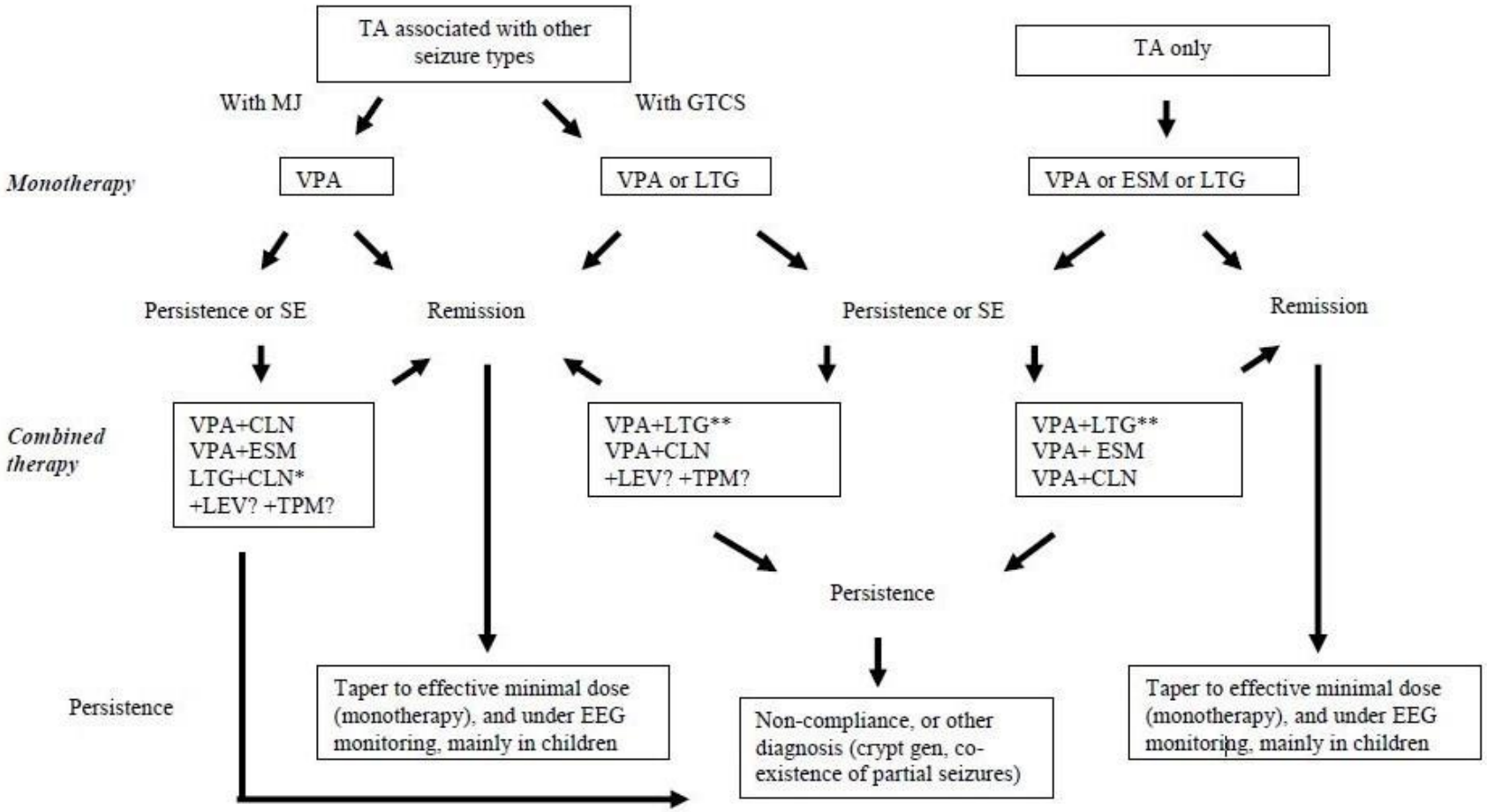
مبادئ عامة:

يتعلق الإنذار بالمتلازمة, فعلى سبيل المثال يعتبر صرع الغياب الطفلي متلازمة سليمة نسبياً تهجع بعد 2-5 سنوات من البداية, بينما في بعض متلازمات الصرع البدئي المعمم IGE الأخرى هناك احتمالية لاستمرار نوبات الغياب النموذجي TA, نفضات الرمع العضلي و النوبات المقوية الرمعية المعممة GTCS مدى الحياة. قد تعتبر الاستجابة المبدئية الضعيفة للعلاج والحساسية الضيائية ذات قيمة انذارية سيئة. يعتبر تكرار EEG مفيداً في متابعة الاستجابة العلاجية حيث توجد صلة وثيقة بين السيطرة السريرية على نوبات الغياب وبين التبدلات الكهربائية التخطيطية, إنما هذه الصلة قد لا تكون موجودة في الأشكال الأخرى من النوبات المعممة (كالمقوية الرمعية أو الرمعية العضلية) أو في النوبات الجزئية.

يمكن وضع خطة التدبير والمشورة بعد وضع التشخيص الأكيد للمتلازمة, أو على الأقل وضع أجوبة على احتمال وجود حساسية ضيائية أو محرضات أخرى, أو وجود مكونة رمعية

عضلية, أو النوبات المقوية الرمعية المعممة GTCS, أو كلاهما. حالياً يعتبر sodium valproate, ethosuximide و lamotrigine كعلاج وحيد أو مشارك هي أدوية الخط الأول الوحيدة للغياب النموذجي TA. يعتمد الخيار بينها على وجود مكونات نوبية معممة أخرى وعلى الآثار السلبية للدواء adverse reactions. يظهر الجدول التالي [5] الخطوات العلاجية المقترحة للغياب النموذجي TA في أنماط سريرية مختلفة

Table III. Tree diagram of the treatment of TA according to syndrome-related co-existence of other seizure types.



MJ: myoclonic seizures; GTCS: generalised tonic-clonic; VA: sodium valproate; ESM: ethosuximide; LTG: lamotrigine; CLN: clonazepam; LEV: levetiracetam; TPM: topiramate; SE: side effects; *: in VA-resistant or -sensitive patients (e.g. women), and probably when the myoclonic component is not severe; **: titrate the dose of LTG according to clinical response; low to moderate doses are usually effective; ?: effectiveness as adjunctive treatment remains to be proven

العلاج المفرد Monotherapy

الهدف من تدبير الصرع هو السيطرة المُرضية على النوبات بعلاج مفرد بشكل عام, والصرع البدئي المعمم IGE ليس استثناءً. يمكن البدء بأي من أدوية الخط الأول الثلاث, ويجب عدم الحكم بنقص الاستجابة قبل التأكد من الوصول للجرعة العظمى المحتملة من الدواء. عند فشل العلاج المفرد بأحد تلك الأدوية, أو ظهور آثار جانبية غير محتملة, تكون الخطوة التالية هي استبدال الدواء بآخر.

Sodium valproate هو الدواء الأكثر فعالية في تدبير جميع أنواع النوبات المعممة, حيث تغيب النوبات عند 75% من المرضى على العلاج المفرد به. يستخدم من قبل معظم الأطباء ليس فقط كخط علاجي وحيد أول, بل أيضاً كأساس صلب في العلاج المرافق. بالإضافة لذلك فإن *Sodium valproate* يقي من تكرار حالة الغياب, وفعال في الغياب الرمعي العضلي, اللذان يعتبران صعبي العلاج, وقد يلغي الحساسية الضيائية. هنالك تقارير غير موثوقة عن أطفال لم يستجيبوا على شكل الشراب رغم الوصول للتراكيز المطلوبة, لكنهم استجابوا على المضغوطات. تتضمن الآثار الجانبية الشائعة غثيان, إقياء, عسر هضم, زيادة وزن, رجفان, تساقط أشعار عابر, و تغيرات دموية. يمكن التغلب على تلك الأخيرة بتخفيض الجرعة حتى لو كانت تغيرات هامة, ونادراً ما يتطلب وقف الدواء. تبقى الاضطرابات السلوكية المعرفية, النخر الكبدي الحاد, التهاب البنكرياس, نادرة لكنها قد تكون مميتة, تصيب الأطفال خاصة في حال المشاركة الدوائية polypharmacy. يبقى العائق الأكبر لاستخدامه عند النساء الحوامل هو خطر عيوب الأنبوب العصبي (1-2%), بشكل أساسي السنسنة المشقوقة المفتوحة spina bifida aperta, ويزداد هذا الخطر بالمشاركة مع *benzodiazepine*؛ بالإضافة لاضطرابات هرمونية أخرى, وتساقط أشعار. هناك تقارير عن بعض حالات الغياب النموذجي TA التي تسوء باستخدامه.

Ethosuximide فعال في الغياب النموذجي TA بشكل مشابه لـ *Sodium valproate*, لكنه لا يحمي من النوبات المقوية الرمعية المعممة GTCS أو النوبات الرمعية العضلية. لذا بينما يعتبر *Ethosuximide* خياراً جيداً عند الأطفال الصغار المصابين بصرع الغياب الطفلي CAE, لا ينصح به كخيار علاجي أول عند الأطفال الأكبر سناً المحتمل إصابتهم بصرع الغياب اليفعاني JAE (بسبب ارتفاع احتمالية إصابتهم بـ GTCS) و في الصرع الرمعي العضلي الشبابي JME. الآثار الجانبية الشائعة متعلقة بالجرعة كالاضطرابات المعدية المعوية, نقص شهية, نقص وزن, دوام, رهاب الضياء و صداع. قد تظهر الاضطرابات النفسية والسلوكية. فقر الدم اللامصنع, متلازمة ستيفن جونسون, القصور الكلوي أو الكبدي, هي نادرة لكن مهددة للحياة.

Lamotrigine يسيطر على الغياب النموذجي TA و النوبات المقوية الرمعية المعممة GTCS, لكن تأثيره على النفضات الرمعية العضلية MS لايمكن التنبؤ به, بالإضافة لبعض التقارير عن تفاقم الصرع الرمعي العضلي الشبابي JME مع *Lamotrigine*. يمكن تجريبه كعلاج وحيد عند النساء اللواتي قد يكنّ أكثر تأثراً بالآثار الجانبية لـ *Sodium valproate*. ترفع الجرعة تدريجياً: عند البالغين والأطفال أكبر من 12 سنة تكون الجرعة البدئية 25 ملغ يومياً لأسبوعين, متبوعة بـ 50 ملغ يومياً لأسبوعين. جرعة الصيانة هي 100-200 ملغ باليوم على جرعتين, لكن يمكن رفعها إلى 400 ملغ يومياً في الغياب. تكون الجرعة البدئية في الأطفال الأصغر سناً 0.3 ملغ\كغ يومياً لأسبوعين متبوعة بـ 0.6 ملغ\كغ\يوم لأسبوعين. يجب ألا تتجاوز الزيادة 0.6 ملغ\كغ كل 1-2 أسبوع حتى الوصول للاستجابة المطلوبة. جرعة الصيانة تتراوح بين 2.5-7 ملغ\كغ\يوم على جرعة واحدة أو اثنتين, لكن يمكن الوصول لـ 10 ملغ\كغ\يوم في حال عدم المشاركة مع *Sodium valproate*. تقلل هذه الزيادة التدريجية من خطر الطفح الجلدي التحسسي, الذي يزداد في حال المشاركة مع *Sodium valproate*. يصيب الطفح الجلدي حوالي 10% من المرضى, عادةً خلال أول 8 أيام, ويتطلب إيقاف

الدواء. يصيب الطفح الشديد الذي يتطلب استشفاءً, كمتلازمة ستيفن جونسون أو متلازمة فرط الحساسية, 1\300 بالغ و 1\100 طفل. التأثيرات الجانبية الشائعة الأخرى: صداع, غثيان, ازدواج رؤية, دوام, رنح و رجفان[5].

العلاج المشترك وأدوية الخط الثاني المضادة للغياب

Lamotrigine: يصبح أكثر من نصف المرضى المصابين بالغياب المعند على *valproate* بدون نوبات بإضافة *Lamotrigine*. هذه المشاركة أيضاً عالية التأثير بالنوبات الرمعية العضلية والنوبات المقوية الرمعية المعممة GTCS. ربما يكون التأثير من خلال تثبيط استقلاب *Lamotrigine* بـ *Sodium valproate*, ويتم الحصول على أفضل نتيجة برفع جرعة *Lamotrigine* وفقاً للاستجابة السريرية, وليس إلى الجرعات العلاجية العليا المنصوح بها. لقد تم استخدامه أيضاً عند الأطفال المصابين بغياب الرمع العضلي مع استجابة جيدة. تقترح بعض التقارير أن الاستجابة المثلى على جرعة عالية من *Sodium valproate* مشاركة مع جرعة قليلة إلى متوسطة من *Lamotrigine* قد تزول عند محاولة رفع *Lamotrigine* أكثر أو استبدال *Sodium valproate* به. قد تزيد هذه المشاركة من خطر الارتكاس الجلدي التحسسي, ونادراً قد تحرض استجابة مناعية أخرى.

Ethosuximide: إن مشاركة *Sodium valproate* مع *Ethosuximide* قد تضاعف من تراكيز الأخير الدموية مما يسبب الانسمام به. وعلى العكس فإن إضافة *Ethosuximide* قد تخفض من تراكيز *Sodium valproate* الدموية. بعد وضع هذه الاحتمالات بالحسبان يمكن مشاركتهما لعلاج الغياب المعند, وقد تعتبر خطأً علاجياً أولاً في صرع غياب الرمع العضلي.

Clonazepam يعتبر أقوى *benzodiazepine* ضد الغياب, وأقوى دواء ضد النفضات الرمعية العضلية, و ذو تأثير جيد على النوبات المقوية الرمعية المعممة GTCS. وقد يكون فعالاً في صرع الحساسية الضيائية. لكن بسبب احتمالية تأثيره المركن, ومشكلة التحمل Tolerance, يوصف كدواء مشارك خط ثاني. تتضمن التأثيرات الجانبية الأخرى التعب, اضطراب تنسيق disturbance of coordination, وبشكل أقل شيوعاً هياج agitation, تخليط ذهني وعدوانية. ويجب ألا ننسى أن مشاركته مع *Sodium valproat* خلال الحمل يفاقم خطر التشوهات الولادية.

Acetazolamide لديه تأثير مضاد للغياب واضح, وقد يكون مفيداً في الصرع الرمعي العضلي الشبابي JME. يظهر التحمل Tolerance كثيراً, لكن فترة من السحب قد تعيد تأثيره. التحصي الكلوي نتيجة لفعاليته على carbonic anhydrase بالإضافة لحالات نادرة لكن خطيرة من التفاعل ذاتي التحساس idiosyncratic reactions المترافقة مع sulfonamides (طفح, فقر دم لا مصنع, متلازمة ستيفن جونسون) تحد من استخدامه كعلاج مرافق.[5]

Levetiracetam قد يكون مؤثراً كعلاج مفرد في الصرع الرمعي العضلي الشبابي JME وبعض تحت متلازمات IGE, وقد يخفف من الحساسية الضيائية كعلاج مفرد أو مشارك.

مضادات الصرع ممنوعة الاستعمال Contraindicated

قد تزيد الأدوية المضادة للصرع AEDs من النوبات الموجودة مسبقاً, أو تسبب أنماط نوبات جديدة, وهذا التأثير قد يكون ذاتي التحساس idiosyncratic reactions أو متعلقاً بالمتلازمة أو النوبة. تتضمن العوامل المعيقة لتحديد هذه الـ AEDs التشخيص غير الصحيح للنوبة أو المتلازمة, تموج شدة وتكرار النوبات, وحقيقة أن التجارب الدوائية لا تتم بناءً على

متلازمة محددة أو لعمر محدد, أو ليست مصممة لتحديد تفاقم النوبات. بالطبع تعتمد معظم المعلومات المتوفرة حول تفاقم النوبات على الملاحظات السريرية و دراسة الحالات case studies, وتكون هذه الدلائل بالنسبة لبعض الأدوية مقنعة أكثر منها لغيرها من الأدوية.

Carbamazepine, vigabatrin, tiagabine و *gabapentin* جميعها ممنوعة في علاج الغياب النموذجي TA بغض النظر عن السبب والشدة. ولكن *carbamazepine* قد يكون مفيداً في علاج النوبات المقوية الرمعية المعممة GTCS. بينما تترافق *GABAergic substances, vigabatrin, tiagabine* و *gabapentin* مع تحريض نوبات غياب وحالة الغياب الصرعية. دور *phenytoin* أقل وضوحاً, وربما أقل تحريضاً؛ تفاقم التراكيز العلاجية لـ *phenytoin* (و *carbamazepine*) الصرع البدئي المعمم IGE, وبشكل خاص المترافق مع الغياب النموذجي TA, وقد يحرض حالة غياب معندة على *valproate* و *benzodiazepine*. ومن ناحية أخرى, قد تعود النوبات عند مرضى IGE المضبوط جيداً على العلاج المزمن بـ *phenytoin* عند محاولة لإيقاف العلاج أو استبداله بدواء آخر.[5]

القســـم العمـلي

تصميم الدراسة

وصفية مستقبلية Prospective Observational Study

خلفية البحث و أهميته:

إن نسبة انتشار مرض الصرع بشكل عام هي 0.4-0.6% [8] ثلثهم تقريباً لديهم صرع بدئي معمم Idiopathic Generalized Epilepsy (IGE) [5] و على الرغم من هذه النسبة العالية هنالك نقص في تشخيص هذا المرض underdiagnosed

الصرع البدئي المعمم هو نوبات seizures معممة دائماً، معاودة ومتكررة، لا تترافق مع آفات بنيوية دماغية ظاهرة أو تبدلات شعاعية ممكنة الكشف على المرنان أو أعراض عصبية بين النوب عند مريض ذو حالة عصبية نفسية طبيعية [5].

يصنف IGE حسب عمر البدء وشكل النوبة إلى 5 تحت متلازمات[5] subsyndromes:

1- صرع الغياب الطفلي Childhood Absence (3Hz S&W for 5-10sec)

2- صرع الغياب الشبابي Juvenile Absence (3Hz S&W for 5-10sec)

3- الصرع الرمعي العضلي الشبابي Juvenile Myoclonic Epilepsy (PS&W)

4- المقوي الرمعي المعمم Generalized Tonic Clonic (GSW 3-5Hz) يقسم الى:
(أثناء الصحو – أثناء النوم – عشوائي)

5- الصرع البدئي المعمم عند البالغين Adult Onset Idiopathic Generalized Epilepsy : لافرق تخطيطياً بينه وبين IGE[9]

قد يكون هناك تشارك بينها أو مزيج منها عند نفس المريض

الموجودات النموذجية للصرع البدئي المعمم IGE على EEG (بين النوب) هي انفراغات ثنائية الجانب متزامنة (GSW – PS – PS&W : ≥ 3Hz) تزداد بالنوم البطيء [5]، على أرضية طبيعية ، وأحياناً نظم دلتا قفوي متردد [10] وقد أثبتت الدراسات دور كل من المهاد والقشر الدماغي في هذه الانفراغات [10]

قد يشير النظم القاعدي غير الطبيعي و البطاءة الموضعة لفعالية صرعية غير نوعية مما يوجه إلى صرع جزئي أو معمم [6] كذلك تعد الانفراغات الموضعة غير المنتظمة اضطرابات ليست غير شائعة في IGE[10] علماً أنه يوجد بعض المظاهر الخاصة ببعض متلازمات الـ IGE على الـ EEG لكنها ليست نوعية [11] كما ذكر اعلاه عند تعدادها.

على الرغم أن EEG هو الواسم البيولوجي الوحيد للـ IGE و يساعد في التمييز بين تحت المتلازمات [9] فإن حساسيته تتراوح في الصرع بشكل عام بين 25-56% ونوعيته 78-98% [6]

من المقبول عموماً أن يوضع التشخيص و العلاج بناءً على السريريات والـEEG ، لكن الانتظار للحصول على تبدلات تخطيطية نوعية قد يكون مضيعة للوقت و زيادة بالرفاهية التي يحلم بها الطبيب الممارس في حين عليه أن يبدأ بالعلاج فوراً.

تكمن أهمية هذا البحث أنه لم يشمل EEG عند مرضى الصرع البدئي المعمم IGE المشخصين حديثاً فحسب، إنما شمل أيضاً المرضى المشخصين سابقاً و الموضوعين على العلاج لذلك فهو يعكس الممارسة اليومية لطبيب العصبية مع مرضى الصرع. بالإضافة لعدم توفر دراسات محلية مشابهة رغم شيوع المرض

الهدف من الدراسة:

معرفة نسبة انتشار التبدلات التخطيطية على تخطيط الدماغ الروتيني و التحقق من أهمية EEG عند مرضى الصرع البدئي المعمم .

مجموعة الدراسة:

جميع مرضى الصرع البدئي المعمم IGE المقبولين والمراجعين للشعبة و العيادة العصبية في مشفى الأسد الجامعي والمواساة الجامعي.

زمن الدراسة:

تمت دراسة جميع المرضى, حسب معايير الإشتمال و الإستبعاد, بين 1\1\2013 و حتى 1\1\2014

معايير الاستبعاد :

1. رفض إجراء EEG من قبل المريض
2. الشك بوجود صرع جزئي
3. وجود دليل على آفة بؤرية (سريرياً أو شعاعياً أو تخطيطياً)

طرق الدراسة:

إجراء تخطيط دماغ روتيني لجميع المرضى المقبولون بالدراسة مع اعتبار التخطيط إيجابياً في حال تواجد ذرى وموجات معممة GSW أو عدة ذرى PS أو عدة ذرى وموجات PS&W على أرضية طبيعية، و سلبياً إذا كان طبيعياً، و يستثنى من الدراسة في حال اقتصار الموجودات على وجود فعالية بؤرية صرفة, مع أخذ معلومات عامة عن المريض لمعرفة المتلازمة السريرية لديه (صرع الغياب الطفلي - صرع الغياب الشبابي - الصرع الرمعي العضلي الشبابي - المقوي الرمعي المعمم - الصرع البدئي المعمم عند البالغين) و منذ متى يعاني من المرض و ما هو العلاج الموضوع عليه إن وجد.

الفرضية البحثية :

تفترض الدراسة أن نسبة انتشار التبدلات التخطيطية على تخطيط الدماغ الروتيني عند مرضى الصرع البدئي المعمم غير هامة لوحدها إحصائياً لأخذ قرار التشخيص و العلاج بناءً عليها

السؤال البحثي :

ما هي نسبة الانتشار للتبدلات التخطيطية على تخطيط الدماغ الروتيني عند مرضى الصرع البدئي المعمم و هل يمكن أخذ قرار التشخيص والعلاج بناءً عليها ؟

النتائج المتوقعة :

تتوقع الدراسة عدم أهمية التبدلات التخطيطية على تخطيط الدماغ الروتيني لوحدها عند مرضى الصرع البدئي المعمم في أخذ قرار العلاج الدوائي اللاحق

الدراسة الإحصائية :

تم إنشاء Survival curves مع بيانات حول EEG المتسلسة اعتماداً على عدد المتغيرات النموذجية فيها typical abnormalities. للتحليل الإحصائي استخدم اختبار χ^2 و Fisher's . مقارنة المنحنيات كانت باستخدام اختبار Mantel–Haenszel. تم تعريف مستوى الدلالة الإحصائية statistical significance بـ p value <0.05

أخلاقيات البحث:

في هذه الدراسة لم يجرَ أي تداخل علاجي على المرضى. وأخبر المريض عن أهمية الدراسة وسلامتها وتم أخذ الموافقة الكتابية.

التكاليف :

لا توجد تكاليف إضافية لأن EEG الروتيني يجرى لكل مرضى IGE

منهجية العمل:

لقد تم اشتمال جميع المرضى المعانين من نوبات معممة تتماشى مع الصرع البدئي المعمم IGE المشاهدين في العيادات الخارجية والشعبة العصبية لمشفيي الأسد والمواساة الجامعيين لمدة عام واحد. تم أخذ القصة المرضية من قبل طبيب العيادة أو الشعبة باستجواب المريض وأحد مرافقيه لوصف النوبة بشكل دقيق. تم استبعاد المرضى في حال الشك بنوبات جزئية.

تم استجواب جميع المرضى والمرافقين عن وجود الصرع في العائلة. اعتبرت القصة العائلية إيجابية في حال وجود على الأقل أحد أقارب الدرجة الأولى أو الثانية بقصة نوبات معممة.

اعتمدت توصيات الرابطة الدولية لمكافحة الصرع ILAE 1989 لتصنيف متلازمات IGE. بناءً على ذلك قسم المرضى إلى:

- الصرع الرمعي العضلي الشبابي **JME**
- صرع الغياب absence epilepsy **AE** (يتضمن كل من صرع الغياب الطفلي CAE & صرع الغياب اليفعاني JAE)
- صرع مقوي رمعي معمم عند الاستيقاظ generalized tonic–clonic seizures on awakening **GTCSAs**
- صرع مقوي رمعي معمم generalized tonic–clonic seizures only **TCSs**
- الصرع البدئي المعمم عند البالغين Adult Onset Idiopathic Generalized Epilepsy **AIGE**

تم اعتبار المرضى من مجموعة TCS عندما تحدث نوبات GTCSs في أي وقت من اليوم دون علاقة واضحة مع الاستيقاظ أو فترة الراحة.

دخل الدراسة 170 مريض, 78 منهم لديهم JME , و 34 لديهم AE , و 11 -GTCS A , و 27 TCS , و 20 AIGE .

صنف EEG إلى **نموذجي** (انفراغات S&W و PS&W معممة متزامنة على أرضية طبيعية) **غير نموذجي** (علامات توضع أو عدم تناظر) و **طبيعي**.

تمت دراسة 473 EEG كمجموع كلي. وامتلك 160 مريض منهم تصوير رنين مغناطيسي MRI بالتوزيع التالي حسب شكل النوب (71 JME , و 31 AE , و 10 , GTCS-A و 26 TCS , و 22 AIGE). جميع المرضى كان لديهم MRI طبيعي حسب قراءة استشاري الأشعة.

في كل EEG تم تسجيل 20 – 30 دقيقة , مع استخدام التحريض الضوئي و فرط التهوية. اعتمد النظام العالمي 10-20 لوضع الالكترودات, 16 أو 32 قناة. جميع التخاطيط كانت بين نوبية, بعضها مع حرمان من النوم.

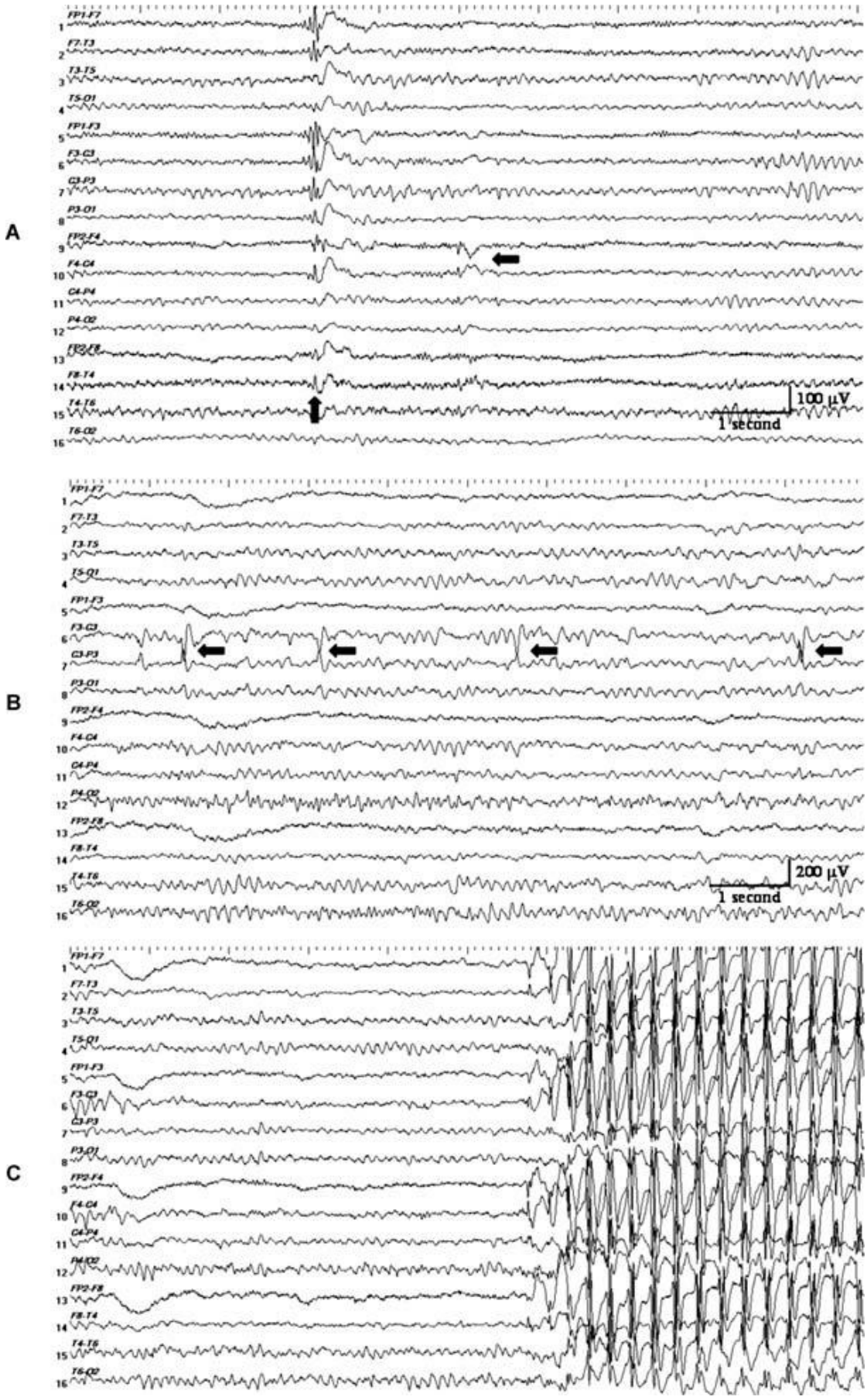
أجري التخطيط الأول لدينا بفاصل 0-40 سنة بعد النوبة الأولى. قسمت التسجيلات إلى 3 مجموعات حسب عدد السنوات بعد أول نوبة إلى تاريخ أول تخطيط لدينا (0-5 سنوات, 6-10 سنوات , و 11 سنة فما فوق). تمت المقارنة بين هذه المجموعات لتقييم احتمالية وجود مميزات خاصة على التخطيط (نوع و تواتر الانفراغات الصرعية بين النوبية IED).

تم تصنيف التخاطيط إلى 3 مجموعات:

1. مع مظاهر نموذجية معممة: تتضمن هذه المجموعة أيضاً التخاطيط مع نمط ذرى وموجات معممة GSW متزامنة بشكل منتظم أوغير منتظم irregular or regular synchronous GSW pattern سواء اشتدت بالتحريض الضوئي أو فرط التهوية أم لا.

2. مع مظاهر غير نموذجية معممة (صورة 1): مثل تخاطيط مع ذرى و موجات S&W واضحة شكلياً مع علامات توضع أو عدم تناظر asymmetries (خاصة بالتواتر والسعة). تم اعتبار المرضى الذين لديهم موجودات نموذجية وغير نموذجية في نفس التخطيط على أنهم ضمن المجموعة غير النموذجية.

3. طبيعي: دون موجودات مرضية مؤكدة


A
FP1-F7
F7-T3
T3-T5
T5-O1
FP1-F3
F3-C3
C3-P3
P3-O1
FP2-F4
F4-C4
C4-P4
P4-O2
FP2-F8
F8-T4
T4-T6
T6-O2
100 µV
1 second
B
FP1-F7
F7-T3
T3-T5
T5-O1
FP1-F3
F3-C3
C3-P3
P3-O1
FP2-F4
F4-C4
C4-P4
P4-O2
FP2-F8
F8-T4
T4-T6
T6-O2
200 µV
1 second
C
FP1-F7
F7-T3
T3-T5
T5-O1
FP1-F3
F3-C3
C3-P3
P3-O1
FP2-F4
F4-C4
C4-P4
P4-O2
FP2-F8
F8-T4
T4-T6
T6-O2

الصورة 1: أمثلة على الموجودات غير النموذجية عند مرضى IGE: الشكل A يظهر انفراغات PS&W غير متناظرة (السهم العمودي) متبوعة بانفراغ S&W موضعة في المنطقة الجبهية اليمنى (السهم الأفقي) في مونتاج طولاني ثنائي القطب longitudinal bipolar montage. يؤكد المونتاج المرجعي Referential montages عدم التناظر. هذا المريض لديه GTCS منذ عمر 18. بعدها بسنتين ظهرت عنده نوبات غياب. الشكلين B, C: مونتاج طولاني ثنائي القطب لطفلة بعمر 9 سنوات مع نوب غياب نموذجية. هذا التسجيل يظهر أشواك مركزية جبهية يسرى (الأسهم الأفقية على B) , وبعد حوالي 50 ثانية انفراغ S&W نمزذجي منتظم معمم (C).

نتائج الدراسة:

اشتملت الدراسة 170 مريض (96 نساء) بتشخيص سريري للصرع البدئي المعمم IGE. متوسط العمر عند تقييمنا 31.3 عام (المدى العمري 9-75 عام).

كان 32 مريض منهم (19%) يعالجون بـ valproate VPA , و 5 مرضى (3%) بـ lamotrigine LTG عند إجراء أول تخطيط, 119 (70%) بـ أدوية مضادة للصرع AEDs أخرى, و14 (8%) بدون أي AEDs.

لم يعاني 136 مريض (80%) من أي نوبة في السنة الفائتة.

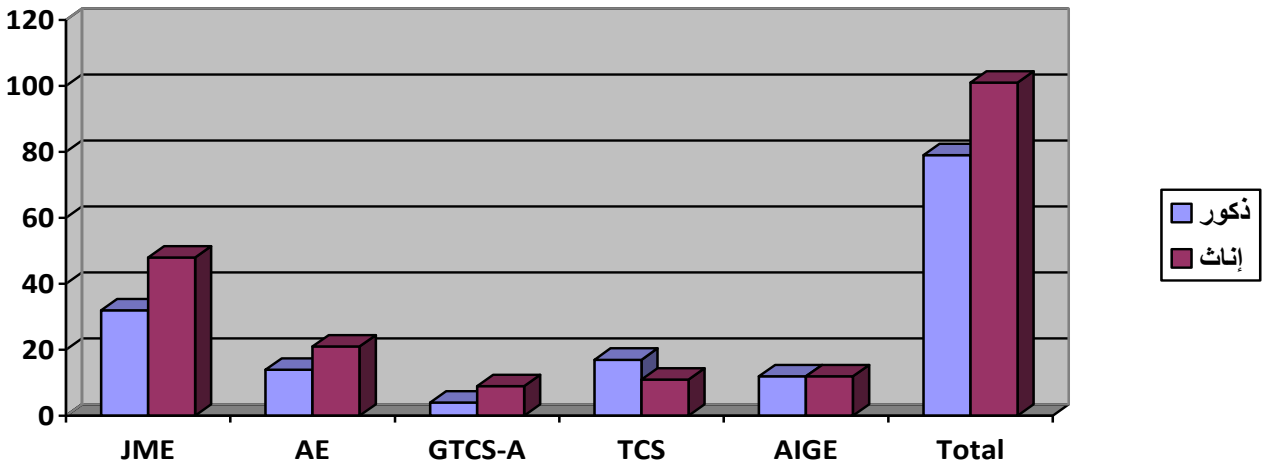
في النهاية تمت دراسة 473 EEG. الموجودات في الجدول التالي:

التوزع العددي لأنماط المرضى المشمولين بالدراسة

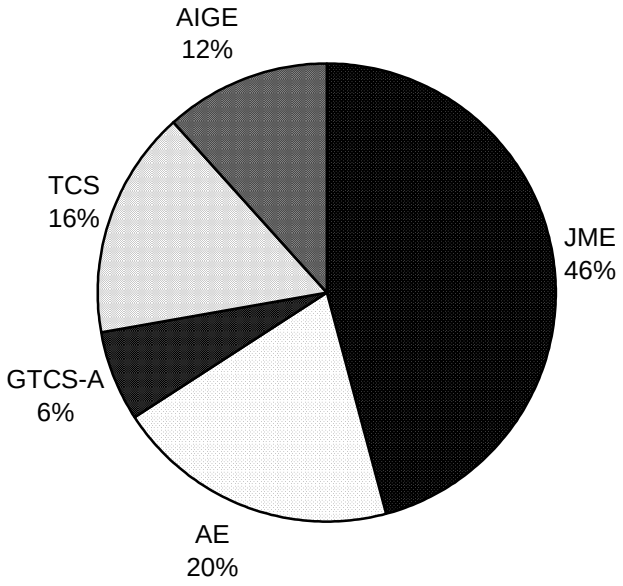
	العدد	ذكور	إناث	القصة العائلية	العمر (سنوات, مدى)	عمر البدء (سنوات, مدى)
JME	78	31	47	(%66) 52	30 ± 9.5 (16–61)	12.1 ± 3.4 (2–20)
AE	34	14	20	(%65) 22	25 ± 11 (9–61)	8.6 ± 4.9 (1–20)
GTCS-A	11	3	8	(%64) 7	27.7 ± 13 (12–53)	11.7 ± 4 (5–19)
TCS	27	16	11	(%70) 19	30.1 ± 11.3 (14–62)	10.7 ± 5.3 (1–18)
AIGE	20	10	10	(%60) 12	43.8 ± 14.2 (23–75)	32.1 ± 12.4 (21–65)
المجموع	170	74	96	(%66) 113	32.1 ± 13.3 (9–75)	14.1 ± 10.1 (1–65)

تم التعبير عن العمر هنا بمتوسط عدد السنوات ± الانحراف المعياري (المدى)

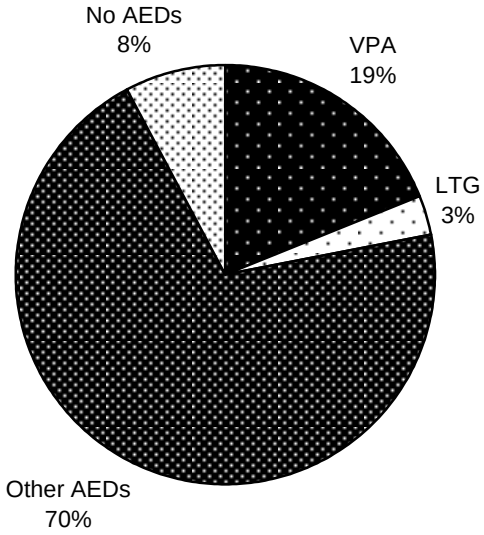
توزيع الذكور و الإناث



توزيع المرضى حسب التشخيص



العلاج الدوائي عند دخول الدراسة

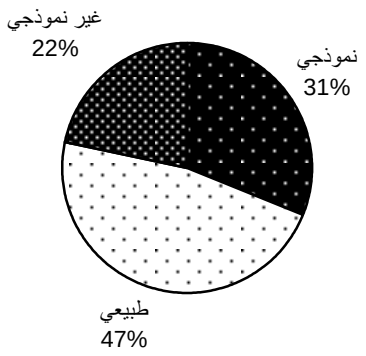


نتائج التخاطيط EEG الأول واللاحقة حسب التصنيف السريري

	نموذجي		غير نموذجي		طبيعي		المجموع	
	الأول	التالي	الأول	التالي	الأول	التالي	الأول	التالي
JME	28 (%36)	17 (%15)	15 (%19)	33 (%30)	35 (%45)	61 (%55)	78	111
AE	18 (%53)	8 (%27)	9 (%26)	12 (%40)	7 (%21)	10 (%33)	34	30
GTCS-A	3 (%27)	2 (%15)	2 (%19)	5 (%26)	6 (%54)	12 (%63)	11	19
TCS	3 (%11)	4 (%5)	9 (%33)	24 (%31)	15 (%56)	50 (%64)	27	78
AIGE	1 (%5)	2 (%3)	2 (%10)	12 (%18)	17 (%85)	51 (%79)	20	65
المجموع	53 (%31)	33 (%11)	37 (%22)	86 (%28)	80 (%47)	184 (%61)	170	303

التخطيط الأول:

من بين 170 تخطيط أول, 80 (47%) كان طبيعي, 90 (53%) غير طبيعي, لكن فقط 53 (31%) أبدوا تغيرات نموذجية.



التخطيط الأول حسب المجموعات:

مجموعة بين 0-5 سنوات بعد أول نوبة

22 (29%) أبدوا تغيرات نموذجية

14 (18%) أبدوا تغيرات غير نموذجية

41 (53%) كانوا طبيعيين

مجموعة من 6-10 سنوات بعد أول نوبة

13 (37%) أبدوا تغيرات نموذجية

8 (23%) أبدوا تغيرات غير نموذجية

14 (40%) طبيعيين

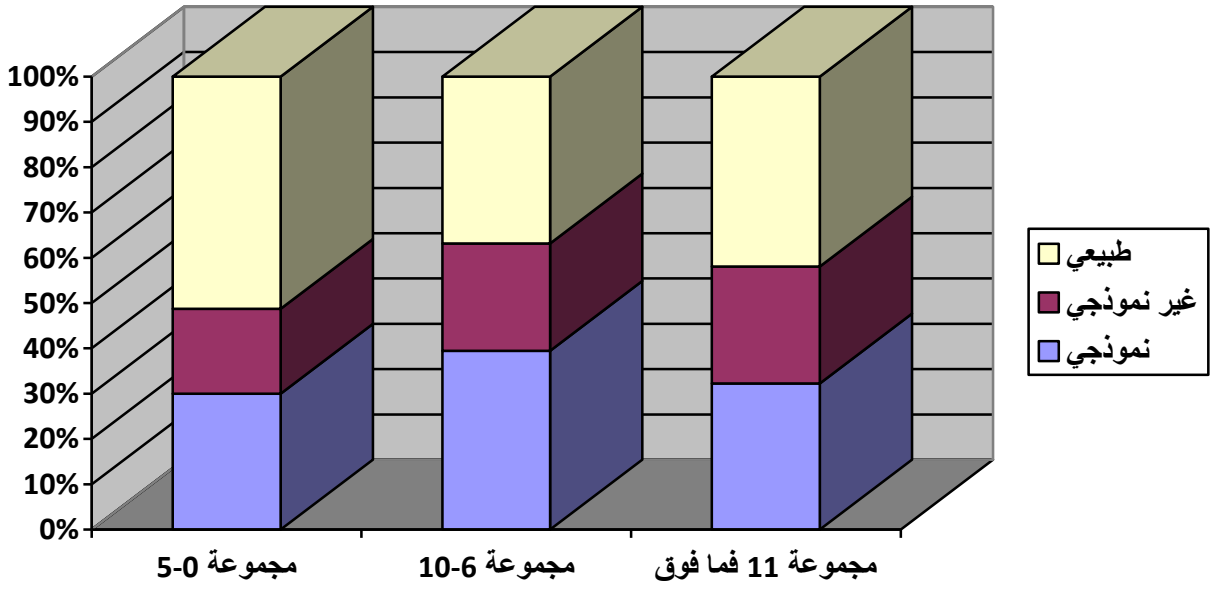
مجموعة من 11 سنة فما فوق

18 (31%) أبدوا تغيرات نموذجية

15 (26%) أبدوا تغيرات غير نموذجية

25 (43%) طبيعيين

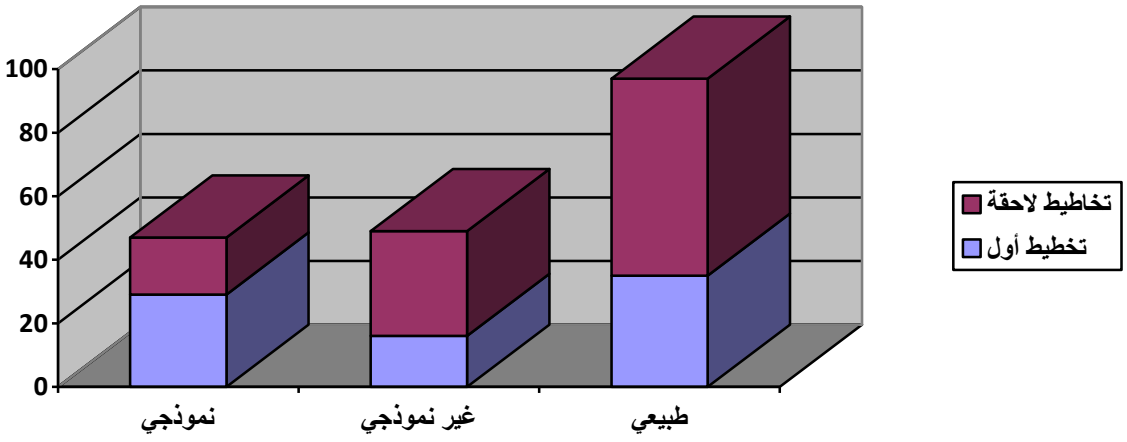
لم يلاحظ فرق في نسب التغيرات النموذجية بين هذه المجموعات الثلاث.



التخطيط الأول حسب توزيع المرضى

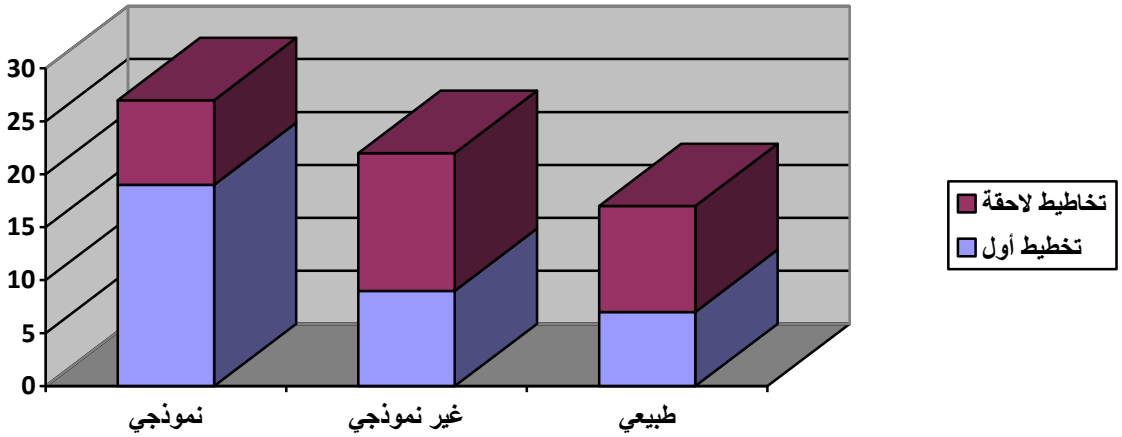
الصرع الرمعي العضلي اليفعاني JME (العدد = 78)

القصة العائلية كانت موجودة عند 52 (67%) مريض. متوسط العمر عند التقييم 30 سنة, ومتوسط عمر البدء 12.1 سنة. أول تخطيط كان طبيعياً عند 35 (45%) منهم, 15 (19%) أبدوا تغيرات غير نموذجية, و 28 (36%) أبدوا تغيرات نموذجية. أول تخطيط أجري بعد (متوسط) 9.9 ± 8.8 (0-39) سنوات من أول نوبة, و متوسط مدة الصرع كانت 14.1 ± 10 (0-47) سنة.



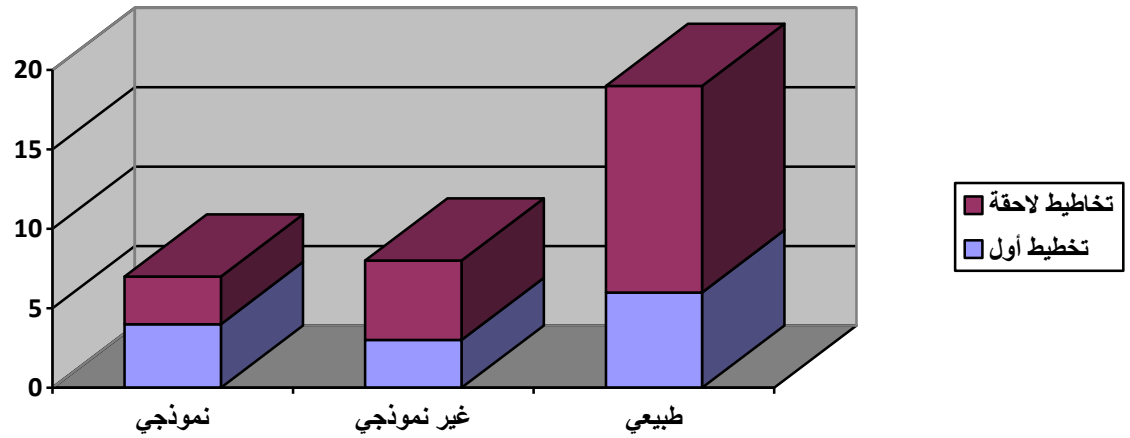
صرع الغياب AE (العدد = 34)

القصة العائلية كانت موجودة عند 22 (65%) مريض. متوسط العمر عند التقييم 25 سنة, ومتوسط عمر البدء 8.6 سنوات. أول تخطيط كان طبيعياً عند 7 (21%) منهم, 9 (26%) أبدوا تغيرات غير نموذجية, و 18 (53%) أبدوا تغيرات نموذجية. أول تخطيط أجري بعد (متوسط) 9.1 ± 9.1 (0-34) سنوات من أول نوبة, و متوسط مدة الصرع كانت 14.8 ± 11.6 (0-43) سنة.



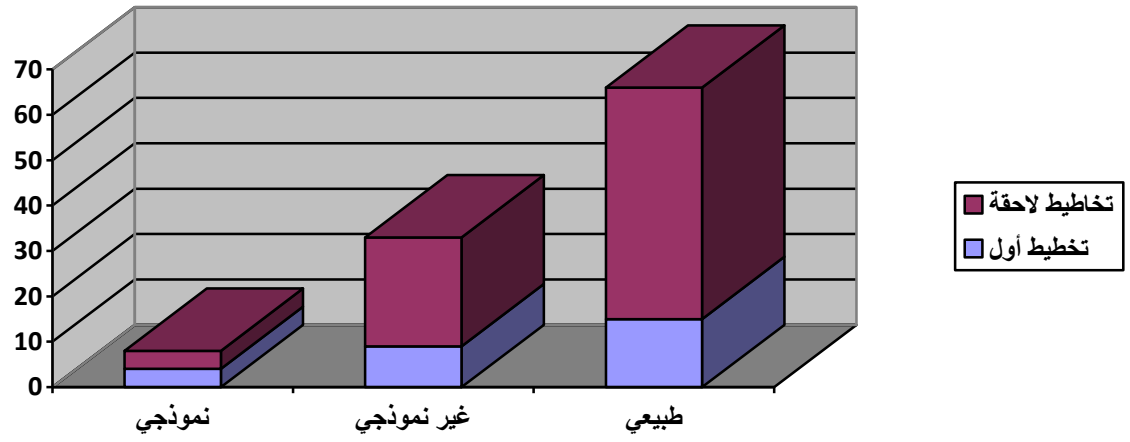
الصرع المقوي الرمعي المعمم عند الاستيقاظ GTCS-A (العدد = 11)

القصة العائلية كانت موجودة عند 7 (64%) مريض. متوسط العمر عند التقييم 27.7 سنة, ومتوسط عمر البدء 11.7 سنة. أول تخطيط كان طبيعياً عند 6 (54%) منهم, 2 (19%) أبدوا تغيرات غير نموذجية, و 3 (27%) أبدوا تغيرات نموذجية. أول تخطيط أجري بعد (متوسط) 8.3 ± 11.4 (0-33) سنوات من أول نوبة, و متوسط مدة الصرع كانت 9.7 ± 11 (0-43) سنة.



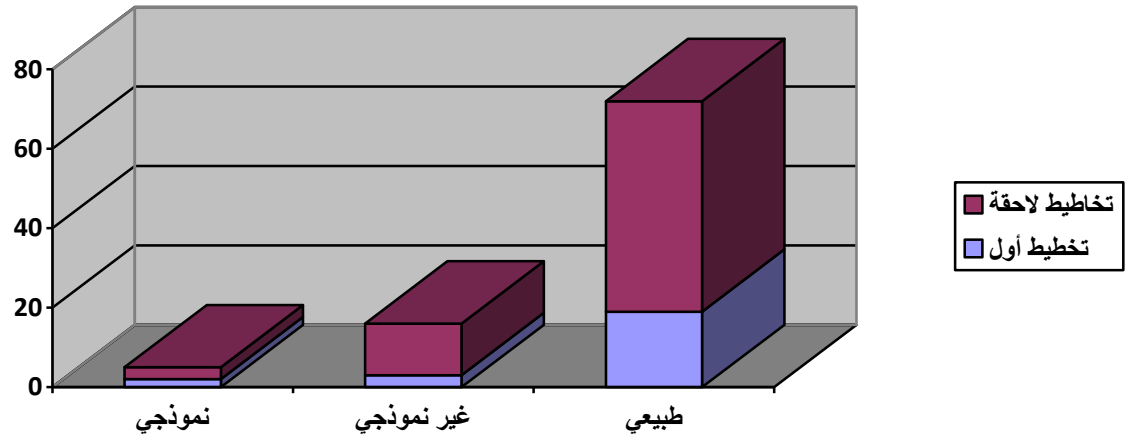
الصرع المقوي الرمعي TCS (العدد = 27)

القصة العائلية كانت موجودة عند 19 (70%) مريض. متوسط العمر عند التقييم 30.1 سنة, ومتوسط عمر البدء 10.7 سنة. أول تخطيط كان طبيعياً عند 15 (56%) منهم, 9 (33%) أبدوا تغيرات غير نموذجية, و 3 (11%) أبدوا تغيرات نموذجية. أول تخطيط أجري بعد (متوسط) 11.3 ± 11.1 (0-44) سنوات من أول نوبة, و متوسط مدة الصرع كانت 15.7 ± 11.8 (0-50) سنة.



الصرع البدئي المعمم عند البالغين AIGE (العدد = 20)

القصة العائلية كانت موجودة عند 12 (60%) مريض. متوسط العمر عند التقييم 43.8 سنة, ومتوسط عمر البدء 32.1 سنة. أول تخطيط كان طبيعياً عند 17 (85%) منهم, 2 (10%) أبدوا تغيرات غير نموذجية, و 1 (5%) أبدوا تغيرات نموذجية. أول تخطيط أجري بعد (متوسط) 4.3 ± 5.7 (0-24) سنوات من أول نوبة, و متوسط مدة الصرع كانت 6.3 ± 7.7 (0-33) سنة.



خلاصة تحليل التخطيط الأول

أبدى صرع الغياب AE نسبة تخاطيط أولية نموذجية أعلى مقارنة بالمجموعات الأخرى ($p = 0.003$).

و على العكس فإن الصرع المقوي الرمعي TCS والصرع البدئي المعمم عند البالغين AIGE أبدوا عدد فحوصات أولية طبيعية و غير نموذجية أعلى من باقي المجموعات ($p=0.028$ و $p = 0.007$, على التوالي)

التخاطيط المتتالية:

أجري كمتوسط 2.4 ± 2.1 (1-14) تخطيط لكل مريض. وكان التوزيع التوزيع حسب المجموعات:

JME, 2.4 ± 1.6 (1–9); AE, 1.8 ± 1.4 (1–7); GTCS-A, 2.6 ± 1.9 (1–7); TCS, 3.8 ± 3 (1–14); and AIGE, 3.8 ± 2.7 (1–13).

كان لدى 34 مريض من أصل 170 (20%) EEG طبيعي باستمرار. توزيع هؤلاء المرضى حسب المجموعات:

14 (18%) من 78 مريض في مجموعة JME

1 (3%) من 34 مريض في مجموعة AE

4 (23%) من 11 مريض في مجموعة GTCS-A

7 (25%) من 27 مريض في مجموعة TCS

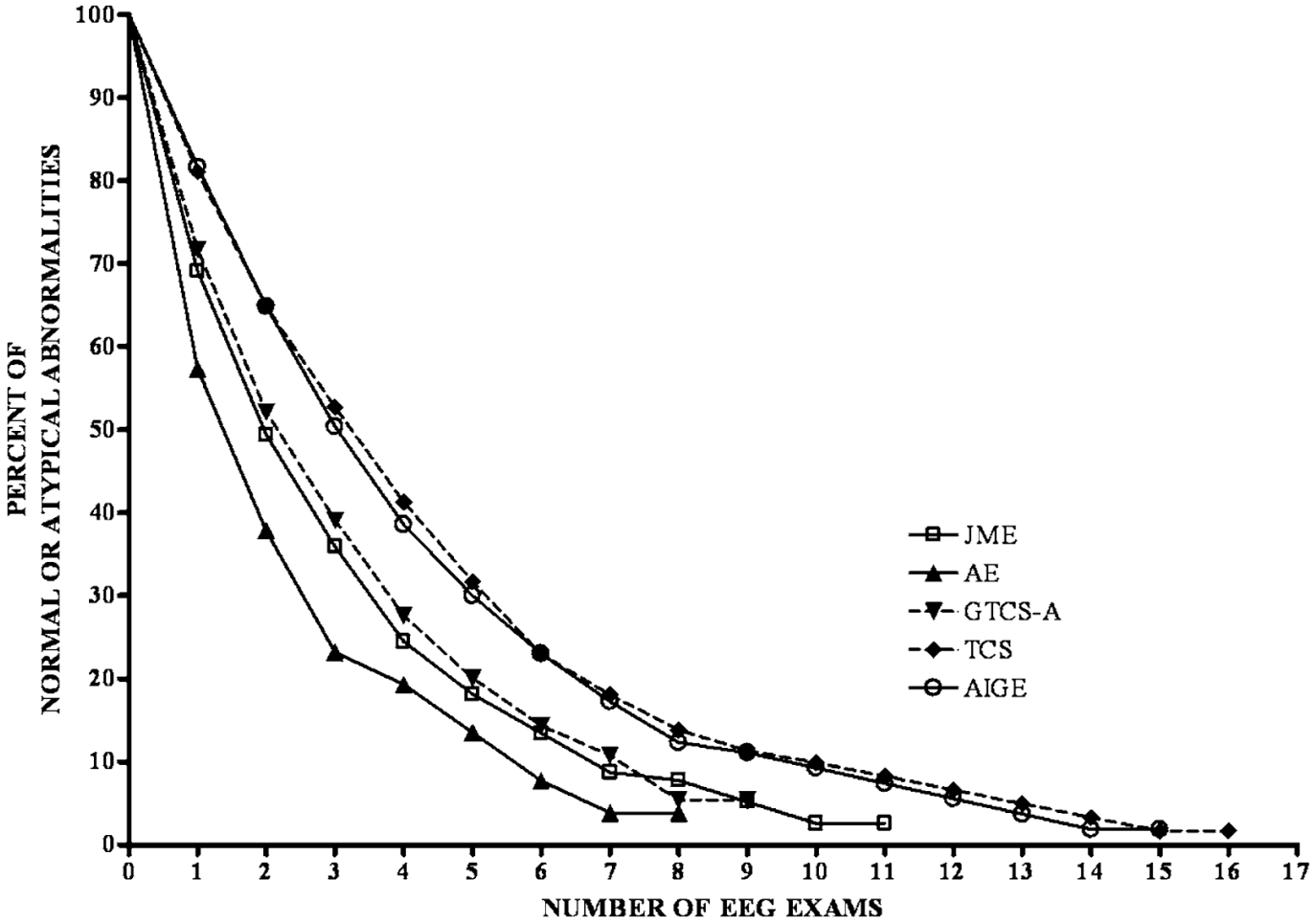
11 (54%) من 20 مريض في مجموعة AIGE.

أظهرت المقارنة بين المجموعات أن صرع الغياب AE يملك أقل نسبة EEG طبيعي باستمرار ($p = 0.0025$), والصرع البدئي المعمم عند البالغين AIGE يملك أعلى نسبة EEG طبيعي باستمرار ($p < 0.001$).

تحليل التخاطيط التالية أظهر أن مرضى صرع الغياب AE يحتاجون عدد تخاطيط أقل لتسجيل تغير نموذجي ($p < 0.001$).

وعلى العكس من ذلك فقد أظهرت التخاطيط المتتالية لدى مرضى الصرع المقوي الرمعي TCS والصرع البدئي المعمم عند البالغين AIGE عدداً أكبر من التغيرات غير النموذجية.

بينما أبدى الصرع الرمعي العضلي اليفعاني JME والصرع المقوي الرمعي المعمم عند الاستيقاظ GTCS-A نمطاً وسطاً بين الحالتين.



يظهر مخطط Kaplan–Meier survival plots التخاطيط المتتالية عند مرضى IGE. أبدت التخاطيط الأولية عند مرضى مجموعة AE احتمالية أقل أن تكون طبيعية أو بوجود متغيرات غير نموذجية. وعلى العكس, في مجموعتي TCS و AIGE, احتاج المرضى عدد تخاطيط أكبر لتسجيل تغيرات نموذجية. أبدى كل من JME و GTCS-A نمطاً وسطاً مقارنةً بالمجموعات الأخرى ($p < 0.001$)

المناقشة:

يجب أن يؤسس تشخيص الصرع اعتماداً على القصة السريرية بشكل رئيسي. لكن قد يقدم EEG دلائل داعمة قوية للتشخيص. قد نجد لدى أكثر من 40% من مرضى الصرع EEG بين نوبي طبيعي [12]. تزداد احتمالية تسجيل فعالية صرعية نموذجية بين نوبية عند إجراء EEG المتعدد وعند اعتماد الإجراءات المحرضة كالحرمان من النوم [13], بالإضافة لذلك, فقد أظهرت بعض الدراسات السابقة أن تغيرات EEG تظهر بشكل أكبر خلال أول 24 ساعة بعد النوبة [14].

أجري EEG لجميع المرضى المشمولين في هذه الدراسة (170) بعد وضع تشخيص الصرع (سريرياً على الأقل). كان جميعهم موضوعين على العلاج المضاد للاختلاج AEDs, باستثناء 13 منهم كانوا بدون علاج عند بدء الدراسة.

كان 119 مريضاً (70%) عند إجراء أول تخطيط يتناولون دواءً غير أدوية خط أول في علاج IGE (*VPA* أو *LTG*) حسب توصيات الرابطة الدولية لمكافحة الصرع. لذا يمكن القول أن نسبة التغيرات التخطيطية المنخفضة في التخطيط الأول ليست مرتبطة بكون المرضى يتلقون العلاج المناسب أم لا.

ظهرت التغيرات التخطيطية النموذجية في الدراسة لدى 53 تخطيط أول (31%) من أصل 170 تخطيطاً علماً أن 78% من المرضى كانوا غير معالجين جيداً أو غير معالجين إطلاقاً.

نظرياً, يمكن أن نحصل على تخطيط أول بمتغيرات نموذجية عند 54-81% من مرضى الصرع الرمعي العضلي اليفعاني JME, و حوالي 90% من مرضى صرع الغياب AE غير المعالجين [15].

أجري أول تخطيط لدينا بعد أول نوبة, وسطياً, بفاصل 4.7 سنة (AIGE) إلى 11.3 سنة (TCS).

يميل تخطيط الدماغ الكهربائي EEG بعد سنوات من المرض ليكون طبيعياً أو يبدي تبدلات غير نموذجية [15]. في هذه الحالات قد يكون التشخيص صعباً, وهنا يجب إعارة الانتباه أكثر للقصة السريرية. على الرغم من ذلك, لم تلاحظ فروقات هامة إحصائياً بين المجموعات في هذه الدراسة عندما تم تقسيم EEG حسب المدة الزمنية بين أول تخطيط و أول نوبة (على نقيض ما تظهره الدراسات العالمية).

لوحظ لدى 28 من أصل 78 مريض في مجموعة JME (36%) انفراغات معممة نموذجية في أول تخطيط. بينما كانت نسبة كبيرة من التخاطيط طبيعية 35 (45%) من 70, أو بتغيرات غير نموذجية 15 (19%) من 70.

تشير الدراسات العالمية لاحتمالية ظهور الموجودات الموضّعة Focal findings عند 20% من التخاطيط الأولية لمرضى JME [16] (مما يتماشى مع نتائج دراستنا). لكن الانفراغات المعممة (النموذجية) ستظهر عند 84% منهم بإجراء 3 تخاطيط. وترتفع هذه النسبة إلى 96% بإجراء 4-8 تخاطيط [16]. لهذه الدراسة آثار هامة في علاج JME, لأنها تظهر أنه من الصعب اختيار الأدوية المضادة للصرع AED المناسبة اعتماداً على الموجودات التخطيطية عند مريض الصرع البدئي المعمم IGE.

كما تثير النسبة المنخفضة (31%) للموجودات النموذجية على EEG الانتباه إلى أهمية القصة السريرية, وخاصة عند المرضى غير المضبوطين. قد تؤثر العلاج غير المناسب والنوبات غير المضبوطة سلباً جسدياً ونفسياً على المريض.

نقيضاً لذلك, تملك مجموعة صرع الغياب AE أقل نسبة من التخاطيط الأولية الطبيعية (21%). يمكن دراسة الغياب بسهولة باستخدام EEG, لأن المرضى غير المعالجين جيداً يبدون تغيرات نموذجية على التخطيط. ويمكن لـ EEG تأكيد التشخيص بنسبة تقارب 90% من المرضى غير المعالجين, وخاصة أثناء فرط التهوية [15].

تم تقسيم مرضى النوبات المقوية الرمعية المعممة GTCS في هذه الدراسة حسب علاقة النوبة بدورة النوم والاستيقاظ. كان أول تخطيط نموذجياً في 27% من مرضى الصرع المقوي الرمعي المعمم عند الاستيقاظ GTCS-A, و 11% عند مرضى الصرع المقوي الرمعي المعمم TCS. مما يوحي أن المرضى الذين يعانون من GTCS خلال النوم لديهم نسبة EEG طبيعي أعلى.

يجب التفكير بالصرع البؤري عند أي بالغ يطور نوباً صرعية جديدة. لكن على ما يبدو أن عدد مرضى AIGE في ازدياد [17]. تم تقسيم هذه المتلازمة كما في الصرع البدئي المعمم IGE إلى تحت مجموعات حسب نوع النوبات المسيطرة. إنما تميل GTCS للسيطرة أكثر من الغياب أو النفضات الرمعية العضلية. العلامات المميزة هي السير السليم وسهولة الضبط بالأدوية وكون معظم التخاطيط طبيعية, كما هو ملاحظ في هذه الدراسة (54%).

أظهرت التخاطيط المتتالية نتائج مختلفة بين المجموعات. فقد ظهرت التغيرات النموذجية بشكل أبكر في مجموعة AE, على عكس TCS و AIG, التي تطلب عدد تخاطيط أكبر لتسجيل التغيرات.

إن الفيزيولوجيا المرضية للصرع البدئي المعمم IGE لازلت قيد الدراسة. تظهر الدراسات الحديثة إمكانية تورط بؤرة قشرية ببداية الانفراغ, وتفاعلات متبادلة بين هذه البؤرة والمهاد thalamus [18]. قد تكون علامات التوضع الظاهرة على EEG دلالة على تورط بؤرة قشرية. تقنيات MRI الحديثة تدعم هذه النظرية من خلال إظهار بعض التغيرات البنيوية في مناطق قشرية عند مرضى IGE [19]. قد يتطلب هذا تعريفاً جديداً لهذه المجموعة من IGE. تبقى العلاقة بين هذا النوع من التوضع وفشل العلاج غير واضحة حتى الآن. إلا أن بعض الدراسات أشارت إلى نسبة أعلى من التعنيد على العلاج عند المرضى بتغيرات موضعة على EEG [19].

تؤكد هذه الموجودات أن اختيار الأدوية المضادة للصرع AED لعلاج متلازمات الصرع البدئي المعمم IGE يجب أن يبنى على القصة السريرية. إن انتظار ظهور تغيرات تخطيطية نموذجية قد يؤخر العلاج المناسب لمرضى IGE.

إذا تم استخدام EEG للإجابة على أسئلة غير مناسبة فإن أخطاءً تشخصيةً ستحصل مما يؤثر على أهمية المعلومات المستقاة من التخطيط والتي قد تكون مهمة في تدبير مريض مع اضطراب اختلاجي. من الضروري معرفة أن EEG الطبيعي لا ينفي الصرع, حيث أن حوالي 10% من مرضى الصرع لا يظهرون انفراغات صرعية إطلاقاً. بالإضافة إلى أن EEG غير الطبيعي الذي يبدي انفراغات صرعية بين نوبية IED لا يعتمد عليه لوحده للقول أن الشخص لديه اضطراب اختلاجي, حيث تظهر IED عند نسبة قليلة من الأفراد الطبيعيين الذين لا يطورون داءً صرعياً لاحقاً , كما قد تظهر IED في بعض الاضطرابات العصبية الأخرى غير الصرعية [6]. إذاً ... **بماذا يفيد EEG في الصرع؟**

يفيد EEG في الصرع بمايلي:

- <u>تشخيص الصرع:</u>
  - التشخيص التفريقي عن الحوادث العصبية الانتيابية paroxysmal neurological events
  - التفريق بين الاضطراب الاختلاجي الموضع والمعمم
  - تحديد نوع المتلازمة
  - تسجيل الحساسية الضوئية
- <u>تدبير الصرع:</u>
  - تقييم خطورة النكس بعد نوبة غير مبررة
  - اختيار العلاج الأنسب
  - تقييم احتمالية النكس بعد سحب الدواء
  - تحديد الآفة المولدة للصرع عند المرضى المرشحين للعلاج الجراحي
  - التحقيق في التدهور المعرفي Investigation of cognitive decline
  - كشف الحالة غير الاختلاجية Non-convulsive status
  - مراقبة الحالة الاختلاجية convulsive status

رموز واختصارات (مرتبة أبجدياً)

AE: Absence Epilepsy

AEDs: Antiepileptic Drugs

AIGE: Adult Onset Idiopathic Generalized Epilepsy

CAE: Childhood Absence Epilepsy

EEG: Electroencephalogram

EMA: Eyelid Myoclonia with Absences

GSW: Generalized Spike and Wave

GTCS: Generalised Tonic-Clonic Seizures

GTCSAs: Generalized Tonic–Clonic Seizures on Awakening

IED: Interictal Epileptiform Discharge

IGE: Idiopathic Generalized Epilepsy

ILAE: International League Against Epilepsy

JAE: Juvenile Absence Epilepsy

JME: Juvenile Myoclonic Epilepsy

LTG: Lamotrigine

MAE: Myoclonic Absence Epilepsy

MS: Myoclonic Seizures

PMA: Perioral Myoclonia with Absences

PS: Polyspike

PS&W: Polyspike and Wave

S&W: Spike and Wave

TA: Typical Absences

TCSs: Generalized Tonic–Clonic Seizures only

VPA: Valproate

References:

1	LANCMAN ME, ASCONAPE JJ, GOLIMSTOK A. Circling seizures in a case of juvenile myoclonic epilepsy. Epilepsia 1994; 35:317318
2	LEUTMEZER F, LURGER S, BAUMGARTNER C. Focal features in patients with idiopathic generalized epilepsy. Epilepsy Res 2002; 50:293300
3	BERKOVIC SF, ANDERMANN F, ANDERMANN E et al. Concepts of absence epilepsies: discrete syndromes or biological continuum? Neurology 1987; 37:9931000
4	ANDERMANN F, BERKOVIC SF. Idiopathic generalized epilepsy with generalised and other seizures in adolescence. Epilepsia 2001; 42:317320
5	Koutroumanidis MK, et al. Idiopathic generalized epilepsies. Expert Rev Neurother. 2005 Nov;5(6):753-67.
6	Smith MG, et al; **EEG IN THE DIAGNOSIS, CLASSIFICATION, AND MANAGEMENT OF PATIENTS WITH EPILEPSY.** J NeurolNeurosurg Psychiatry 2005;76(Suppl II):ii2–ii7.

7	Comprehensive Epilepsy Center website, EEG page; http://epilepsy.med.nyu.edu/diagnosis-treatment/eeg#sthash.0OhwTveH.pPIT9S1E.dpbs.
8	Continuum (Lifelong Learning in Neurology), American Academy of Neurology, Epilepsy 2004.
9	Yenjun SA, et al; **EEG in Adult-onset Idiopathic Generalized Epilepsy.**Epilepsia, 44(2):252-256, 2003
10	Seneviratne US, et al; **The electroencephalogram of idiopathic generalized epilepsy.** Epilepsia. 2012 Feb;53(2):234-48.
11	Yenjun S, Harvey AS, Marini C, et al. **EEG in adult-onset idiopathic generalized epilepsy.***Epilepsia*2003;44:252–256.
12	Binnie CD, Prior PF. Electroencephalography. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1994;57:1308–1319.
13	Murthy JM, Rao CM, Meena AK. Clinical observations of juvenile myoclonic epilepsy in 131 patients: a study in South India. Seizure 1998;7:43–47.
14	Gotman J, Marciani MG. Electroencephalographic spiking activity, drug levels, and seizure occurrence in epileptic patients. Ann Neurol 1985;17:597–603.

15	Panayiotopoulos CP. Idiopathic generalized epilepsies. In: Panayiotopoulos CP, ed. A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and Their Treatment. Oxfordshire: Bladon Medical Publishing, 2002:115–160.
16	Genton P, Gonzales Sanchez MS, Saltarelli A, et al. Misleading aspects of the standard electroencephalogram in juvenile myoclonic epilepsy: a retrospective study of 56 consecutive cases. Neurophysiol Clin 1995;25:283–290.
17	Panayiotopoulos CP, Koutroumanidis M, Giannakodimos S, et al. Idiopathic generalised epilepsy in adults manifested by phantom absences, generalised tonic-clonic seizures, and frequent absence status. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997;63:622–627.
18	Meeren HK, Pijn JP, Van Luijtelaar EL, et al. Cortical focus drives widespread corticothalamic networks during spontaneous absence seizures in rats. J Neurosci 2002;22:1480–1495.
19	Leutmezer F, Lurger S, Baumgartner C. Focal features in patients with idiopathic generalized epilepsy. Epilepsy Res 2002;50:293– 300.