الجمهورية العربية السورية
كلية الصيدلة
الجامعة السورية الخاصة

رؤية شاملة للصرع: الفيزيولوجيا المرضية، التشخيص، والتدبير العلاجي المتكامل

A comprehensive view of epilepsy: pathophysiology, diagnosis, and integrated treatment management

مشروع أعد لنيل درجة الإجازة في الصيدلة والكيمياء الصيدلية

إعداد الطلاب

آلاء عبد الهادي الضاهر **محمد خشمان خلف**

إشراف الدكتور

أنس رجب

2026-2025 م

فهرس المواضيع

العنوان	رقم الصفحة
1. المقدمة:	5
2. الآليات الجزيئية والأسباب المؤدية للصرع:	6
1.2. اختلال التوازن بين الناقلات العصبية الاستثارية والتثبيطية	8
2.2. المرونة المشبكية غير الطبيعية:	8
3.2. دور الالتهاب واختلال التنظيم المناعي:	9
3. أنواع النوبات الصرعية:	10
1.3. النوبات البُؤَرِيّة:	12
2.3. النوبات العامة:	13
4. الأعراض اللاحقة للنوبة:	13
5. المتلازمات الجينية المترافقة مع النوبات الصرعية:	15
6. التشخيص:	17
1.6. قياس مستويات البرولاكتين:	17
2.6. قياس المستويات المصلية للعوامل المضادة للاختلاج:	17
3.6. الفحوص السريرية المستخدمة لتشخيص الصرع:	19
6. التدبير والعلاج:	20
1.6. العلاج بمضادات الاختلاج:	21
2.6. مضادات الاختلاج لأنواع محددة من النوبات:	22
3.6. مضادات الاختلاج في مجموعات محددة من المرضى:	27
7. التوقف عن تناول مضادات الاختلاج:	29
8. العلاج غير الدوائي:	31
1.8. تحفيز العصب المبهم (VNS):	31
2.8. المنبه العصبي القابل للزرع Implantable neurostimulator:	32
3.8. استئصال الفص واستئصال الآفة Lobectomy and Lesionectomy:	33
9. استخدام النظام الغذائي الكيتوني في علاج الصرع:	35

فهرس المواضيع

العنوان	رقم الصفحة
1.9. آليات عمل النظام الغذائي الكيتوني:	37
2.9. فعالية النظام الغذائي الكيتوني في علاج الصرع:	40
10. العلاج بالخلايا الجذعية في الصرع:	43
1.10. آليات العلاج بالخلايا الجذعية للصرع:	45
11. الخلاصة والاستنتاجات:	48
الاستبيان:	49
الحالة السريرية:	55
المراجع	58

فهرس الأشكال والجداول:

الشكل:	رقم الصفحة
الشكل (1): الجينات المرتبطة بالصرع.	7
الشكل (2): تصنيف الصرع المقترح من قبل ILAE (2017).	11
الشكل (3): تحفيز العصب المبهم.	32
الشكل (4): المنبه العصبي القابل للزرع.	33
الشكل (5): استئصال الآفة المسببة للنوبات الصرعية.	35
الشكل (6): الآليات الرئيسية لعمل النظام الغذائي الكيتوني.	38
الشكل (7): أنواع الخلايا الجذعية.	45
الشكل (8): الفيزيولوجيا المرضية الأساسية الكامنة وراء الصرع.	47
الجدول (1): أسباب مختلفة للصرع.	8
الجدول (2): اللدونة المشبكية غير الطبيعية وفرط استثارة الشبكة العصبية.	9
الجدول (3): العوامل المرتبطة بالالتهاب واختلال المناعة التي تعزز النوبات الصرعية	10

جدول الاختصارات والمصطلحات

باللغة العربية	الاختصار	باللغة الانكليزية
الأدوية المضادة للصرع	AED	Antiepileptic Drugs
الأكاديمية الأمريكية لطب الأعصاب	AAN	American Academy of Neurology
نقص الكيناز المعتمد على السيكلين 5	CD	Cyclin-Dependent Kinase-Like 5 Deficiency
التصوير المقطعي المحوسب	CT	Computed Tomography
تخطيط كهربية الدماغ	EEG	Electroencephalography
حمض الغاما-أمينوبيوتيريك	GABA	Gamma-Aminobutyric Acid
العامل التغذوي العصبي المشتق من الدبق	GDNF	Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor
الخلايا الجذعية الوسيطة المشتقة من الحبل السري	HUMSCs	Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells
الرابطة الدولية لمكافحة الصرع	ILAE	International League Against Epilepsy
صرع الرمع العضلي الشبابي	JME	Juvenile Myoclonic Epilepsy
قناة البوتاسيوم الحساسة للأدينوزين ثلاثي الفوسفات	KATP	ATP-sensitive Potassium Channel
قنوات البوتاسيوم ثنائية المسام	K2P	Two-Pore Domain Potassium Channels
النظام الغذائي الكيتوني	KD	Ketogenic Diet
علاج المؤشر الغلايسيمي المنخفض	LGIT	Low Glycemic Index Treatment
نظام أتكنز المعدل	MAD	Modified Atkins Diet
الدهون الثلاثية متوسطة السلسلة	MCT	Medium-Chain Triglycerides
بروتين الالتهاب البلعمي	MIP	Macrophage Inflammatory Protein
التصوير بالرنين المغناطيسي	MRI	Magnetic Resonance Imaging
الهدف الثديي للراباميسين	mTOR	mammalian Target of Rapamycin
إن-ميثيل-د-أسبارتات	NMDA	N-methyl-D-aspartate
التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني	PET	Positron Emission Tomography
المستقبل النووي بيروكسيسوم-منشط-غاما	PPARγ	Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma
تجربة الأدوية المضادة للصرع القياسية والجديدة	SANAD	Standard and New Antiepileptic Drugs trial
التصوير المقطعي المحوسب أحادي الفوتون	SPECT	Single-Photon Emission Computed Tomography
عامل نخر الورم	TNF	Tumor Necrosis Factor
تحفيز العصب المبهم	VNS	Vagus Nerve Stimulation

1. المقدمة:

يُعرَّف الصرع سريريًا بأنه حالة عصبية تتميز بتكرار نوبتين صرعيتين أو أكثر، مع تفريغ (نشاط كهربائي غير طبيعي) غير مضبوط. هذا المرض المزمن غير معدٍ، ويؤثر على حوالي 50 مليون شخص من جميع الأعمار حول العالم [1]. تنشأ النوبات نتيجة للنشاط الكهربائي غير الطبيعي – سواء كان ناقصًا أو مفرطًا – في الخلايا العصبية، مما يؤدي في النهاية إلى عجز الدماغ عن تنسيق وظائف بقية أجزاء الجسم.

يؤثر هذا الاضطراب على عمليات متنوعة مثل التحكم في حركات الأطراف ووظائف الأمعاء، وقد يتراوح تكرر النوبات من عدة نوبات في اليوم إلى أقل من نوبة واحدة في السنة. يمكن أن يصيب الصرع منطقة واحدة من الجسم (الصرع البؤري) أو الجسم كله (الصرع العام) اعتمادًا على موقع الخلايا العصبية المتأثرة في الدماغ.

يحدث الصرع نتيجة لمجموعة من العوامل تشمل القابلية الوراثية، واضطرابات التطور العصبي، والعوامل الوعائية الدماغية، وعوامل مكتسبة أخرى تسبب تهيجًا في الأنسجة العصبية. بالإضافة إلى ذلك، يمكن أن يحدث بسبب أورام الدماغ، أو الاضطرابات الاستقلابية، أو الأمراض التنكسية العصبية، خاصة لدى كبار السن. تمتلك جميع العوامل المذكورة القدرة على إحداث ضرر في الدماغ مما يؤدي بدوره إلى تغيير في الدوائر العصبية [2].

في حين ظلت الأدوية التقليدية المضادة للنوبات حجر الزاوية في علاج الصرع على مدى عقود، فإن نسبة كبيرة من المرضى يستمرون في المعاناة من النوبات رغم تلقيهم العلاج. وقد دفع ذلك إلى استكشاف علاجات مبتكرة واتجاهات ناشئة في التعامل مع الصرع بتحسين جودة حياة الأفراد الذين يعانون من الصرع المقاوم للأدوية [3].

تم تحقيق إنجازات كبيرة في علاج الصرع منذ وصفه الأول في النصوص القديمة، لكن التحديات لا تزال قائمة [4]. حيث يمكن أن ترتبط الأدوية التقليدية المضادة للنوبات بآثار جانبية، تشمل ضعف الإدراك، والاضطرابات المزاجية، والسمية الجهازية. بالإضافة لذلك قد تكون بعض متلازمات الصرع مقاومة بشكل خاص للعلاجات التقليدية، مما يستلزم اتباع أساليب بديلة لتحقيق نتائج أفضل [5].

لتحسين التواصل بين المرضى والمتخصصين في الرعاية الصحية، وضعت الرابطة الدولية لمكافحة الصرع في عام 2017 إرشادات تدمج الاعتبارات المرضية المصاحبة والعوامل المسببة في تصنيف الصرع [3]. وبالتالي، يتم اتباع ثلاثة مستويات في تصنيف الصرع. يتمثل المستوى الأول في تحديد نوع النوبة الصرعية والذي بدوره يُحدد نوع الصرع في المستوى الثاني.

يركز المستوى الأخير على تحديد وجود متلازمة صرعية حيث يكون المريض مصاباً بأنواع متعددة من الصرع [4]. هناك أربعة أنواع رئيسية للصرع تستند إلى نوع النوبة السائدة، وتشمل هذه الأنواع الصرع البؤري، والصرع العام، والصرع المزدوج (البؤري والعام)، والصرع غير محدد النوع.

من الجدير بالذكر أن المرضى الذين يعانون من نوبات متكررة مسببة أو نوبات منفردة لا يُصنفون كمرضى صرع [3]. يُصنف الصرع على أنه غير محدد النوع عندما لا يستطيع الأطباء تصنيف النوبات على أنها بؤرية أو عامة.

عندما يتم تشخيص مريض يعاني من كل من النوبات البؤرية والعامة، يتم تأكيد نوع الصرع المسمى بالصرع المزدوج، وتوجد هذه الحالة بشكل شائع في حالات الصرع الشديد الذي يصيب الأطفال أو الرضع. يشمل الصرع العام نطاقاً واسعاً من أشكال النوبات، وقد يظهر المريض أي نوع من النوبات العامة، الحركية أو غير الحركية. إلى جانب ذلك، فإن الصرع البؤري هو حالة طيفية تتميز بحدوث نوبات تقتصر على نصف كرة دماغي واحد [4].

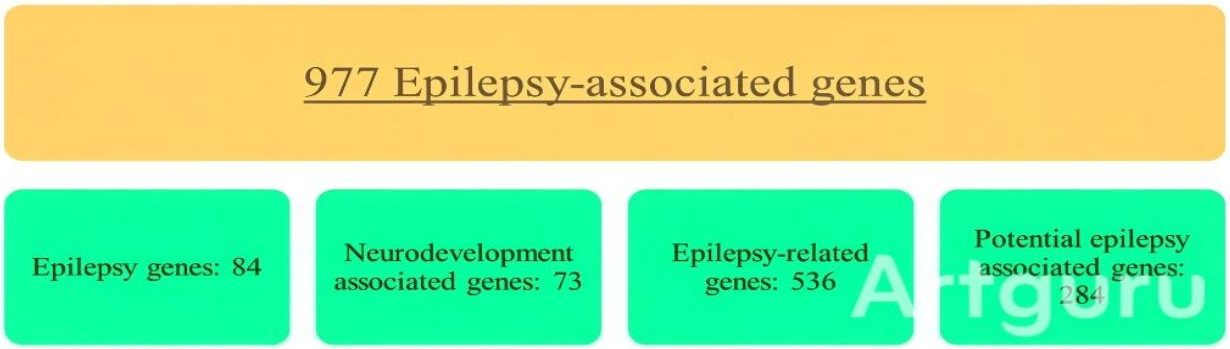
2. الآليات الجزيئية والأسباب المؤدية للصرع:

يُصنف الصرع إلى ثلاث فئات بناءً على المسببات، تُسمى: مُكتسب، ومجهول السبب، وصرع ذو منشأ جيني أو تطوري. الصرع مجهول السبب يكون دون علامات عصبية، ويبدأ في مرحلة الطفولة. بعض أمثلة الصرع مجهول السبب تشمل صرع غياب الطفولة وصرع الرمع العضلي.

الصرع المُكتسب ينتج عن تلف هيكلي قابل للتحديد في الدماغ. تشمل أسباب الصرع المُكتسب: الرضح الدماغي، والورم الدماغي، والعدوى الدماغية، وتصلب الحُصين، واضطرابات الأوعية الدموية الدماغية، والاضطرابات المناعية الدماغية، والأسباب المحيطة بالولادة وفي مرحلة الرضاعة. بعض الأمثلة على ذلك هي الصرع الناجم عن جراحة الرأس، والتهاب السحايا الفيروسي، والورم السحائي، والورم الوعائي الكهفي، واحتشاء الدماغ.

الصرع غير محدد السبب (Cryptogenic) له مسببات غير معروفة. ومن الصعب تحديد المسببات [6]. في الدراسات الحديثة، يُنصح بعدم استخدام مصطلح "غير المحدد السبب" (cryptogenic) لأنه ينقل دلالات غير واضحة. وقد تم استبداله بمصطلح "احتمالي الأعراض" (probably symptomatic) والذي يُوفر دلالات واضحة [7]. تُظهر معظم الدراسات أن 40 حالة من أصل 100 حالة صرع لها مسببات معروفة تشمل: السكتة الدماغية الإقفارية، والتهابات الجهاز العصبي المركزي، وإصابة الدماغ، والنوبات العرضية المطولة، والنزف داخل المخ، والأمراض التنكسية العصبية.

كشفت دراسة بحثية نُشرت حديثة عن وجود 977 جيناً مرتبطاً بالصرع. تم تجميعها في أربع فئات وفقاً للنمط الظاهري. هذه الجينات تتحكم في قنوات الشوارد، والجينات الإنزيمية أو المنظمة للإنزيمات، والنواقل العصبية والوظائف الأخرى للخلية، مثل التصاق الخلايا. يوجد 84 جيناً مرتبطاً بمتلازمات يكون الصرع فيها السمة الأساسية، و73 جيناً مرتبطاً بالنمو العصبي تتعلق بمشاكل تطور الدماغ التي يمكن أن تسبب الصرع، و536 جيناً مرتبطاً بالصرع لها علاقة باضطرابات استقلابية أو اضطرابات جهازية أخرى حيث لا يكون الصرع هو العرض المركزي، بل هو واحد من بين العديد من المظاهر السريرية، و284 جيناً كانت جينات محتملة الارتباط بالصرع تتطلب مزيداً من الدراسة [8].



الشكل (1): الجينات المرتبطة بالصرع.

1.2. اختلال التوازن بين الناقلات العصبية الاستثارية والتثبيطية

معظم النوبات لدى البشر يسببها الصرع المزمن وليس التعرض للسموم، وبالتالي هناك اختلال في التوازن بين الناقلات التثبيطية والاستثارية. تحدث النوبة عندما يكون هناك انخفاض في الإشارات التثبيطية مثل حمض الغاما–أمينوبيوتيريك (GABA) أو زيادة في الإشارات الاستثارية مثل الغلوتامات.

أظهرت الدراسات السريرية أن الطفرات في الجينات المشفرة للمشابك العصبية ترتبط بالصرع، وأن حذفها قد يسبب اختلال التوازن الاستثاري/التثبيطي مما قد يؤدي في النهاية إلى نوبات صرعية. الطفرات في جين ستارجازين (stargazin)، وهو أحد بروتينات عائلة TARP المنظمة لمستقبلات AMPA، تمثل مثالاً واحداً، كما أن الطفرات في جيني LGI1/ADAM22، اللذين يربطان بروتين stargazin بكثافة ما بعد المشبك، قد تسببان الصرع أيضًا [9] (الجدول 1).

الجدول (1): أسباب مختلفة للصرع.

Factor	Description
مسببات النوبات الصرعية	الصرع المزمن، وليس التعرض للسموم.
اختلال التوازن بين النواقل التثبيطية والاستثارية	انخفاض الإشارات المثبطة (GABA) أو زيادة الإشارات المثيرة (الغلوتامات).
بروتينات النواقل العصبية	ترتبط الطفرات في الجينات المعبرة عن النواقل العصبية بالصرع.
العلاقة بين بروتينات النواقل العصبية ونشوء الصرع	قد يؤدي قلة إنتاج بروتينات النواقل العصبية إلى اختلال التوازن بين الناقلات العصبية المثيرة والمثبطة.

2.2. المرونة المشبكية غير الطبيعية:

تُعد المرونة المشبكية غير الطبيعية وفرط استثارة الشبكات العصبية من الآليات الرئيسية المرتبطة بنشوء الصرع. أولاً، تلعب الطفرات في الجينات المشفرة لقنوات الأيونات دوراً محورياً. حيث تسمح قنوات الأيونات (وهي بروتينات) بمرور الأيونات عبر أغشية الخلايا. يمكن أن تتعطل وظيفة هذه الجينات بسبب طفرات أو مسببات أمراض أو أضداد.

أظهرت الدراسات أن زيادة مستويات بعض الأضداد قد تساهم في تنشيط خلايا CD8+ اللمفاوية التي تفرز حبيبات سامة، يمكن أن تعطل عمل قنوات الأيونات في الخلايا العصبية، مما يغير بدورة طريقة دخول وخروج الأيونات ويؤثر على النشاط الكهربائي للخلية [10].

ثانياً، تشير المرونة المشبكية إلى قدرة المشابك العصبية على تعديل قوتها وكفاءتها مع الزمن. إن التغيرات قصيرة الأمد في قوة المشابك العصبية، التي تحدث خلال ثوانٍ، يمكن أن تمثل آلية محتملة لتوليد النوبات، وهذا ينطبق أيضاً على المشابك التثبيطية.

تساهم البروتينات الالتهابية مثل بروتينات الالتهاب البلعمي (MIP) وإنترلوكين-6 (IL-6)، التي تفرزها الخلايا النجمية والخلايا الدبقية الصغيرة، في تسهيل فرط الاستثارة العصبية [8]. وقد تم إثبات دور العديد من المنظِمات المناعية في المرونة العصبية والنقل المشبكي [10].

الجدول (2): اللدونة المشبكية غير الطبيعية وفرط استثارة الشبكة العصبية.

Factor	Description
الطفرات في جينات القناة الأيونية	تسمح القنوات الأيونية بمرور الأيونات عبر أغشية الخلايا. يمكن أن تؤثر الطفرات والعدوى والأجسام المضادة على جينات القنوات الأيونية.
الأجسام المضادة وقنوات الأيونات	يمكن لزيادة الأجسام المضادة وخلايا CD8+ T أن تعيق عمل القنوات الأيونية في الخلايا العصبية، مما يغير تدفق الأيونات.
اللدونة المشبكية	يمكن للمشابك العصبية تغيير قوتها فورياً وقد تمثل آلية محتملة لتوليد النوبات.
المشابك المثبطة	يمكن أن ترتبط المرونة المشبكية أيضاً بالمشابك العصبية المثبطة.
المنظمات المناعية (السيتوكينات)	أظهرت بروتينات الالتهاب البلعمية وإنترلوكين-6 مشاركتها في عملية التولد الصرعي.

3.2. دور الالتهاب واختلال التنظيم المناعي:

يمكن أن يلعب الالتهاب واختلال التنظيم المناعي دوراً في تحفيز النوبات الصرعية. تطلق الخلايا الالتهابية جزيئات يمكن أن تغير من الإشارات العصبية، مما قد يؤدي إلى حدوث النوبات. أثناء المرحلة الصرعية، لوحظ ارتفاع مستويات الإنترلوكين-6 (IL-6) وعامل نخر الورم (TNF) عند فحص التعبير البروتيني المشبكي، والالتهاب الدماغي، وتكون الخلايا العصبية [11].

حاليًا، يرتبط التهاب الجهاز العصبي المركزي الناجم عن وجود خلل في الحاجز الدموي الدماغي ببدء وتطور الصرع. حيث تم العثور على ترسبات كبيرة من الغلوبولين المناعي (IgG) خارج الأوعية الدموية في مناطق تولد النوبات في الدماغ، مما يؤكد على حدوث اختلال في الحاجز الدموي الدماغي.

بالإضافة لذلك، يُعتقد أن الجهاز المناعي يلعب دوراً في تطور الصرع. وجود الأجسام المضادة الذاتية (IgG) في الدماغ في اضطرابات النوبات يعد دليلاً على المشاركة الذاتية في آلية المرض [12]. يمكن للالتهاب الدماغي أيضاً أن يحفز موت الخلايا؛ حيث ثبت أن الإفراط في التعبير عن إنزيم السايكلوأوكسجيناز-2 في الخلايا العصبية أثناء نشوء النوبات الصرعية يلعب دوراً هاماً في موت الخلايا العصبية [13] (الجدول 3).

الجدول (3): العوامل المرتبطة بالالتهاب واختلال المناعة التي يمكن أن تعزز النوبات الصرعية.

Factor	Description
الالتهاب	يمكن للالتهاب أن يغير من الإشارات العصبية.
الإنترلوكين-6	قد ترتبط القيم المرتفعة منه بحدوث النوبات.
عامل نخر الورم	قد ترتبط القيم المرتفعة منه بحدوث النوبات.
الحاجز الدموي الدماغي	يؤدي اختلال الحاجز الدموي الدماغي إلى إطلاق كميات كبيرة من الغلوبولين المناعي.G
الغلوبولين المناعيG	إذا وجد في الدماغ، قد يكون السبب الأساسي للنوبات مناعياً ذاتياً.
التهاب الدماغ	يمكن أن يعزز فقدان الخلايا.
السايكلوأكسجيناز-2	قد يكون موت الخلايا العصبية ناتجاً عن زيادة التعبير عن هذا الإنزيم بسبب حالة الصرع المستمرة.

3. أنواع النوبات الصرعية:

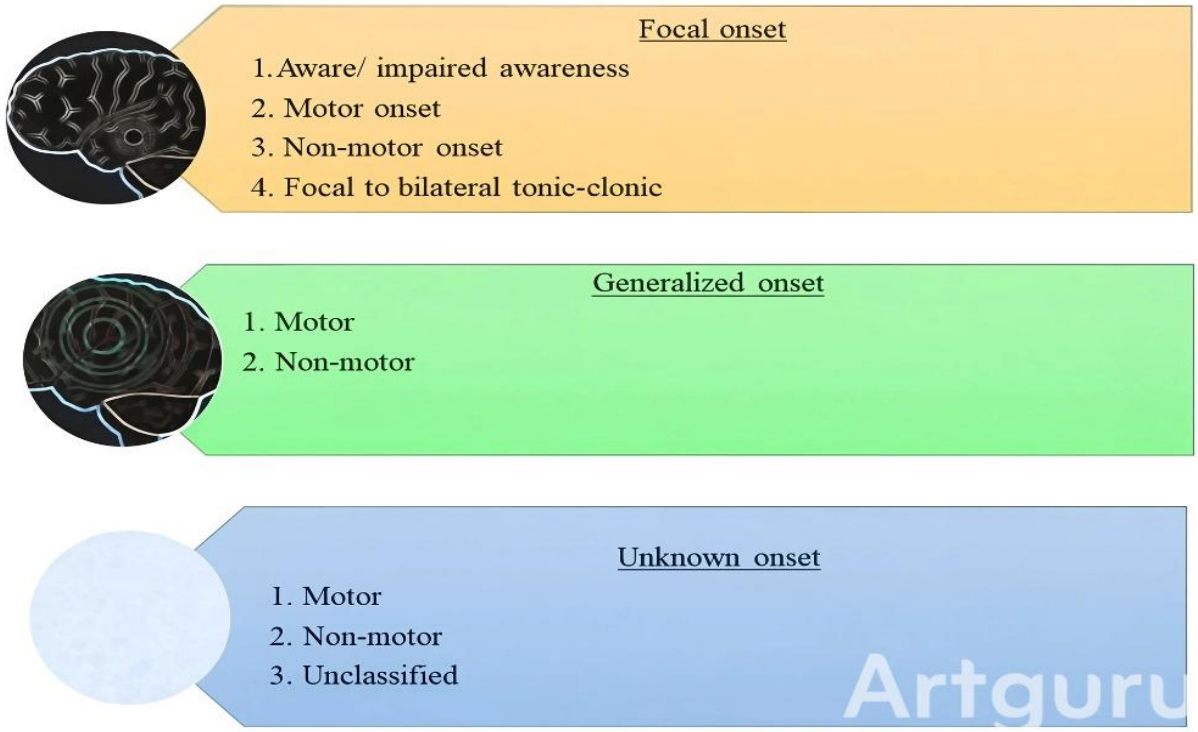
اقترحت الرابطة الدولية لمكافحة الصرع (ILAE) تصنيفًا للصرعات والمتلازمات الصرعية. اعتمد هذا التصنيف على الأعراض التي قسمت الصرع إلى معمم أو بؤري. كما تم التصنيف بناءً على المسببات إلى مجموعتين: الصرع مجهول السبب (Idiopathic) والصرع العرضي (Symptomatic).

أسباب الصرع مجهول السبب وراثية، وتتميز بتخطيط كهربية الدماغ (EEG) طبيعي وعدم وجود آفات دماغية. على النقيض من ذلك، تميز الصرع العرضي بوجود آفات دماغية (إما بؤرية أو منتشرة).

في عام 2006، تم وضع أساس جديد لتصنيف الصرع من قبل الفريق العامل التابع للرابطة الدولية لمكافحة الصرع المعني بالتصنيف والمصطلحات. وشمل ذلك نوع النوبة، وعمر البدء، وتخطيط كهربية الدماغ بين النوبات (interictal EEG). كانت الفئات الفرعية لمتلازمات الصرع وفقًا لعمر البدء هي: فترة الولادة، والطفولة، والمراهقة، والحالات الصرعية الخاصة [14].

ووفقًا لنوع النوبة، كانت الفئات الفرعية هي: النوبات الصرعية ذاتية التحديد (والتي شملت النوبات ذات البدء المعمم، والبدء البؤري، ونوبات الولادة) وحالة الصرع المستمرة (Status Epilepticus).

تم توسيع التصنيف بشكل أكبر في عام 2010 [15]. وحاليًا، تم نشر أحدث مراجعة. وتم إجراء هذه المراجعة لأن بعض النوبات المهمة لم تكن مدرجة في التصنيفات السابقة، وقليل من النوبات يمكن أن يكون لها بدء معمم وبؤري في نفس الوقت، كما أن بعض النوبات لم يتم تصنيفها بسبب ضعف المعرفة حول بدايتها.



الشكل (2): تصنيف الصرع المقترح من قبل ILAE (2017).

1.3. النوبات البُؤَرِيّة:

النوبات البُؤَرِيّة هي نوبات تنشأ في منطقة صغيرة موضعية من القشرة الدماغية أو في بنية أعمق داخل الدماغ. ترتبط بهذا النوع من النوبات ظاهرة تُعرف باسم "المسيرة الجاكسونية (Jacksonian march)".

المسيرة الجاكسونية هي "مسيرة" تقدمية لانقباضات عضلية تنتج بسبب انتشار التفريغ الكهربائي العصبي عبر القشرة الحركية. يحدث الانقباض العضلي في الجانب المقابل من الجسم، وقد يكون اتجاه الانتقال من منطقة الفم إلى الساقين أو بالعكس.

التصنيف الحالي للنوبات البؤرية (طبقًا لأحدث مراجعة للرابطة الدولية لمكافحة الصرع ILAE)

حسب مستوى الوعي:

- ❖ نوبة بؤرية مع وجود الوعي :(Focal Aware) كان يُشار إليها سابقًا بالنوبة البؤرية البسيطة.
- ❖ نوبة بؤرية مع ضعف الوعي :(Focal Impaired Awareness) كان يُشار إليها سابقًا بالنوبة البؤرية المعقدة.

حسب بداية الأعراض:

- ❖ نوبة ببداية حركية(Motor Onset)
- ❖ نوبة ببداية غير حركية(Non-Motor Onset)
- ❖ نوبة بؤرية تنتشر إلى نوبة توترية ارتجاجية ثنائية الجانب (Focal to Bilateral Tonic-Clonic)

في النوبات البؤرية مع ضعف الوعي، يحتاج الشخص إلى إعادة توجيه نفسه بعد النوبة، بينما في النوبات البؤرية مع الوعي الكامل يظل الشخص مدركًا بشكل كامل خلال النوبة. يمكن فهم هذا بسهولة من خلال سيناريو سريري. امرأة في العشرينات من عمرها تعرضت لنوبة. خلال النوبة، كانت تستطيع سماع الآخرين وهم يتحدثون. ومع ذلك، بعد انتهاء النوبة، لم تستطع تذكر ما كان يُقال. تم تصنيف هذه الحالة كنوبة بؤرية مع ضعف الوعي. رجل في العشرينات من عمره تعرض لنوبة كان مدركًا لها بالكامل خلالها. شعر وكأنه يرى ومضات ضوئية. هذا سيناريو لنوبة بؤرية مع الوعي الكامل من النوع الذاتي [16].

2.3. النوبات العامة:

هذه النوبات تؤثر على كلا نصفي الكرة المخية. في تصنيف عام 2017، تم تصنيفها على نطاق واسع إلى فئتين رئيسيتين: نوبات حركية ونوبات غير حركية. تشمل النوبات الحركية: النوبات التوترية–الارتجافية، والنوبات الارتجافية، والنوبات التوترية، والنوبات الارتجاجية، والنوبات الارتجاجية–التوترية–الارتجافية، والنوبات الارتجاجية–الارتخائية، والنوبات الارتخائية، والتشنجات الصرعية. بينما تشمل النوبات غير الحركية: النوبات النموذجية، والنوبات غير النموذجية، والنوبات الارتجاجية، وارتجاج الجفن.

4. الأعراض اللاحقة للنوبة:

تُعرف الحالة التي تلي النوبة الصرعية بأنها حالة غير طبيعية تبدأ من نهاية النوبة الصرعية وتستمر حتى العودة إلى الوظيفة العصبية الطبيعية. وتتميز الفترة التالية للنوبة بتغيرات في السلوك والوظيفة الحركية والأداء العصبي النفسي. يختلف نوع وشدة ومدة هذه الأعراض بشكل كبير، وقد تختلف حتى لدى نفس المريض من نوبة إلى أخرى [17].

أظهرت مراجعة منهجية أن مدة الأعراض اللاحقة للنوبات تتراوح من 3 ثوانٍ في حالة الاضطرابات الحركية إلى حوالي 12.3 يومًا للاكتئاب والقلق اللاحقين للنوبة. وكشف تحليل تلوي عن وجود ما يصل إلى 31 عرضًا لاحقًا للنوبة تشمل الاكتئاب، القلق، التهيج، فرط اللعاب، النشوة، الهوس الخفيف، النوم، الغيبوبة، الخمول، الإرهاق، القيء، فقدان الشهية، الضحك والتنهد [18]. وتشمل الأعراض الأكثر انتشارًا الصداع والصداع النصفي اللاحق للنوبة، الذهان والهذيان اللاحق للنوبة، شلل تود اللاحق للنوبة، الحبسة الكلامية اللاحقة للنوبة، العجز الإدراكي اللاحق للنوبة (الارتباك وفقدان الذاكرة).

يُعد الصداع النصفي اللاحق للنوبات ثاني أكثر الأعراض اللاحقة حدوثًا، حيث تصل النسبة التقديرية العامة المتوسطة إلى 16.0% بين مرضى الصرع. يحدث الصداع والصداع النصفي اللاحق للنوبات بشكل أكثر تكرارًا لدى الأطفال مقارنة بالبالغين، كما يحدث الصداع النصفي اللاحق للنوبات بشكل أكثر شيوعًا لدى النساء مقارنة بالرجال (63.0% مقابل 33.3%) [19]. وتبين أن متوسط مدة الصداع اللاحق للنوبات يبلغ 14 ساعة. بشكل عام، يظهر هذا العرض في غضون 3 ساعات من حدوث النوبة الصرعية ويمكن أن يستمر حتى 72 ساعة.

كشفت دراسة عام 2018 أن الأنماط السريرية للصداع ترتبط ببداية النوبة، وأظهر مرضى الصرع أنواعاً مختلفة من الصداع. وأظهرت نتائج الدراسة أن صداع التوتر يحدث في 73.3% من المرضى الذين عانوا من صداع ما بعد النوبة [20].

توصلت مراجعة منهجية إلى أن 66.4% من المرضى الذين عانوا من الصداع اللاحق للنوبات قد اختبروا هذا العرض بعد كل نوبة صرعية. وقد تم افتراض أن النوبات يمكن أن تسبب وذمة دماغية مما يزيد بشكل كبير من الضغط داخل الجمجمة؛ مما يشير إلى سبب محتمل للصداع والصداع النصفي اللاحقين للنوبات.

يستمر الهذيان اللاحق للنوبة عادة لساعات ولكنه قد يمتد حتى يوم إلى يومين. وغالباً ما يكون من النوع الخامل، لكن قد يتطور إلى النوع مفرط النشاط. أثناء الهذيان، قد يصبح المرضى مضطربين أو عدوانيين مما يؤدي إلى عنف لاحق للنوبة. يحدث هذا العرض بشكل متكرر بعد نوبات الصرع الجزئية المعقدة أو النوبات العامة. ويرتبط الذهان اللاحق للنوبة بالهلوسة، والأوهام، والهذيان، وفقدان الذاكرة [21].

يتمتع شلل تود (فقدان الوظيفة الحركية في مناطق الجسم المتأثرة أثناء النوبة) بتكرار عالي، حيث يشير إلى نصف الكرة المخية المقابل كمنشأ للنوبة [22]. عملياً، تم توسيع مفهوم "شلل تود" ليشمل مظاهر أخرى تتضمن الوظيفة الحركية، بما في ذلك العجز الحسي اللاحق للنوبة الذي يظهر على شكل أعراض حسية جسدية أو حركية للعين أو سمعية.

يُطلق على عدم قدرة المرضى على الكلام في الحالة اللاحقة للنوبة مصطلح الحبسة الكلامية اللاحقة للنوبة، والتي تشير إلى نوبة تنشأ في الفص الصدغي المسيطر للكلام. تجدر الإشارة إلى أن الحبسة الكلامية اللاحقة للنوبة تحدث فقط عندما تنتشر النشاطات الصرعية إلى مناطق اللغة. مدة الحبسة الكلامية تعتمد على نصف الكرة المخية، وقد وجدت دراسة استرجاعية عام 2017 أن هذه الحالة تحدث عند بدء النوبة في النصف الأيسر أو عند انتشار النوبات من النصف الأيمن إلى الأيسر [23]. وتحدث الحبسة الكلامية اللاحقة للنوبة بشكل متكرر بعد نوبات الصرع الصدغي الأيسر.

السلوكيات المتكررة اللاحقة للنوبة ليست استجابة إرادية وقد تشمل الفم (مثل حركة الشفاه، البلع، المضغ) أو إصدار الأصوات (مثل الهمهمة، تكرار العبارات). تعتبر السلوكيات المتكررة علامة بارزة للنوبات البؤرية، وغالباً ما تظهر من جانب واحد. تشمل الحركات المتكررة مسح الأنف بعد النوبة والتي تشير إلى بؤرة منشأ النوبة في نفس الجانب [24].

5. المتلازمات الجينية المترافقة مع النوبات الصرعية:

1.5. متلازمة أنجلمان Angelman syndrome:

متلازمة أنجلمان هي اضطراب وراثي يحدث في أغلب الأحيان (68٪) بسبب حذف في المنطقة الموروثة من الأم من الكروموسوم q11.2–q13. حوالي 7 ٪ من الحالات ناتجة عن خلل في نفس المنطقة لدى الأب 11٪ من حالات متلازمة أنجلمان ترجع إلى تغير التسلسل في جين UBE3A الموروث من الأم.

المرضى الذين يعانون من متلازمة أنجلمان لديهم تظاهرات طبيعية قبل الولادة وبعد الولادة، ويظهر أول دليل على تأخر النمو بين 6 و12 شهرًا من العمر. تحدث النوبات الصرعية في أكثر من 80٪ من مرضى متلازمة أنجلمان، وتبدأ النوبات قبل سن 3 سنوات [25].

يعاني المرضى عمومًا من تباطؤ في نمو الرأس، مما يؤدي إلى صغر الرأس في مرحلة الطفولة المبكرة. تتميز الحالة بحدوث تشوهات في شكل الوجة وتتضمن لسانًا بارزًا وفمًا واسعًا بأسنان متباعدة. المرضى يعانون أيضًا من نقص تصبغ. عادةً ما تكون الإعاقات الذهنية شديدة ويعاني المرضى من ضعف شديد بالنطق، حيث يتكلم معظم المرضى قليلًا أو لا يتحدثون مطلقًا. يعاني المرضى أيضًا من الرنح والضحك المتكرر من دون وجود سبب[26] .

2.5. متلازمة ريت Rett Syndrome:

تحدث متلازمة ريت في شكلها الكلاسيكي بسبب طفرات في جين MECP2 ، على الرغم من وصف أشكال أخرى مماثلة تسببها جينات مختلفة. على الرغم من وصف متلازمة ريت بشكل عام في المرضى الإناث فقط (هذه المتلازمة مميتة عند الذكور في المرحلة الجنينية)، فقد تم وصف حالات نادرة عند الذكور.

المرضى الذين يعانون من متلازمة ريت لديهم تظاهرات طبيعية قبل الولادة وبعد الولادة وتطور نفسي طبيعي خلال الأشهر الستة الأولى، يليه تباطؤ في نمو الرأس في معظم المرضى، وفقدان مهارات استخدام اليد على مدى أول 2–3 سنوات من العمر، والانسحاب الاجتماعي، ضعف الاتصال، فقدان الكلام، ضعف الإدراك، ضعف الحركة [27].

تم الإبلاغ عن نوبات في أكثر من 90٪ من الإناث المصابات بمتلازمة ريت. قد تكون النوبات من أي نوع، ولكن النوبات التوترية الرمعية العامة والنوبات الجزئية المعقدة هي الأكثر شيوعًا [28].

3.5. متلازمة بيت هوبكنز Pitt–Hopkins syndrome:

تحدث متلازمة بيت هوبكنز في شكلها الكلاسيكي بسبب طفرات في جين TCF4، على الرغم من وصف عدة أشكال من متلازمة بيت هوبكنز الشبيهة. يعاني المرضى المصابون بمتلازمة بيت هوبكنز من إعاقة ذهنية شديدة وصغر الرأس وقلة الكلام أو انعدامه. لديهم أيضًا نمط تنفس غير عادي يتميز بفرط التنفس المتقطع متبوعًا بفترات انقطاع النفس.

المرضى الذين يعانون من Pitt–Hopkins لديهم أيضًا وجوه مميزة، والتي قد لا تكون واضحة في مرحلة الطفولة المبكرة. تشمل العلامات صغر الرأس مع مظهر وجه خشن، وعيون عميقة، وجفون منتفخة، وجسر أنف عريض، وفم عريض وشفاه ممتلئ، وأسنان متباعدة على نطاق واسع. حيث أبلغت إحدى الدراسات عن تكرار النوبات الصرعية بنسبة 20 ٪ من الأشخاص المصابين بالمتلازمة [29]. أشارت دراسات سابقة إلى أن حوالي 50٪ من مرضى بيت هوبكنز يعانون من نوبات صرع.

4.5. متلازمة برادر ويلي Prader–Willi syndrome:

غالبًا ما تحدث متلازمة برادر ويلي (70٪) بسبب حذف الجزء الأبوي الموروث من الكروموسوم 15q11.2–q13. ما تبقى من الحالات ناتج عن اختلال الكروموسوم 15 للأم، أو إعادة ترتيب الكروموسومات. المرضى الذين يعانون من متلازمة برادر ويلي يعانون من فشل في النمو أثناء الطفولة. يعاني المرضى من زيادة الوزن، وتحدث زيادة الوزن بين سن 1 و6 سنوات. يعاني الأفراد المصابون أيضًا من ضعف عقلي خفيف إلى متوسط ، وقصور الغدد التناسلية، وعينان على شكل لوز، ووجه دائري، وزوايا مائلة للفم. تميل اليدين والقدمين إلى أن تكون صغيرة الحجم. تحدث النوبات الصرعية في حوالي 10–20٪ من المرضى[30] .

6. التشخيص:

1.6. قياس مستويات البرولاكتين:

يتم استخدام مستويات البرولاكتين التي تم الحصول عليها بعد وقت قصير من النوبة الصرعية (في غضون 20 دقيقة) لتقييم مسببات النوبة (الصرع أو غير الصرع). عادة ما تكون المستويات مرتفعة بمقدار 3 أو 4 أضعاف، ومن المرجح أن تحدث الارتفاعات مع النوبات التوترية الرمعية المعممة مقارنة بأنواع النوبات الأخرى.

ومع ذلك، فإن التباين الكبير في مستويات البرولاكتين لا يمنع الاستخدام السريري الروتيني لمثل هذا الاختبار فحسب، بل غالبًا ما يتم الحصول على مستوى البرولاكتين الأساسي في اليوم التالي في نفس الوقت الذي حدثت فيه النوبة لأول مرة، مما يجعل الاختبار أكثر تعقيدًا.

توصي الأكاديمية الأمريكية لطب الأعصاب (AAN) بإجراء فحوصات البرولاكتين في الدم، والتي يتم قياسها بعد 10 إلى 20 دقيقة للتمييز بين النوبات التوترية الارتجاجية المعممة أو النوبات الجزئية المعقدة وبين النوبات النفسية غير الصرعية لدى البالغين وكبار السن والأطفال [30].

ومع ذلك، تشير AAN إلى أن فحوصات البرولاكتين لا تميز نوبات الصرع عن الإغماء ولم يتم إثباتها في تقييم حالة الصرع، والنوبات المتكررة [30] تجدر الإشارة أيضًا إلى أن تخطيط كهربية الدماغ (EEG)، وهو المعيار الذهبي، وقد حل محل اختبار البرولاكتين لتمييز نوبات الصرع عن النوبات غير الصرعية.

2.6. قياس المستويات المصلية للعوامل المضادة للاختلاج:

قد يساعد قياس المستويات المصلية للأدوية المضادة للصرع (AEDs) على تحسين رعاية المرضى الذين يعانون من النوبات والصرع. ومع ذلك، لاحظ أن العديد من الأجهزة الجديدة لا تعطي نتائج سريعة ولا يمكن الحصول عليها بسهولة.

قد تكون الحالات التالية مؤشرات لقياس مستويات AED في الدم:

- قياسات خط الأساس: بعد السيطرة على النوبات، يتم تحديد جرعة AED، ويمكن أيضًا تحديد المستويات اللازمة لتحقيق فعالية خالية من النوبات إذا كانت هناك تغييرات متوقعة في المستويات المصلية من هذه الأدوية، كما يحدث أثناء الحمل.
- السمية والفعالية: إن سمية وفعالية AED هي تشخيص سريري لا يعتمد على المستويات في حد ذاتها ولكن على الأعراض الظاهرة على المريض. قد يكون تحديد مستوى AED مفيدًا إذا تناول المريض الجرعة القصوى الموصى بها ولكن المستويات المصلية ليست قريبة من الحد الأقصى الموصى به (وبالتالي، يعلم الطبيب أنه يمكن زيادة جرعة الدواء، حيث أن هناك مجالًا لتحقيق مستوى أعلى من AED)
- عدم الالتزام بالأدوية: ما يقرب من 30% من المرضى يفوتون جرعة واحدة على الأقل من أدويتهم كل شهر
- تغيير الدواء، أو المرضى الذين يكون لديهم عملية استقلاب غير طبيعية.

بعد استخدام مضادات الاختلاج لعدة أسابيع، ينخفض تركيز المصل الأساسي ببطء بسبب التحفيز الكبدي الذاتي؛ غالبًا ما تُرى هذه الظاهرة مع الكاربامازيبين، والأوكسكاربازيبين، ولاموتريجين. إن إضافة أدوية أخرى ذات مسارات استقلابية مماثلة قد يؤدي إلى تغيير كبير في تصفية بعض مضادات الاختلاج. يشمل النطاق العلاجي المعتاد لـ AED مستويات الذروة والقاع التي يتم قياسها في مجموعة من المرضى البالغين. إذا كانت سمية الدواء قيد الدراسة، فإن مستوى الذروة يكون مرغوبًا فيه. ومع ذلك، في معظم الظروف، يكون المستوى الأدنى هو أفضل مؤشر على الفعالية.

كما هو الحال مع أي اختبار طبي، فإن التراكيز المصلية من AED تساعد في اتخاذ الإجراءات السريرية المناسبة، ولكن يجب أن تكون الاستجابة الفردية للمريض هي الاعتبار الرئيسي. على سبيل المثال، قد يكون مريض يعاني من الصرع العضلي الشبابي (JME) خاليًا من النوبات مع مستوى حمض الفالبرويك يبلغ 30 ميكروغرام / مل، والذي يعتبر عادةً "تحت العلاج"، ولكن إذا كان المريض لا يعاني من النوبات، فإن المستوى يعتبر علاجياً. لذلك، فإن التشخيص السريري فيما يتعلق بمدى جودة أداء المريض (أي عدم وجود نوبات أو آثار ضارة) يجب أن يكون مقدم على القراءة المخبرية.

3.6. الفحوص السريرية المستخدمة لتشخيص الصرع:

Result	Test
نَبَضَاتٌ بُؤْرِيَّةٌ أَوْ أَمْوَاجٌ حَادَّةٌ مُصَاحَبَةٌ بِبُطْءٍ فِي النَّشَاطِ الكَهْرَبِيِّ فِي مَنْطِقَةِ تِلْكَ النَّبَضَات.	**التخطيط الكهربائي للدماغ(EEG) :** يساعد تخطيط كهربية الدماغ في إتمام تشخيص الصرع، واختيار العلاج المناسب، ومراقبة استجابة الجسم للعلاج، وتحديد المرضى المؤهلين لسحب الأدوية المضادة للصرع، وكذلك في تحديد البؤرة الصرعية لغرض التدخل الجراحي..
يُمكِّنُ الجَمْعُ بَيْنَ تَسْجِيلِ النَّشَاطِ النَّوَبِيِّ مَرْئِيًّا وَبِواسِطَةِ التَّخْطِيطِ الدِّمَاغِيِّ في وَقْتٍ وَاحِدٍ مِنْ زِيَادَةِ مُعَدَّلِ أَخْذِ العَيْنَاتِ في التَّخْطِيطِ الدِّمَاغِيِّ، مَا قَدْ يُظْهِرُ أَدِلَّةً عَلَى وُجُودِ شَوَاذٍ بَيْنَ النَّوَب (كَالنَّبَضَاتِ وَالْأَمْوَاجِ الْحَادَّةِ)، وَمَا يَجْعَلُ تَشْخِيصَ النَّوَبِ البُؤْرِيَّةِ أَكْثَرَ احتِمالاً.	**التخطيط الدماغي مع التسجيل المرئي طويل الأمد:** يُعد التخطيط الدماغي مع التسجيل المرئي أداة مفيدة وضرورية للمرضى المشتبه بإصابتهم بنوبات غير صرعية (نفسية المنشأ)، ولتصنيف نوع الصرع، وخاصةً لأولئك المصابين بالصرع البؤري المقاوم للعلاج الدوائي والذين قد يكونون مرشحين للجراحة الصرعية. كما أنه مفيد أيضاً في وحدات العناية المركزة لتقييم حالات الاعتلالات الدماغية وحالات الصرع المستمر
لتحديد الآفات الهيكلية	**التصوير المقطعي المحوسب للرأس:** يُطلب هذا الفحص عادةً في حالات الطوارئ للمرضى الذين يعانون من نوبة صرع أولى [31]. وهو مفيد لتحديد الأسباب الحادة للنوبات، ولكنه أقل حساسية في الكشف عن الشذوذات الدقيقة التي غالباً ما يمكن رؤيتها بواسطة التصوير بالرنين المغناطيسي.
لتحديد الإصابات الهيكلية (تَصَلُّبُ الحُصَيْنِ، وَالآفَاتُ الوَرَمِيَّةُ، وَالتَّشَوُّهَاتُ الوِعَائِيَّةُ، وَالآفَاتُ التَّنَوُّرِيَّةُ)	**التصوير بالرنين المغناطيسي للدماغ** يساعد التصوير العصبي في تحديد المسببات المرضية الكامنة للنوبات البؤرية أو المعممة وموقع المنطقة المولدة للصرع، وتحديد الموقع الجراحي في حالات الصرع البؤري المقاوم للعلاج الدوائي[32] . تمثل دراسات التصوير بالرنين المغناطيسي 3 تسلا التقنية المثلى لمرضى النوبات البؤرية، مع أخذ مقاطع تاجية ومحورية وسهمية بتقنيات T1 وT2 وFLAIR [33]. وجب أن يشمل برنامج التصوير المخصص للصرع أيضًا تصوير T1 ثلاثي الأبعاد، مما يتيح تقييمًا أفضل لخلل التنسج القشري أو الآفات البؤرية الدقيقة [34]. تبلغ دقة تقنية FLAIR 97% في الكشف عن الشذوذات، خاصة تصلب الحصين [36,35].

إن الاختلاف بين النبضات البؤرية أو التشوهات البؤرية في تخطيط كهربية الدماغ (EEG) يعزز تشخيص نوبات الصرع ويساعد في معرفة سبب الصرع. على الرغم من أن المعيار الذهبي لتشخيص وتصنيف نوبات الصرع يعتمد على تفسير مخطط كهربية الدماغ، إلا أن القصة السريرية تظل ذات أهمية كبيرة في تشخيص نوبات الصرع. مراقبة مخطط كهربية الدماغ بالفيديو هي المعيار الذهبي لتصنيف نوع النوبة أو المتلازمة أو لتشخيص النوبات الكاذبة؛ وهذا يساعد في إعطاء التشخيص نهائي لنوبات ضعف الوعي .

يمكن إجراء هذه الدراسة لاستبعاد مسببات الصرع بدرجة إذا كان المريض يعاني من ضعف واضح في الوعي أثناء النوبة. يُستخدم فيديو تخطيط كهربية الدماغ (EEG) أيضًا لوصف نوع النوبات ومتلازمة الصرع من أجل اختيار العلاج الدوائي الأمثل ولإجراء الفحوصات قبل الجراحة.

التشخيص الخاطئ للصرع يُشكِّل مُشكلةً طبيةً جَسيمةً ذات تأثير بالغ على المريض. فالكثير من الاضطرابات قد تُحاكي النوبات الصرعية، ولكن العكس أيضاً ممكن الحدوث؛ فبعض النوبات الصرعية قد تحاكي أعراض أمراض أخرى. قد يحدث هذا لدى المرضى المصابين باضطرابات غير صرعية، حيث قد يُشخَّصون خطأً ويتم علاجهم بشكل خاطئ تلقائياً. كذلك، قد يُشخَّص مرضى النوبات الصرعية خطأً على أنهم مصابون بالصداع النصفي (الشقيقة) أو التهاب الدماغ أو غيرها من الأحداث غير الصرعية الانتيابية، ومن المُرجح أن يتم علاجهم بشكل غير مناسب باستخدام علاجات لا تفيدهم، كما قد يُحرمون من العلاجات المحددة والفعالة لحالتهم [37].

6. التدبير والعلاج:

الهدف من العلاج لدى المرضى الذين يعانون من نوبات الصرع هو الوصول لحالة خالية من النوبات الصرعية وبأقل آثار ضارة. ويتم تحقيق هذا الهدف لدى أكثر من 60% من المرضى الذين يحتاجون إلى العلاج من خلال استخدام مضادات الاختلاج. ومع ذلك، يعاني العديد من المرضى من آثار ضارة من هذه الأدوية، ويعاني بعض المرضى من مقاومة للعلاج الطبي. وجدت دراسة أجريت عام 2017 أن أقل من ثلثي المرضى الذين تم تشخيصهم حديثًا بالصرع لم يتخلصوا من النوبات بعد عام واحد من العلاج.

وجدت دراسة أخرى نشرت في عام 2000 أن معدل الشفاء من النوبات يبلغ 64٪، وهو مطابق تقريبًا للمعدل الموجود في الدراسة الأحدث [38]. العلاج الأحادي مرغوب فيه لأنه يقلل من احتمالية الآثار الضارة بالإضافة لتجنب خطر التفاعلات الدوائية. بالإضافة إلى ذلك، قد يكون العلاج الأحادي أقل تكلفة من العلاج المتعدد، حيث أن العديد من مضادات الاختلاج الأقدم لها خصائص محفزة للإنزيمات الكبدية وبالتالي فهي تقلل من مستوى الدواء المصاحب في المصل، وبالتالي تزيد الجرعة المطلوبة من الدواء المصاحب.

يعاني الأشخاص الذين يتعرضون للنوبات الصرعية من تغيرات نفسية واجتماعية بعد تشخيصهم بالمرض؛ ولذلك، قد تكون هناك حاجة إلى إعادة التأهيل الاجتماعي و/أو المهني. يجب على الأطباء طمأنة المرض وتقليل المخاوف التي قد يخلفها تشخيص الصرع لديهم. على سبيل المثال، قد يعيش مرضى الصرع في خوف من التعرض للنوبة التالية، وقد لا يتمكنون من القيادة أو العمل على المرتفعات.

يجب إحالة المرضى الذين يعانون من نوبات مستعصية إلى طبيب أعصاب أو طبيب مختص لإجراء مزيد من الفحوص، بما في ذلك مراقبة تخطيط كهربية الدماغ بالفيديو (EEG)، لتحديد مسببات النوبة. يوصى باستشارة جراح الأعصاب عند النظر في إمكانية العلاج الجراحي.

1.6. العلاج بمضادات الاختلاج:

التدبير الأساسي لعلاج النوبات هو استخدام الأدوية المضادة للاختلاج. يعتمد اختيار الدواء وتفضيله على التشخيص الدقيق لمتلازمة الصرع، حيث تختلف الاستجابة لمضادات الاختلاج بين المتلازمات المختلفة. ربما يعكس الاختلاف في الاستجابة الآليات الفيزيولوجية المرضية المختلفة في الأنواع المختلفة من النوبات ومتلازمات الصرع.

بعض مضادات الاختلاج (مثل لاموتريجين، توبيراميت، حمض فالبرويك، زونيساميد) لها آليات عمل متعددة، وبعضها (مثل الفينيتوين، كاربامازيبين، إيثوسكسيميد) لها آلية عمل واحدة معروفة فقط. يمكن تقسيم مضادات الاختلاج إلى مجموعات كبيرة بناءً على آليات عملها، كما يلي:

- ❖ حاصرات التنشيط المتكرر لقناة الصوديوم: الفينيتوين، كاربامازيبين، أوكسكاربازيبين، إيسليكاربازيبين، لاموتريجين، توبيرامات، سينوباميت
- ❖ معززات التثبيط البطيء لقناة الصوديوم: لاكوساميد، روفيناميد
- ❖ معززات مستقبلات حمض غاما أمينوبوتيريك (GABA): الفينوباربيتال، البنزوديازيبينات، كلوبازام، جاناكسولون
- ❖ حاصرات مستقبلات حمض N–ميثيل–د–الأسبارتيك (NMDA): فلبامات
- ❖ حاصرات مستقبلات حمض البروبيونيك ألفا أمينو 3 هيدروكسي 5 ميثيل 4 إيزوكسازول: بيرامبانيل، توبيراميت
- ❖ حاصرات قنوات الكالسيوم T: إيثوسكسيميد، فالبروات
- ❖ حاصرات قنوات الكالسيوم N و L: لاموتريجين، توبيرامات، زونيساميد، فالبروات
- ❖ حاصرات مواقع الارتباط الفريدة: جابابنتين، ليفيتيراسيتام، بيرامبانيل
- ❖ مثبطات الأنهيدراز الكربونية: توبيرامات، زونيساميد
- ❖ فاتحات قنوات البوتاسيوم العصبية ([KCNQ [Kv7) : إزوجابين
- ❖ مضادات الاختلاج الأخرى: كانابيديول، ستريبنتول، فينفلورامين.

2.6. مضادات الاختلاج لأنواع محددة من النوبات:

نناقش في هذا القسم استخدام مضادات الاختلاج في نوبات الغياب (الداء الصغير)، والنوبات المنشطة، والنوبات الرمعية العضلية، والنوبات التوترية الرمعية. يلي ذلك أيضًا مناقشة حول علاج النوبات البؤرية، بما في ذلك الحالات المقاومة، مع بعض النتائج التي توصلت إليها الدراسات وتجربة الأدوية المضادة للصرع القياسية والجديدة (SANAD) [39].

1.2.6. نوبات الغياب Absence Seizures :

في حالة وجود نوبات الغياب فقط، يعالجها معظم أطباء الأعصاب باستخدام إيثوسكسيميد. إذا كانت نوبات الغياب موجودة جنبًا إلى جنب مع أنواع النوبات الأخرى (على سبيل المثال، النوبات التوترية الرمعية المعممة، ونوبات الرمع العضلي)، فإن الاختيارات هي حمض الفالبرويك، أو اللاموتريجين، أو توبيراميت.

لا يستخدم الكاربامازيبين أو الجابابنتين أو التيجابين، لأن هذه الأدوية قد تؤدي إلى تفاقم نوبات الغياب. من غير المؤكد ما إذا كان البريجابالين، وهو دواء مرتبط بالجابابنتين، قد يؤدي أيضًا إلى تفاقم هذا النوع من النوبات.

خلص الباحثون في تجربة فردية مزدوجة التعمية ومعشاة ذات شواهد قارنت الفعالية والتحمل والتأثيرات النفسية العصبية للإيثوسكسيميد وحمض الفالبرويك واللاموتريجين لدى الأطفال الذين تم تشخيصهم حديثًا بالصرع الغيابي في مرحلة الطفولة إلى أن الإيثوسوكسيميد كان الدواء المفضل لهذا العلاج السريري [40]. كان الفالبروات بنفس فعالية الإيثوسوكسيميد في حالات صرع الغياب لدى الأطفال التي تم تشخيصها حديثًا، لكنه كان مرتبطًا بآثار ضارة أكثر.

2.2.6. النوبات التوترية Tonic، النوبات الرمعية العضلية Myoclonic، النوبات التوترية الرمعية:

قد يعاني المرضى المصابون بمتلازمة لينوكس–جاستو من نوبات صرع، ومن الأفضل علاج هذه المتلازمة بأدوية واسعة النطاق (مثل حمض الفالبرويك، اللاموتريجين، توبيرامات) أو الفلبامات كحل أخير. تشمل طرق العلاج الأخرى استخدام تحفيز العصب المبهم (VNS). وافقت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) على العديد من الأدوية مثل روفيناميد، وكلوبازام، [41] توبيراميت ممتد المفعول، [42– 45] كانابيديول، [46–48] وستريبنتول [49] كعلاج مساعد للنوبات المرتبطة بمتلازمة لينوكس غاستو، أو متلازمة درافيت، أو مرض التصلب الحدبي المعقد.

نوبات الرمع العضلي لها توزيع ثنائي. عادة ما يكون تشخيص الرضع المصابين بصرع الرمع العضلي قليلاً؛ ومع ذلك، في أواخر مرحلة الطفولة والمراهقة، غالبًا ما تكون متلازمة صرع الرمع العضلي عند الشباب (JME) هي السبب الأشيع لنوبات الرمع العضلي.

عادةً ما يتم التحكم في النوبات المرتبطة بـ JME بسهولة باستخدام الدواء المضاد للصرع واسع النطاق المناسب (AED)، ولكن حالة JME لها فرصة تكرار مرتفع يبلغ حوالي 80–90٪ بعد التوقف عن مضادات الاختلاج. أفضل الأدوية لـ JME ونوبات الرمع العضلي هي حمض فالبرويك، لاموتريجين، وتوبيراميت. تمت الموافقة على ليفيتيراسيتام من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) كعلاج مساعد لـ JME؛ وهذا هو الدواء الأول المعتمد لهذه المتلازمة.

تشير الأدلة إلى أن الزونيساميد قد يكون مفيدًا في علاج JME. لوحظ أنه إذا تم استخدام أدوية النوبات الجزئية، مثل الفينيتوين والكاربامازيبين، لعلاج JME، فقد لا تكون هذه العوامل غير فعالة فحسب، بل قد تؤدي في بعض الحالات إلى تفاقم النوبات. تستجيب النوبات التوترية الرمعية المعممة الأولية لحمض الفالبرويك، أو التوبيرامات، أو اللاموتريجين. ويستخدم إلى ليفيتيراسيتام والبيرامبانيل كعلاج مساعد لهذه النوبات.

3.2.6. الصرع المعمم وغير المصنف generalized and unclassified epilepsies:

خلص الباحثون في دراسة (SANAD) إلى أن الفالبروات يجب أن يظل الدواء المفضل للعديد من المرضى الذين يعانون من الصرع العام وغير المصنف، حيث أنه أفضل تحملاً من التوبيرامات وأكثر فعالية من اللاموتريجين [50] ومع ذلك، عند النساء في سن الإنجاب، يجب الانتباه للآثار الضارة المحتملة للفالبروات أثناء الحمل (العيوب الخلقية الشديدة وضعف النمو المعرفي) مع فوائد السيطرة على النوبات. لم يتم تضمين ليفيتيراسيتام وزونيساميد في الدراسة، وتم اختبار اللاموتريجين والتوبيراميت والفالبروات فقط.

ومع ذلك، أشارت دراسة أجراها شالكروس وزملاؤه إلى أنه في حين أن التعرض أثناء المرحلة الجنينية للفالبروات يرتبط بعجز لغوي وضعف النمو الحركي لدى الأطفال، فإن الأمر نفسه لا ينطبق على ليفيتيراسيتام. في الدراسة، أدى التعرض للفالبروات إلى حصول الأطفال على درجات أقل في اختبارات الفهم والقدرات اللغوية التعبيرية والمهارات الحركية مقارنة بالأطفال الذين تعرضوا لليفيتيراسيتام. في الواقع، لم يختلف الأطفال الذين تعرضوا لليفيتيراسيتام عن الأطفال الذين لم يتعرضوا لأي دواء في اختبارات التفكير والحركة واللغة عند اختبارهم في سن 36–54 شهرًا [51، 52].

4.2.6. نوبات الصرع البؤري Focal-onset seizures:

في النوبات البؤرية، هناك العديد من الخيارات العلاجية، بما في ذلك كاربامازيبين، وسينوبامات، ولاكوساميد، ولاموتريجين، وأوكسكاربازيبين، وتوبيراميت. يمكن النظر في العلاج المساعد باستخدام ليفيتيراسيتام، أو تيجابين، أو جابابنتين، أو بريجابالين، أو لاكوساميد، أو سينوبامات، في حالة فشل العلاج الأحادي الأول أو الثاني بالمشاركة مع علاجات الخط الأول. من المهم مناقشة التأثيرات الضارة لمضادات الاختلاج مع المرضى، لأن فعالية مضادات الاختلاج متشابهة نوعا ما [53].

أظهرت الدراسة فعالية مماثلة للكاربامازيبين والفينيتوين والبريميدون والفينوباربيتال [54] ومع ذلك، كان الرجال يتحملون (tolerated) الكاربامازيبين والفينيتوين بشكل أفضل من النساء. وأظهرت نتائج الدراسة أن الكاربامازيبين وحمض الفالبرويك لهما فعالية مماثلة ومع ذلك، أشار تحليل المجموعة الفرعية للنوبات البؤرية المعقدة إلى أن الكاربامازيبين قد يكون خيارًا أفضل من الفالبروات [55].

في الأشخاص المسنين (المرضى الذين تتراوح أعمارهم بين ≤60 عامًا) كان اللاموتريجين والجابابنتين أفضل تحملًا من الكاربامازيبين وكانت الفعالية متماثلة ومع ذلك، تسبب الجابابنتين في آثار ضارة أكثر من اللاموتريجين. أدت هذه النتائج إلى التوصية باستخدام اللاموتريجين كعلاج وحيد في الخط الأول للمرضى المسنين [56].

على الرغم من أن الكاربامازيبين هو العلاج الدوائي القياسي، إلا أن اللاموتريجين أفضل سريريًا لإنه يحتاج وقت طويل حتى يطور الشخص تحمل تجاهه وأيضًا يعتبر اللاموتريجين بديل فعال من حيث التكلفة للكاربامازيبين للمرضى الذين يعانون من النوبات البؤرية في بدايتها [57]. تم اختبار جميع الأدوية الجديدة كعلاجات مساعد، وتم إجراء مقارنات مباشرة بين الأدوية الجديدة والكاربامازيبين في أوروبا. وبشكل عام، فإن الأدوية الجديدة لها فعالية إحصائية مماثلة ولكن آثارها الضارة أقل من الكاربامازيبين.

من بين مضادات الاختلاج الجديدة، يبدو أن اللاموتريجين والتوبيراميت لهما نطاق واسع من التأثير في العديد من أنواع النوبات [58]. قامت الأكاديمية الأمريكية لطب الأعصاب وجمعية الصرع الأمريكية بتجميع فرقة عمل قامت بمراجعة الأدبيات وقدمت توصيات قائمة على الأدلة للعلاج الأحادي، والعلاج المساعد، وعلاج النوبات المعممة الأولية، والعلاج عند الأطفال، وعلاج الصرع المقاوم [59].

إذا فشل الكاربامازيبين في السيطرة على النوبات، يتم اعتبار لاموتريجين، توبيراميت، تيجابين، جابابنتين، ليفيتيراسيتام، أوكسكاربازيبين، بريجابالين، وزونيساميد الخط الثاني أو الثالث للعلاج. يشار إلى استخدام العديد من مضادات الاختلاج الجديدة، بما في ذلك لاموتريجين، وتوبيراميت، وأوكسكاربازيبين، كعلاج وحيد. على الرغم من أن مضادات الاختلاج الجديدة تعتبر علاجًا من الدرجة الثانية أو الثالثة، إلا أنه يمكن استخدامها كعلاج من الدرجة الأولى لدى بعض المرضى [60].

في أكتوبر 2013، وافقت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية على تغييرات في تصنيف الإيزوجابين، وأكدت على المخاطر المتزايدة للتأثيرات الضارة الدائمة، مثل تشوهات الشبكية، وفقدان الرؤية، وتغير لون الجلد. وأوصت الوكالة بأن يقتصر استخدام الإزوجابين على المرضى الذين لديهم استجابة غير كافية للعديد من العلاجات الأخرى والذين تفوق فوائد العلاج مخاطره. كما أوصت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية بإجراء فحوصات للعين للمرضى قبل البدء في تناول الإيزوجابين، وكذلك كل 6 أشهر خلال فترة العلاج [61، 62].

5.2.6. الصرع المقاوم على العلاج:

على الرغم من أن مصطلح الصرع المقاوم للعلاج يتم استخدامه للحالات التي تفشل في الاستجابة لثلاثة أدوية مضادة للصرع، فقد اقترحت الرابطة الدولية لمكافحة الصرع (ILAE) تعريف الصرع المقاوم للأدوية على أنه الفشل في تحقيق حرية مستدامة في النوبات على الرغم من تناول اثنين من الأدوية المضادة للصرع، إما كعلاج وحيد أو مجتمعة [63، 64].

يجب أن يتم اختيار الأدوية واستخدامها بشكل مناسب، ويجب أن يكون الفشل قد حدث بسبب نقص الفعالية وليس بسبب الآثار الضارة. اضطراب نقص الكيناز المعتمد على السيكلين 5 (CDD) (CDKL5) هو اعتلال دماغي صرعي نادر ناجم عن طفرات في جين CDKL5. جاناكسولون هو مُعدِّل إيجابي لمستقبل GABAA. يرتبط بشكل خاص بمستقبلات GABAA لتعزيز آثارها المثبطة.

يشار إليه للنوبات المرتبطة باضطراب نقص الكيناز المعتمد على السيكلين 5 (CDD) (CDKL5) في المرضى الذين تتراوح أعمارهم بين عامين أو أكثر. استندت الموافقة إلى تجربة المرحلة الثالثة من MARIGOLD.

أظهر المرضى الذين عولجوا بالجاناكسولون (عددهم = 49) انخفاضًا متوسطًا بنسبة 30.7% في تكرار النوبات الحركية الرئيسية لمدة 28 يومًا، مقارنة بانخفاض قدره 6.9% لدى أولئك الذين يتلقون العلاج الوهمي (عددهم = 51) (ع= 0.0036). شهد المرضى الذين عولجوا بالجاناكسولون لمدة 12 شهرًا على الأقل (العدد = 48) انخفاضًا متوسطًا بنسبة 49.6٪ في تكرار النوبات الحركية الكبرى [65].

وجدت دراسة لمعايير ILAE لدى مرضى الصرع الأطفال أن احتمالية التخلص من النوبات كانت 65%، 29%، 27% و21%، على التوالي، مع تجارب الأنظمة العلاجية المتعاقبة. يجب إحالة المرضى الذين يعانون من الصرع المقاوم للعلاج إلى طبيب مختص.

قد يكون العلاج المناعي استراتيجية علاجية قابلة للتطبيق في مجموعة فرعية من مرضى الصرع الذين تكون نوباتهم مقاومة للعلاج باستخدام مضادات الصرع التقليدية وسبب الصرع لديهم ناجم عن ضعف التحكم في النوبات بسبب وجود أجسام مضادة عصبية [66]. وجد إيوريو وزملاؤه أجسامًا مضادة خاصة بالمستضد العصبي في 9 من 30 مريضًا يعانون من الصرع المقاوم للعلاج ولوحظ أن 75٪ المرضى الذين تلقوا:

- علاجًا مناعيًا بالستيرويدات الوريدية والجلوبيولين المناعي وريدياً لمدة 6 أشهر
- ميثيل بريدنيزولون الوريدي، والجلوبيولين المناعي وريدياً، وريتوكسيماب
- الستيرويدات الوريدية، و5 دورات من فصاد البلازما، والستيروئيدات عن طريق الفم.

كان لديهم انخفاض في تكرار النوبات بنسبة 50٪ أو أكثر [67].

3.6. مضادات الاختلاج في مجموعات محددة من المرضى:

1.3.6. حديثي الولادة والأطفال والمرضى المسنين:

بشكل عام، يحتاج حديثي الولادة والأطفال إلى جرعات تحميل مماثلة لكل كيلوغرام من وزن الجسم، لكنهم يميلون إلى استقلاب الأدوية بشكل أسرع من البالغين. كما أن هذه الفئة لديهم زيادة سريعة في الحجم الإجمالي للتوزيع. في المقابل، يحتاج المرضى المسنون إلى جرعات أولية وجرعات تحميل أقل، وذلك بسبب السمات الطبيعية التالية لعملية الشيخوخة[68] :

- ❖ تباطؤ عملية الاستقلاب الغذائي الكبدي
- ❖ انخفاض تصفية الكلى
- ❖ انخفاض أحجام التوزيع

2.3.6. النساء اللواتي يستخدمن وسائل منع الحمل:

مضادات الاختلاج التي تحفز الإنزيمات الكبدية، مثل كاربامازيبين، الفينيتوين، الفينوباربيتال، بريميدون، فلبامات، لاموتريجين، توبيرامات، وأوكسكاربازيبين، تقلل من فعالية حبوب منع الحمل عن طريق الفم. تسبب بعض مضادات الاختلاج هذا التفاعل الدوائي بطريقة تعتمد على الجرعة، مع تأثير ضئيل عند الجرعات المنخفضة. يستخدم بعض أطباء التوليد جرعة عالية من هرمون الاستروجين والبروجستيرون لمنع الحمل لمواجهة هذا التأثير. النهج البديل وربما المفضل هو استخدام وسيلة ثانية لمنع الحمل[69] .

3.3.6. النساء في سن الإنجاب والنساء الحوامل:

في عام 2009، أصدرت الأكاديمية الأمريكية لطب الأعصاب وجمعية الصرع الأمريكية مبادئ توجيهية جديدة لإدارة الأدوية المضادة للصرع (AEDs) أثناء الحمل [70، 71]. تغطي هذه المبادئ التوجيهية مضاعفات الولادة والتغير في تكرار النوبات؛ ومخاطر حدوث تأثيرات مطفرة ناتجة عن الأدوية ونتائج الفترة المحيطة بالولادة.

يجب على المرأة في سن الإنجاب أن تتناول حمض الفوليك، على الأقل 0.4 ملغ يومياً، لتقليل معدل تشوهات الأنبوب العصبي لدى الجنين. بالإضافة إلى ذلك، تشير الأدلة بقوة إلى أنه خلال فترة الحمل، يجب على النساء تناول الدواء الذي يتحكم بشكل أفضل في الصرع. لا ينصح بتبديل الأدوية أثناء الحمل، بسبب خطر فقدان السيطرة على النوبات ولأن ذلك يعرض الجنين لتعدد الأدوية.

تظهر البيانات المستمدة من دراسات متعددة وجود خطر كبير للعيوب الخلقية عند إضافة مضادات الاختلاج في العلاج المتعدد. يجب الحصول على مستويات متكررة من الدواء في المصل بسبب التغيرات الفسيولوجية العديدة التي تحدث أثناء الحمل، بما في ذلك التغيرات في حجم التوزيع، وارتباط البروتين، والامتصاص غير المنتظم.

على وجه الخصوص، تم توثيق انخفاض تركيز اللاموتريجين في مصل الدم في الثلث الثالث من الحمل، ويجب تعديل الجرعة بعد الولادة.

4.3.6. المرضى الذين يعانون من القصور الكبدي والكلوي:

يتم إطراح جابابنتين، بريجابالين، ليفيتيراسيتام، ولاكوساميد في الغالب عن طريق التصفية الكلوية، ويمكن تعديل جرعاتها في حالة القصور الكلوي. هذه العوامل مفيدة في المرضى الذين يعانون من الفشل الكبدي. يتم استخدام اللاموتريجين، الذي يتم استقلابه عن طريق الجلوكورونيدات، وهو من تفاعلات الطور الثاني الاستقلابية، أيضًا في بعض المرضى الذين يعانون من القصور الكبدي.

تتوفر بيانات كثيرة عن استخدام الفينيتوين في حالة القصور الكبدي والكلوي. ومع ذلك، فإن الفينيتوين ليس دواءً مفضلاً بسبب حركيته غير الخطية، وتحفيز إنزيمات الكبد، والتفاعلات الدوائية العديدة، والدرجة العالية من الارتباط بالبروتينات. من بين جميع مضادات الاختلاج، ارتبط الفينيتوين والكاربامازيبين وحمض الفالبرويك بحدوث إصابة كبدية حادة.

7. التوقف عن تناول مضادات الاختلاج:

بعد أن يتعافى الشخص من النوبات لمدة 2–5 سنوات قد يفكر الطبيب في إيقاف الدواء. يتخلص العديد من المرضى من العديد من متلازمات الصرع في مرحلة الطفولة ولا يحتاجون إلى تناول مضادات الاختلاج. يبلغ معدل انتكاس النوبات عند البالغين حوالي 40–50%؛ أما بالنسبة للأطفال فهي حوالي 25%. ربما يعكس هذا الاختلاف متلازمات الصرع المختلفة السائدة في كلا المجموعتين.

يبلغ معدل تكرار الإصابة خلال مرحلة البلوغ لدى المرضى الذين يعانون من صرع الرمع العضلي الشبابي (JME) حوالي 80–90%، حتى في المرضى الذين أمضوا سنوات عديدة في الشفاء من النوبات بجرعات منخفضة من مضادات الاختلاج المناسبة [72,73].

1.7. خطر تكرار النوبات:

يستخدم العديد من أطباء الأعصاب عوامل التي تشير لتكرار نوبات جديدة من أجل تقييم مدى قابلية المرضى للتوقف عن تناول مضادات الاختلاج. تعمل النتائج الطبيعية لفحص مخطط كهربية الدماغ (EEG) والتصوير بالرنين المغناطيسي للدماغ (MRI) على تقليل خطر الانتكاس بعد التوقف عن تناول الدواء، في حين أن التشوهات الصرعية أو التشوهات البؤرية في مخطط كهربية الدماغ و/أو التشوهات القشرية أو الحوفية البؤرية في فحص التصوير بالرنين المغناطيسي للدماغ تزيد بشكل كبير خطر الانتكاس. تشمل العوامل الإضافية المرتبطة بزيادة خطر تكرار النوبات بعد التوقف ما يلي[74] :

- وجود عدة أنواع من النوبات
- ارتفاع عدد وتواتر النوبات
- وجود مدة طويلة من الصرع قبل السيطرة على النوبات

2.7. انتكاسة النوبات:

حوالي 75% من حالات النوبات تنتكس بعد التوقف عن تناول الدواء في السنة الأولى، وما لا يقل عن 50% من المرضى الذين يصابون بنوبة أخرى يصابون بها في الأشهر الثلاثة الأولى. لذلك، ينصح المرضى بمراعاة الاحتياطات الصارمة للنوبات (بما في ذلك عدم القيادة) لمدة 3 أشهر على الأقل بعد التوقف، يوصي بعض الأخصائيين بإيقاف جميع مضادات الاختلاج، باستثناء البريميدون والفينوباربيتال والبنزوديازيبينات، تدريجيًا على مدى 6–10 أسابيع إذا تم استخدامها لفترة طويلة. والتوقف عن استخدام البريميدون والفينوباربيتال والبنزوديازيبينات على مدى 10–16 أسبوعًا[75] .

8. العلاج غير الدوائي:

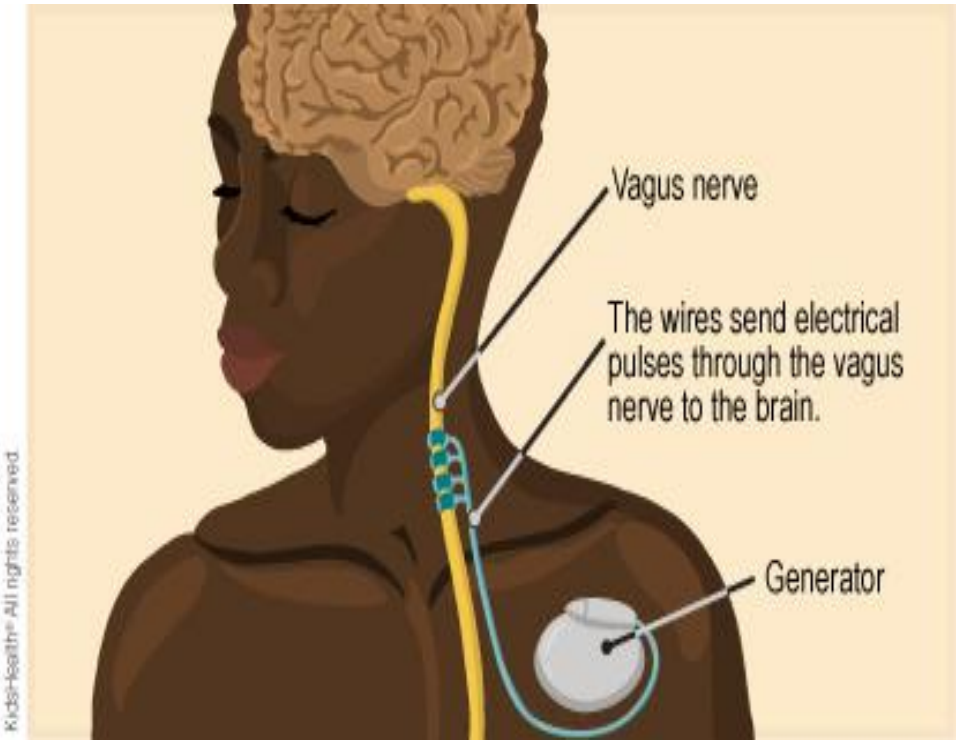
تعد الحمية الكيتونية أو نظام أتكينز المعدل وتحفيز العصب المبهم (VNS) من الطرق غير الدوائية لعلاج المرضى الذين يعانون من النوبات التي لا تستجيب للأدوية المضادة للصرع. عادة ما يستخدم النظام الغذائي الكيتوني عند الأطفال. وافقت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية على VNS للمراهقين والبالغين المصابين بالصرع الجزئي المقاوم، لكن من خلال الممارسة السريرية لوحظ أيضاً فعالية وسلامة هذا الإجراء لدى الأطفال والمرضى الذين يعانون من الصرع المعمم.

1.8. تحفيز العصب المبهم (VNS):

هي تقنية تتضمن الزرع الجراحي لجهاز تحفيز العصب المبهم وهذه التقنية معتمد من إدارة الغذاء والدواء الأمريكية لعلاج الصرع البؤري المقاوم للعلاج لدى المرضى الذين تزيد أعمارهم عن 12 عامًا. تثبت بعض الدراسات فعاليته في النوبات البؤرية وفي عدد صغير من المرضى الذين يعانون من الصرع المعمم الأولي. أظهرت الدراسات العشوائية فعالية متواضعة بعد 3 أشهر، لكن بعد الاستخدام لمدة أطول أظهر المرضى تحسناً أكبر.

وفقًا لسجل الشركات المصنعة، تبلغ فعالية جهاز التحفيز بعد 18 شهرًا 40–50%، حيث يتم تعريف الفعالية على أنها تقليل النوبات بنسبة 50% أو أكثر. أبلغ العديد من المرضى عن تحسن في شدة النوبات والمزاج العام. أفادت الدراسات السريرية عن انخفاض متوسط في النوبات بنسبة 50٪ على الأقل في حوالي 50٪ من المرضى.

على الرغم من أن VNS لم تتم الموافقة عليه في البداية من قبل إدارة الغذاء والدواء (FDA) للأطفال أو المرضى الذين يعانون من الصرع المعمم، إلا أن المختصين وجدوا أيضًا أن هذه المجموعات استفادت بشكل كبير من VNS. عدد قليل من المرضى يشفون بشكل تام من النوبات عند استخدام ال VNS، وحوالي ربع المرضى لا يحصلون على فائدة كبيرة [76]. يعاني بعض المرضى من تحسن سريري من حيث حدوث نوبات أخف وأقصر.

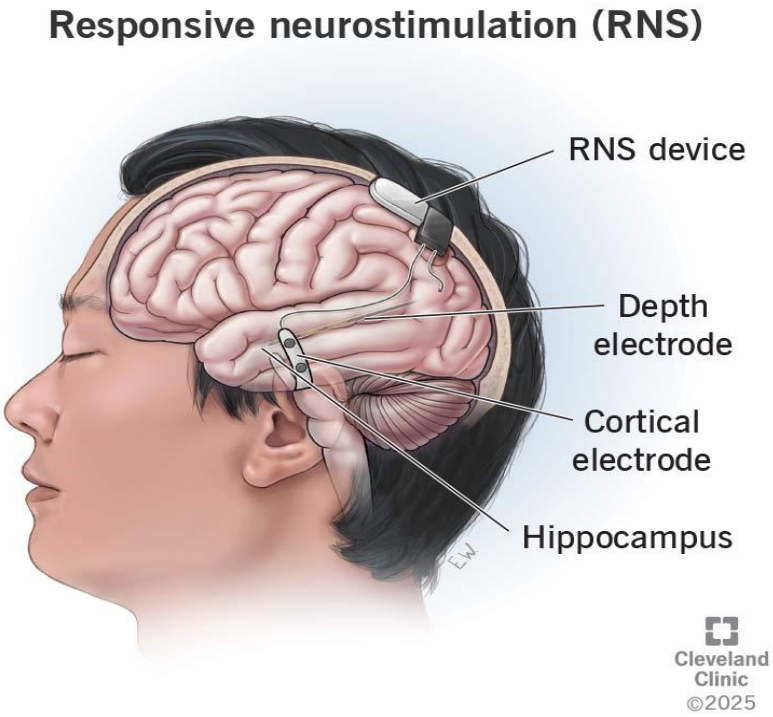


الشكل (3): تحفيز العصب المبهم.

2.8. المنبه العصبي القابل للزرع Implantable neurostimulator:

وهو جهاز يتم زرعه في الجمجمة، يستشعر ويسجل أنماط تخطيط كهربية القشرة المخية ويعطي نبضات قصيرة لايقاف بدء حدوث النوبات الصرعية في الدماغ. وخلصت لجنة الأجهزة العصبية التابعة لإدارة الغذاء والدواء الأمريكية إلى أن هذا الجهاز آمن وفعال في المرضى الذين يعانون من الصرع الجزئي والذين فشلت معهم الطرق الأخرى لعلاج الصرع وأن الفوائد تفوق المخاطر [77].

في نوفمبر 2013، وافقت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية على هذا النظام لتقليل النوبات لدى المرضى الذين يعانون من الصرع المقاوم للأدوية [78، 79]. استندت الموافقة إلى تجربة سريرية شملت 191 شخصًا يعانون من الصرع المقاوم للأدوية. تم زرع المحفز العصبي في جميع هؤلاء المرضى ولكن تم تفعيله في نصفهم فقط. بعد 3 أشهر، انخفض متوسط عدد النوبات شهريًا لدى المرضى الذين يستخدمون الجهاز المنشط بنسبة 34% في المتوسط، مقارنة بانخفاض متوسط قدره 19% تقريبًا في المرضى الذين يستخدمون جهازًا غير نشط.



الشكل (4): المنبه العصبي القابل للزرع.

3.8. استئصال الفص واستئصال الآفة Lobectomy and Lesionectomy:

يعتبران الإجراءان الرئيسيان من جراحة الدماغ لعلاج الصرع. في الماضي، كانت الجراحة التلطيفية الأكثر شيوعًا هي بضع الفص الأمامي، والتي كانت مخصصة للمرضى الذين يعانون من نوبات تشنجية مستعصية، والذين غالبًا ما يعانون من إصابات في الوجه والرقبة نتيجة السقوط. لم تعد هذه الجراحة تُجرى بعد الآن لأن استخدام تحفيز العصب المبهم (VNS) في هؤلاء المرضى له فعالية جيدة.

من الممكن إجراء العديد من العمليات الجراحية العلاجية، بما في ذلك استئصال الفص واستئصال الآفة. بشكل عام، يجب تعيين منطقة الصرع باستخدام مراقبة فيديو تخطيط كهربية الدماغ (video–EEG)، وفي بعض المرضى، باستخدام الأقطاب الكهربائية داخل الجمجمة.

1.3.8. استئصال الفص:

نتائج جراحات الفص الصدغي أفضل من نتائج العمليات الجراحية في المناطق الأخرى. إذا كان المريض يعاني من نوبات الفص الصدغي من جانب واحد (كما لوحظ في فيديو تخطيط أمواج الدماغ) وتصلب الحصين من جانب واحد (كما لوحظ في تصوير الدماغ بالرنين المغناطيسي [MRI])، فإن احتمال حدوث استجابة للعلاج من الدرجة الأولى (لا توجد نوبات) خلال سنتين حوالي 85%.

في تجربة جراحية عشوائية مضبوطة أجريت على 80 مريضًا يعانون من صرع الفص الصدغي، كان 58% من المرضى في المجموعة العشوائية الذين خضعوا لجراحة الفص الصدغي الأمامي خاليين من النوبات التي تضعف الوعي لمدة عام واحد، مقارنة بـ 8% في المجموعة التي تلقت العلاج المضاد للاختلاج [80]. وكانت نوعية الحياة أفضل في مرضى المجموعة الجراحية.

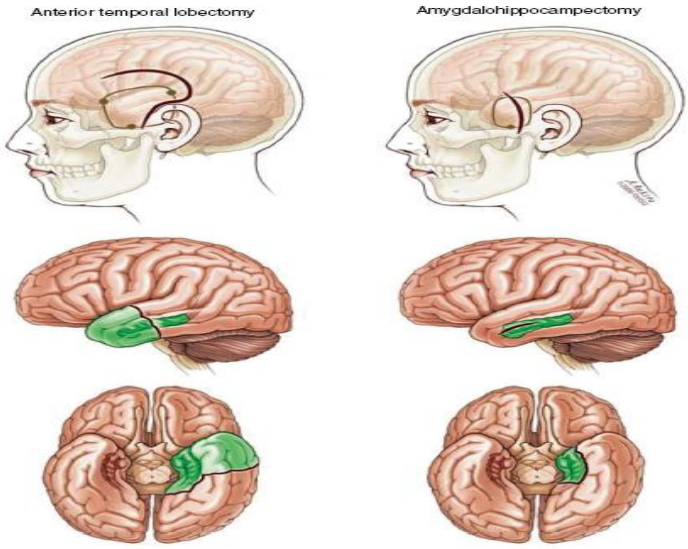
وفقًا للأبحاث، فإن استئصال اللوزة الحصينية بالليزر الموجه بالرنين المغناطيسي (SLAH) فعال على الأقل مثل الاستئصال القياسي. في دراسة أجريت على 7 مرضى تلقوا SLAH و10 مرضى خضعوا لعملية استئصال قياسية (إما استئصال الفص الصدغي الأمامي المفتوح أو استئصال اللوزة الحصينية)، أظهر 9 من 10 مرضى في المجموعة الأخيرة انخفاضًا ملحوظًا في مهام الذاكرة البصرية/اللفظية (P <.002)،

مقارنة مع 1 من 7 مرضى في المجموعة السابقة في حين أن 6 من 7 مرضى خضعوا للاستئصال بالليزر أظهروا تحسنًا كبيرًا في 1 أو أكثر من مقاييس الذاكرة، فإن 4 فقط من 10 مرضى خضعوا للاستئصال القياسي قاموا بذلك.

2.3.8. استئصال الآفة:

في دراسة تم تقديمها في الاجتماع السنوي السادس والستين لجمعية الصرع الأمريكية، اقترح الباحثون أن عمليات استئصال الآفة الأصغر في العلاج الجراحي للنوبات قد تكون فعالة مثل عمليات الاستئصال الأكبر، في مجموعة مختارة من المرضى الأطفال، وقد تنقذ الأطفال من المشاكل الوظيفية ومشاكل النمو المعرفي. [81]. أبلغ الباحثون عن نتائج 25 طفلاً مصابين بالصرع الجزئي المستعصي الذي كان سلبيًا في التصوير بالرنين المغناطيسي والذين خضعوا لعمليات استئصال القشرة البؤرية.

تم تحديد مناطق الصرع عن طريق تخطيط كهربية الدماغ ثلاثي الأبعاد، والتصوير المقطعي المحوسب أحادي الفوتون (SPECT)، والتصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني (PET). المرضى المعالجين لم يتعرضوا لنوبات أخرى في 3 من 7 مرضى يعانون من خلال التنسج القشري البؤري من النوع الأول، و7 من 12 مريضًا يعانون من خلال التنسج القشري البؤري من النوع الثاني، و3 من 6 مرضى يعانون من تشوهات خفيفة في التطور القشري [82].



الشكل (5): استئصال الآفة المسببة للنوبات الصرعية.

9. استخدام النظام الغذائي الكيتوني في علاج الصرع:

على الرغم من توافر ثلاثة أجيال من الأدوية المضادة للصرع وفعاليتها الملحوظة، إلا أن هذه الأدوية لا توفر سيطرة كاملة على النوبات لما يقارب 30–40% من مرضى الصرع. قد يؤدي العلاج بالأدوية المضادة للنوبات من الجيل القديم إلى آثار ضارة في الجهاز العصبي المركزي (مثل: التهدئة، والإرهاق، والدوخة، واضطرابات التناسق الحركي، والرعاش، والعجز الإدراكي، وتقلبات المزاج، والتغيرات السلوكية)، بالإضافة إلى سُميّة الكبد وتشوهات الأجنة، حيث يُعزى الأخيران بشكل أساسي إلى دواء فالبروات. بالإضافة لذلك، تتفاعل هذه الأدوية بسهولة مع الأدوية الأخرى.

لم تثبت الأدوية المضادة للنوبات الأحدث تفوقاً من حيث الفعالية. ومع ذلك، قد يكون بعضها أفضل من ناحية التحمل وذو حركية دوائية (Pharmacokinetics) أفضل، مما يقلل من احتمالية التفاعل الدوائي. صُممت أدوية الصرع من الجيل الجديد لتكون لها آثار جانبية أقل مقارنة بالأجيال السابقة. وفي الواقع، فإن الآثار الضارة الأكثر شيوعاً والمرتبطة بالجهاز العصبي المركزي تظهر بوتيرة أقل. ومع ذلك، فإن الجيلين الثاني والثالث من الأدوية المضادة للصرع لم يحسنا معدلات الاستجابة لدى المرضى الذين يعانون من الصرع المستعصي. لذلك، يتم حالياً إدخال علاجات بديلة، أحد أمثلتها هو النظام الغذائي الكيتوني (KD) [83].

يعود تاريخ العلاج بالنظام الغذائي الكيتوني إلى عصر أبقراط، عندما كان يتم علاج النوبات عن طريق تقييد تناول بعض الأغذية. ويمكن العثور على أول ذكر للتأثيرات المفيدة للصوم في الصرع في العهد الجديد. وفي العصور الأكثر حداثة، منذ حوالي 150 عاماً، تم علاج طفل يعاني من نوبات بنجاح عن طريق التجويع.

مع تزايد المعرفة حول الاستقلاب، حلت النظم الغذائية عالية الدهون محل الصوم. غير أن ظهور دواء فينيتوئين في عام 1938، والتطوير اللاحق لأدوية صرع أخرى، أدى إلى تراجع استخدام النظام الغذائي الكيتوني بشكل شبه كامل. وفي عام 1994، عاد هذا النظام الغذائي لجذب الانتباه مرة أخرى عندما خضع طفل في الثانية من العمر يعاني من صرع مستعصي لهذا العلاج في مستشفى جونز هوبكنز. حيث حقق حالة خلو من النوبات وتسارع تطوره النفسي–الجسدي [84,85].

يُعد النظام الغذائي الكيتوني (KD) نظامًا غذائيًا منخفض الكربوهيدرات، وغنيًا بالدهون، ومعتدل أو منخفض البروتين (يُعدل وفقًا لمتطلبات الفرد الفردية)، مما يحفز إنتاج الأجسام الكيتونية. أظهرت الدراسات السريرية أن هذا النظام يمكن أن يكون علاجًا فعالًا للصرع المقاوم للأدوية، خاصةً لدى الأطفال والمراهقين [86].

نظرًا لارتفاع معدلات عدم الالتزام، تم تصميم أنواع بديلة وأكثر قبولاً من الناحية الذوقية من النظام الغذائي الكيتوني لتقليل الآثار الضارة وتحسين امتثال المرضى ورضاهم. متوفر حاليًا الأنواع التالية من النظام الغذائي الكيتوني:

- ❖ النظام الغذائي الكيتوني الكلاسيكي(cKD)
- ❖ نظام غذائي يحتوي على الدهون الثلاثية متوسطة السلسلة (MCT)
- ❖ نظام أتكنز المعدل(MAD)
- ❖ علاج المؤشر الغلايسيمي المنخفض (LGIT).

بشكل عام، يمكن استخدام الأنظمة الغذائية الكيتونية في جميع الفئات العمرية. ومع ذلك، فإن معظم البيانات من الأدبيات الطبية تؤكد تحملاً جيدًا وفعالية عالية لهذا النظام الغذائي لدى الرضع والأطفال (حتى سن 10 سنوات)، حيث غالبًا ما يتم تحقيق التحكم الكامل في النوبات والحفاظ عليه.

1.9. آليات عمل النظام الغذائي الكيتوني:

لا تزال الأسس الجوهرية للتأثيرات المضادة للاختلاج في النظام الغذائي الكيتوني غير واضحة، على الرغم من اكتشاف العديد من الآليات المحتملة.

في الماضي، تم أخذ التأثيرات المباشرة للأجسام الكيتونية في الاعتبار؛ ومع ذلك، فإن ضعف الارتباط بين تراكيز الأجسام الكيتونية في البلازما والتأثير المضاد للنوبات هو ما يتم التأكيد عليه حاليًا. تشمل الآليات المحتملة [87,88,89]:

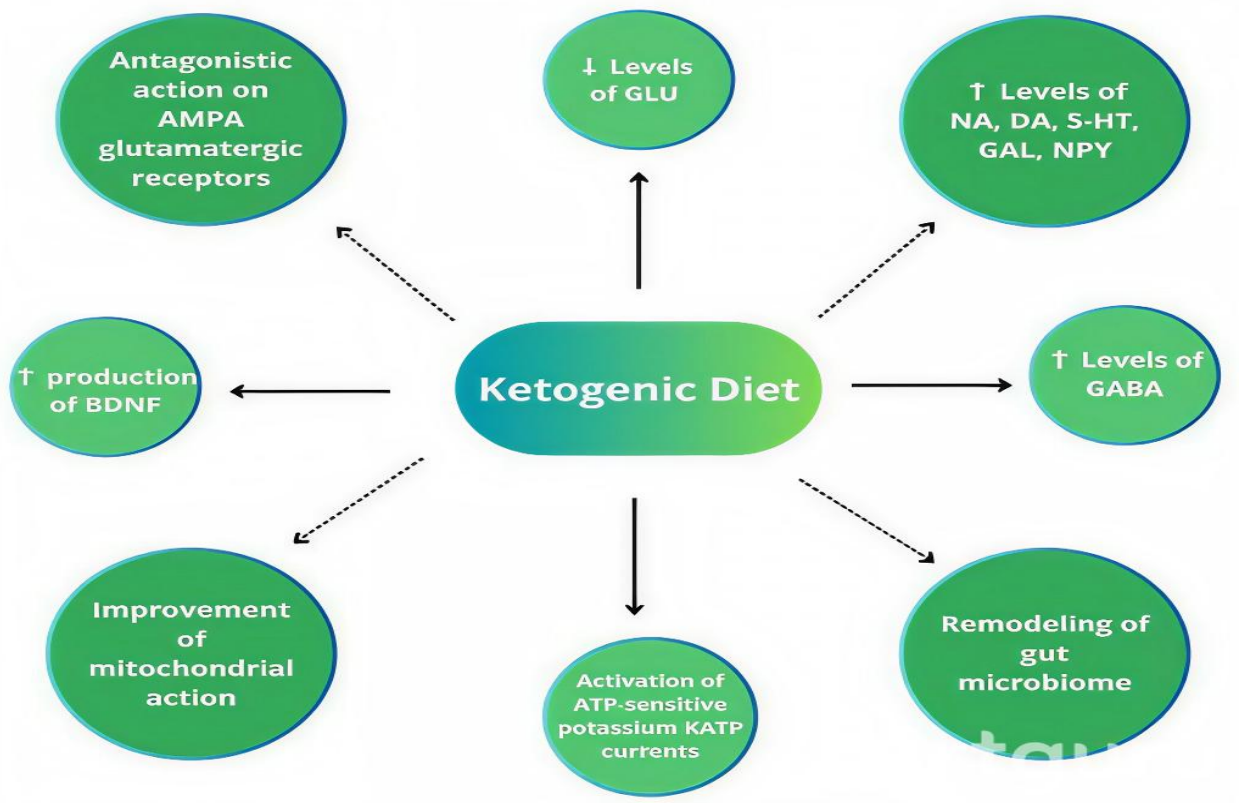
- التأثير التثبيطي المباشر لحمض الديكانويك على مستقبلات الغلوتامات من نوعAMPA
- زيادة مستويات النواقل العصبية (النورإبينفرين، والدوبامين، والسيروتونين) المشاركة في التأثير المضاد للنوبات.
- انخفاض النقل المشبكي للغلوتامات.
- فتح قنوات البوتاسيوم الحساسة للأدينوزين ثلاثي الفوسفات(ATP)
- تحسين وظيفة الميتوكوندريا.
- فرط استتلة الهيستونات.
- تثبيط مسار الهدف الثديي للراباميسين(mTOR) .

تُشير عدة تقارير إلى أن النظام الغذائي الكيتوني يحافظ على التوازن بين نظامي الناقلات العصبية الاستثارية والمثبطة في الدماغ، ويزيد من تراكيز الناقل العصبي المثبّط (GABA) في الدماغ، ويحفّز فرط استقطاب الخلايا العصبية، على سبيل المثال من خلال تنشيط قنوات البوتاسيوم.

قد تسبب الأجسام الكيتونية إزالة المستقلبات الوسيطة في دورة حمض الستريك، وزيادة الفسفرة التأكسدية في الميتوكوندريا وإنتاج الأدينوزين ثلاثي الفوسفات (ATP)، وكذلك تعزيز تخليق مضادات الأكسدة.

تقلل مستويات الغلوكوز المنخفضة في المرضى الذين يتبعون النظام الغذائي الكيتوني من تركيزات البيروفات/أوكسالوأسيتات الخلوية، مما يمكن بدوره أن يسبب فرط استقطاب الخلايا العصبية من خلال تنشيط تيارات قنوات البوتاسيوم الحساسة لـ ATP العصبية (KATP).

تلعب قنوات KATP دور حساس لطاقة الخلية. في آلية التغذية الراجعة، تقلل القنوات من نشاط الخلايا العصبية عندما تكون مستويات الطاقة منخفضة. يتم تنظيم تيارات KATP بواسطة بروتين BAD، وهو بروتين مشارك في السيطرة على عمليات موت الخلايا المبرمج واستقلاب الغلوكوز. يؤدي تنشيط بروتين BAD إلى خفض استقلاب الغلوكوز وتنشيط قنوات KATP، مما يساهم بالتالي في تقليل النشاط العصبي المفرط، والحماية من ظهور النوبات المتكررة التلقائية، وتعزيز الحماية العصبية [90].



الشكل (6): الآليات الرئيسية لعمل النظام الغذائي الكيتوني .

يسبب الأسيتون – وهو أحد الأجسام الكيتونية – تأثيراً مباشراً مضاداً للاختلاج من خلال حث فرط استقطاب الخلايا العصبية وتقليل استثارتها، وذلك بتنشيط قنوات البوتاسيوم ثنائية المسام (K2P)، التي تلعب دوراً محورياً في الحفاظ على جهد الغشاء الكهربي أثناء الراحة والتحكم في استثارة غشاء الخلية العصبية.

كما أشارت تقارير إلى أن الأجسام الكيتونية تقلل من إطلاق بعض الناقلات العصبية مثل الغلوتامات والنورإبينفرين والأدينوزين. تفترض نظرية أخرى أن الأجسام الكيتونية والأحماض الدهنية الحرة تعمل كعوامل فوق جينية تنظم التعبير عن الجينات المرتبطة بالنوبات وتقلل من متيلة الحمض النووي من خلال رفع مستويات الأدينوزين [91].

بالإضافة لذلك، يمكن أن يكون التأثير العصبي الواقي للنظام الغذائي الكيتوني ناتجاً عن زيادة مستويات الكالبيندين، وتنظيم تركيز الكالسيوم داخل الخلايا، وتثبيط عوامل موت الخلايا المبرمج مثل كاسباس 3. يزيد هذا العلاج الغذائي من إزالة الجذور الحرة، مما يقلل بدوره من الضرر الناجم عن الإجهاد التأكسدي.

وقد يتحقق ذلك جزئياً على الأقل من خلال رفع مستويات الغلوتاتيون وتعزيز القدرة المضادة للأكسدة في الميتوكوندريا. بالإضافة إلى ذلك، يثبط النظام الغذائي الكيتوني كلاً من مسار mTOR ومسار العامل النووي Nrf2، مما يسهم في تقليل الإجهاد التأكسدي [92].

يبدو أن التأثير المضاد للاختلاج في النظام الغذائي الغني بالدهون الثلاثية متوسطة السلسلة (MCT) يعتمد على تأثيرات حمض الديكانويك، وليس حمض الأوكتانويك. أظهرت العديد من الدراسات المخبرية أن حمض الديكانويك، عند استخدامه بتراكيز ذات فعالة يظهر خصائص مضادة للصرع من خلال تقليل التيارات الاستثارية بعد المشبكية.

، أظهر حمض الديكانويك – على عكس بيتا–هيدروكسي بيوتيرات أو الأسيتون – نشاطًا مضادًا للنوبات من خلال تأثير تثبيطي مباشر وغير تنافسي على مستقبلات الغلوتامات من نوع AMPA، وخاصة الوحدات الفرعية GluA2/3 منها. كما ورد أن حمض الديكانويك ينشط المستقبل النووي PPARγ مما يؤدي إلى زيادة عدد الميتوكوندريا وتنشيط المركب الميتوكوندري الأول.

يعزز حمض الديكانويك التأثير المضاد للنوبات لدواء الفالبروات. من ناحية أخرى، أدى التناول المتزامن لحمضي الديكانويك والأوكتانويك إلى تفاعل تآزري مضاد للاختلاج، مما قد يساهم في تحسين الفعالية العلاجية للنظام الغذائي الغني بالدهون الثلاثية متوسطة السلسلة [93,94,95].

2.9. فعالية النظام الغذائي الكيتوني في علاج الصرع:

أظهرت تجربة سريرية معشاة فعالية نظام "أتكنز المعدل" (MAD) لدى البالغين المصابين بالصرع البؤري المقاوم. وجد المؤلفون فرقًا متوسطًا بين مجموعة النظام الغذائي والمجموعة الشاهدة فيما يخص معيار تقليل وتيرة النوبات بأكثر من 25%.

وقيم نفس الباحثون جودة الحياة لمرضاهم بعد تدخل غذائي استمر 12 أسبوعًا، ولاحظوا تحسنًا ملحوظًا في متوسط الدرجة الكلية، والذي لم يكن مرتبطًا بفقدان الوزن الناجم عن النظام الغذائي. كان النتيجة مفاجئًا إلى حد ما، نظرًا لأن العلاج الغذائي يتطلب جهدًا كبيرًا ويستغرق وقتًا طويلاً ويكلف أكثر ويحرم المريض من وجباته المفضلة [96].

على الأرجح، يمكن للنظام الغذائي، على عكس الأدوية الفموية، أن يمنح المرضى شعورًا بالسيطرة على صحتهم. بالإضافة إلى ذلك، تمتلك الأنظمة الغذائية الكيتونية القدرة على علاج الحالة الصرعية المستمرة لدى البالغين. تناول استعراض منهجي فعالية العلاج بالنظام الغذائي الكيتوني في المرضى البالغين المصابين بالصرع. في دراسة كبيرة متعددة المراكز، من بين 15 مريضًا بالغًا مصابًا بالحالة الصرعية المستمرة فائقة المقاومة، والذين عولجوا بنظام كيتوني بنسبة 4:1 لمدة 10 أيام، أظهر 11 مشاركًا زوال الحالة الصرعية المستمرة في أقل من 5 أيام.

في سلسلة حالات شملت 10 بالغين مصابين بالحالة الصرعية المستمرة فائقة المقاومة، والذين عولجوا بالأنظمة الغذائية الكيتونية بنسب 1:3 أو 1:4، تمكن 9 مرضى من تحقيق توقف النوبات خلال متوسط زمني بلغ 3 أيام. في دراسة أخرى، عولج 11 مريضًا بنفس الحالة باستخدام الأنظمة الغذائية الكيتونية، ونجح جميعهم في تحقيق توقف الحالة الصرعية المستمرة[97] .

بشكل عام، كشفت الدراسات الرصدية أن 31 من أصل 38 (82%) من المرضى البالغين المصابين بالحالة الصرعية المستمرة المقاومة أو فائقة المقاومة حققوا توقف النوبات خلال العلاج بالنظام الغذائي الكيتوني. وكانت فعالية هذا العلاج مماثلة لتلك الملاحظة في المرضى الأطفال (75%). أظهرت البيانات من 13 تقرير حالة وسلسلة حالات أن النظام الغذائي الكيتوني أوقف بنجاح حدوث النوبات في البالغين المصابين بالحالة الصرعية المستمرة المقاومة أو فائقة المقاومة، حيث تراوح الوقت اللازم لزوال الحالة الصرعية بين 4 و25 يومًا.

بالإضافة إلى ذلك، نُشرت تحليلان تلويان لبيانات المرضى البالغين الذين عولجوا بأنواع مختلفة من الأنظمة الغذائية الكيتونية. أظهر التحليل الأول، بناءً على تحليل 16 تجربة شملت 338 مشاركًا، معدلًا للشفاء التام من النوبات بلغ 13% ومعدل استجابة 53%. تم علاج المرضى إما بالنظام الغذائي الكيتوني الكلاسيكي أو نظام أتكنز المعدل أو بمزيج من النظامين.

أما التحليل التلوي الآخر فقد قيم 12 دراسة تراوح معدل الاستجابة الإجمالي فيها بين 13% و70%. وتم تقدير المعدلات المجمعة للنظام الغذائي الكيتوني الكلاسيكي ونظام أتكنز المعدل بـ 52% و34% على التوالي. ومن الفوائد الأخرى للنظام الغذائي الكيتوني، بجانب تقليل وتيرة النوبات، انخفاض حدة النوبات وكذلك تحسن في المزاج والطاقة وجودة الحياة [98, 99].

بين الأطفال المصابين بالصرع المقاوم للأدوية، حقق حوالي 12.4% من المجموعة التي اتبعت النظام الغذائي الكيتوني حالة خلو من النوبات، بينما تم تحقيق تخفيض ≥50% في وتيرة النوبات لدى 61.4–72% من المرضى [101,100]. في متلازمة ويست (التشنجات الطفولية)، أظهرت بيانات مشجعة انخفاضًا ≥50% في وتيرة النوبات لدى 48.31% من المشاركين في مجموعة النظام الغذائي الكيتوني مقارنة بـ 15.81% في المجموعة الشاهدة. وبعد متابعة لمدة 36 شهرًا، لوحظ انخفاض ≥50% في وتيرة النوبات لدى 63% من الأطفال المعالجين بالنظام الغذائي الكيتوني.

يُعتقد أن التحكم الأفضل في النوبات لدى الرضع مقارنة بالفئات العمرية الأخرى مرتبط بالالتزام الأكثر ملاءمة للنظام الغذائي الذي يتم التحكم فيه بدقة من قبل مقدمي الرعاية. ظهر أن علاج التشنجات الطفولية بالنظام الغذائي الكيتوني الكلاسيكي فعال بشكل مشابه للعلاج بـ ACTH – حيث حقق 62% من المرضى في مجموعة النظام الغذائي الكيتوني الكلاسيكي مقابل 69% في مجموعة ACTH تحكمًا ≥90% في النوبات خلال 28 يومًا. كما بدا أن العلاج المشترك بنظام أتكنز المعدل والعلاج المضاد للتشنج المستمر متفوقًا على العلاج المضاد للصرع وحده. بعد ثلاثة أشهر من بدء النظام الغذائي، حقق 83.3% من المرضى انخفاضًا ≥50% في وتيرة النوبات، بينما عاش 33.3% حالة خلو من النوبات [102].

أجرت نفس مجموعة الباحثين تجربة سريرية معشاة مفتوحة التصنيف، حيث قارنوا بين فعالية وتحمل نظام أتكينز المعدل (MAD) مقابل النظام الغذائي الكيتوني الكلاسيكي (cKD) لدى الأطفال حتى سن 3 سنوات المصابين بمتلازمة ويست المقاومة للعلاج بالستيرويد ومجموعة متنوعة من الأدوية المضادة للصرع، تضمن الفيغاباترين، التوبيراميت، الزونيساميد، والبنزوديازيبينات. كانت تأثيرات النظامين الغذائيين متقاربة في الأسبوعين الرابع والثاني عشر. ومع ذلك، لوحظ اتجاه لتفوق نظام أتكينز المعدل من حيث الفعالية في الأسبوع الرابع، بينما مال النظام الغذائي الكيتوني الكلاسيكي للتفوق في الأسبوع الثاني عشر [103].

أفادت تجارب سريرية معشاة أن كلًا من النظام الغذائي الكيتوني الكلاسيكي ونظام الدهون الثلاثية متوسطة السلسلة (MCT) كانا متساويين في الفعالية في علاج الصرع المقاوم لدى الأطفال. ومع ذلك، يشير المؤلفون إلى أنه بالنسبة للمرضى الأصغر من عامين، يبدو أن النظام الغذائي الكيتوني الكلاسيكي خيارًا أفضل، حيث تتطلب أدمغة الرضع ذات النشاط الكبير تدخلاً سريعًا لتجنب تطور الاعتلال الدماغي الصرعي [104].

أظهرت عدة تحليلات تلوية أن كلًا من النظام الغذائي الكيتوني الكلاسيكي ونظام أتكنز المعدل كانا فعالين في تحقيق المعايير الرئيسية الثلاثة: تخفيض وتيرة النوبات بنسبة ≥50%، وتخفيضها بنسبة ≥90%، والوصول إلى حالة الخلو من النوبات، وذلك بعد 3 و6 أشهر من بدء النظام الغذائي. ومع ذلك، بدا أن نظام أتكنز المعدل كان أفضل من ناحية التحمل، حيث قدم احتمالية أعلى لتحقيق تخفيض ≥50% في وتيرة النوبات واحتمالية مشابهة لتحقيق تخفيض ≥90%. لذلك، قد يكون خيارًا علاجيًا أكثر فائدة من النظام الغذائي الكيتوني الكلاسيكي [106,105].

أظهرت تجربة سريرية معشاة أخرى أن تحقيق حالة الخلو من النوبات بعد 12 أسبوعاً كانت متقاربة بين نظام أتكنز المعدل (MAD) ونظام المؤشر الغلايسيمي المنخفض (LGIT) المستخدمين في علاج الصرع المستعصي لدى الأطفال. في نفس الوقت، كان عدد المرضى الذين حققوا انخفاضاً بنسبة ≥50% في وتيرة النوبات أعلى بشكل ملحوظ في مجموعة نظام المؤشر الغلايسيمي المنخفض مقارنة بأفراد مجموعة نظام أتكنز المعدل (73.3% مقابل 43.3%) [107]. كشف استعراض منهجي وتحليل تلوي لاحق لنتائج مرضى النوبات المستعصية الذين اتبعوا نظام أتكنز المعدل أن الأطفال والبالغين كانوا أكثر عرضة بنحو 6 و4 مرات على التوالي لتحقيق انخفاض بنسبة 50% أو أكثر في وتيرة النوبات، وأكثر عرضة بـ 5 مرات لتحقيق حالة خلو من النوبات مقارنة باتباع نظام غذائي عادي. ولم يطور المرضى أي آثار ضارة جوهرية [108].

أجرت مجموعة دراسة النظام الغذائي الكيتوني الكلاسيكي مقابل العلاج المضاد للنوبات الإضافي للرضع المصابين بالصرع المقاوم للأدوية (KIWE) تجربة سريرية معشاة مفتوحة التصنيف متعددة المراكز، قارنت بين النظام الغذائي الكيتوني الكلاسيكي والأدوية المضادة للتشنج الإضافية لدى الأطفال حتى سن عامين. استخدم الباحثون بروتوكولات النظام الغذائي الكيتوني الكلاسيكي بنسب تتراوح من 1:4 إلى 1:2 وبدء تدريجي للنظام الغذائي. ونتيجة لذلك، لم يختلف النظام الغذائي الكيتوني الكلاسيكي من حيث الفعالية والتحمل عن العلاج الدوائي الإضافي، وبدا أنه جيد التحمل لدى المرضى. وفقًا للمؤلفين، يمكن أن يكون النظام الغذائي الكيتوني الكلاسيكي خيارًا علاجيًا للرضع الذين لم يتم السيطرة على نوباتهم بدوائين مضادين للنوبات [109].

10. العلاج بالخلايا الجذعية في الصرع:

يُعد تطبيق الخلايا الجذعية لعلاج الاضطرابات العصبية مجالًا سريع النمو. كشفت الأبحاث عن فوائد محتملة للاضطرابات التنكسية مثل مرض باركنسون ومرض الزهايمر، والتعافي من السكتة الدماغية، والصرع [110]. توجد الخلايا الجذعية على مستويات مختلفة من التمايز مثل الخلايا متعددة القدرات، متعددة الوظائف، ومحدودة الوظائف بإمكانيات متفاوتة للتطور إلى الأنسجة المستهدفة. يمكنها غالبًا أن تتكاثر أكثر بكثير من الأنسجة المستهدفة، مما يساعد في استعادة الأنسجة التالفة [111].

تُعد الخلايا الجذعية خيارًا جذابًا للاستخدام في علاج الصرع بسبب قدرتها على استبدال الخلايا التالفة، واستعادة الوظيفة الإدراكية، واستقرار النشاط الكهربائي البؤري بالإضافة لتقليل مدة وتكرار النوبات البؤرية [112]. يمكن أن يكون هذا مُغيرًا للحياة بالنسبة للمرضى الذين يعانون من الصرع المقاوم للعلاج الدوائي لأنه يوفر بديلاً للتقنيات الغازية أو التحفيزية. في الواقع، فإن استخدام الخلايا الجذعية له ميزة عديدة مقارنة ببعض تقنيات التحكم التحفيزية.

تمت زراعة الخلايا السلفية في نماذج بالغة مصابة بالحالة الصرعية، مما أدى إلى انخفاض تكرر النوبات الحركية الكبيرة التلقائية بنسبة تصل إلى 89% بعد 12 شهراً من الحالة الصرعية [113]. يُعزى هذا التأثير على الأرجح إلى وجود الخلايا العصبية المثبطة من نوع GABA في الطعوم المزروعة، والتي يمكنها التحكم في تكرر وشدة النوبات اللاحقة.

لم تقتصر هذه النتائج على تحسين النوبات الحركية الكبيرة، حيث وجد لاحقاً أن زراعة الخلايا السلفية المنتجة لـ GABA تقلل أيضاً من تكرر النوبات، مع فائدة إضافية تتمثل في استعادة العجز السلوكي مثل العدوانية وفرط النشاط [114].

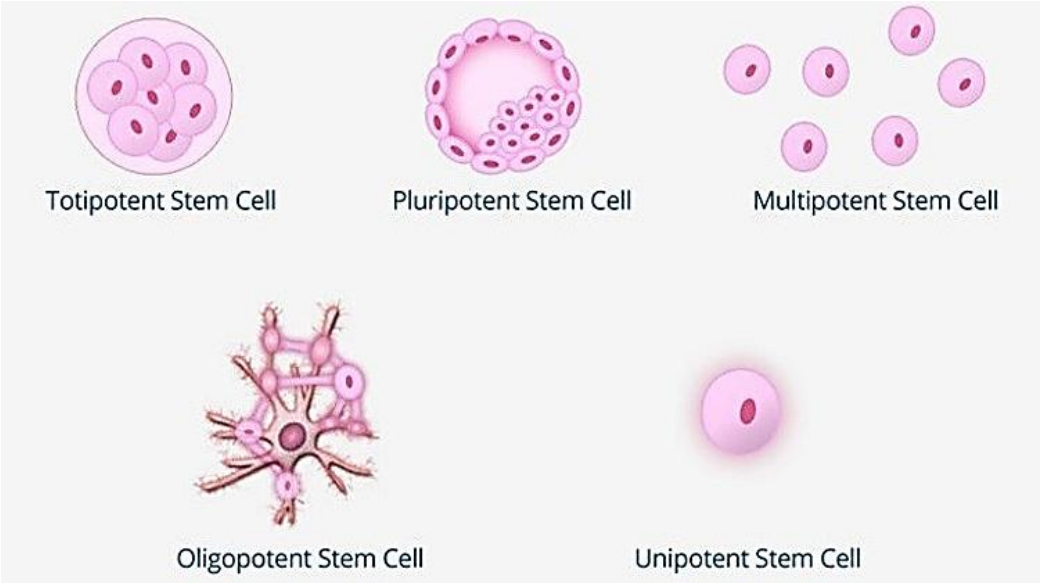
تُظهر الأدلة أن فوائد العلاج بالخلايا الجذعية تمتد أيضاً لتشمل نوبات الغياب حيث أدى زرع الخلايا الجذعية إلى توليد تيار تثبيطي ما بعد مشبكي كبير، مما يبعث الأمل في علاج نوبات الغياب. في الواقع، أظهرت النماذج المعالجة انخفاضاً ملحوظاً في نوبات الغياب مع انخفاض كبير في الاستثارة في القشرة البصرية الأولية أثناء الاختبارات المحفزة بالبوتاسيوم مقارنة بالمجموعة الشاهدة [115].

أشارت العديد من الدراسات إلى أن استخدام الخلايا البشرية يعطي نتائج مشابهة. على سبيل المثال، يمكن تحويل الخلايا الليفية الجنينية البشرية إلى خلايا عصبية مستحثة في المختبر ومن ثم نضجها، مع بقاء قوي على قيد الحياة على المدى القصير بعد زرعها [116]. ومن المشجع أن الخلايا العصبية المشتقة من الخلايا الليفية الجنينية البشرية المزروعة نضجت تدريجياً وأظهرت وظائف قوية ودمجاً في مواقع زرعها [117].

يُبرز هذا الأمر الإمكانية الواعدة لاستخدام طُعوم الخلايا العصبية كمصدر بشري محتمل للخلايا الجذعية في علاج الاستبدال الخلوي. ومن المثير للاهتمام أن مستخلص الخلايا الجذعية الشحمية البشرية، عندما يتم إعطاؤه قبل تحريض الحالة الصرعية باستخدام البايلوكاربين، يقلل من السلوكيات غير الطبيعية الناجمة عن الحالة الصرعية [118]. يُعزى هذا التأثير على الأرجح إلى السيتوكينات وعوامل النمو الموجودة في هذه الخلايا، والتي ثبت أنها تحمي من الالتهاب العصبي وتعافي الخلايا العصبية التالفة [119].

تُظهر الخلايا الجذعية الوسيطة المشتقة من الحبل السري البشري (HUMSCs) تأثيرات إيجابية في علاج الصرع. يمكن الحصول على هذه الخلايا من هلام وارتون في الحبل السري الجنيني، مما قد يثير مخاوف أخلاقية على الرغم من إمكانية استخدام تقنيات آمنة أخلاقياً مثل الحصول عليها من النفايات الطبية بعد الولادة. أظهرت هذه الخلايا خصائص وقائية عصبية في تطبيقات أخرى مثل السكتة الدماغية [120]، مع إمكانية استخدامها في علاج الصرع. أظهرت النماذج المعالجة بالبيلوكاربين والمزروعة بالخلايا الجذعية الوسيطة المشتقة من الحبل السري البشري تردداً أقل للنوبات الحركية المتكررة وأضراراً نسيجية أقل مقارنة بالمجموعة الشاهدة، مما يدل على أن هذا التأثير الوقائي العصبي يمتد ليشمل الأضرار الناجمة عن النوبات المتكررة [121].

تُصحح عملية زرع الخلايا الجذعية الوسيطة المشتقة من الحبل السري البشري (HUMSCs) أيضًا الخلل في التعبير عن مستقبلات الأدينوزين التي تزداد في حالة الصرع المزمن، مما يُظهر إمكانات علاجية للصرع المقاوم للأدوية [122]. مؤخراً، تم اختبار الخلايا الجذعية الوسيطة ذاتية المصدر في مرضى بشريين يعانون من صرع مقاوم للعلاج الدوائي، وأدت إلى تحقيق معظم المرضى في مجموعة العلاج إما حالة هدأة أو البدء في الاستجابة للأدوية المضادة للصرع [123–125].



الشكل (7): أنواع الخلايا الجذعية.

1.10. آليات العلاج بالخلايا الجذعية للصرع:

يمكن أن تقدم الخلايا الجذعية فوائد علاجية ووقائية عصبية لمرضى الصرع بطرق مختلفة. يتم تنشيط الخلايا الجذعية العصبية الذاتية كنتيجة للنشاط التشنجي [126]. بعد النوبة، يخضع الدماغ للعديد من التغيرات المرضية، تتضمن الإثارة السامة للخلايا العصبية، والالتهاب العصبي، والضرر التأكسدي، وفي النهاية التنكس العصبي [127].

قد تساهم هذه التغيرات في الزيادة الأولية لتكوين الخلايا العصبية في الحصين، مما يتسبب في تنشيط الخلايا الجذعية العصبية الذاتية التي تظل عادة خاملة في التلفيف المسنن. توفر هذه الخلايا الجذعية الذاتية حماية عصبية غير كافية، حيث أن الاستمرار في ارتفاع تكوين الخلايا العصبية في الحصين البالغ يؤدي في النهاية إلى استنفاد مخزون الخلايا الجذعية العصبية، مما يؤدي إلى تقليل القدرة على التجدد العصبي.

تُمارس الخلايا الجذعية الخارجية والذاتية الكثير من تأثيراتها من خلال إعادة تنظيم الدوائر العصبية غير الطبيعية المميزة للصرع. على وجه التحديد، تعمل الخلايا الجذعية على استعادة العصبونات GABA المثبطة وتوفير مواجهة لفرط الاستثارة الذي يميز النوبات [129,128].

تضعف الخلايا الجذعية الوسيطة السمية الاستثارية للغلوتامات بعد النوبات، حيث ثبت أنها تهاجر إلى الحصين وتحمي الخلايا العصبية من خلال تنظيم تعبير مستقبلات N–ميثيل D–أسبارتات (NMDA) [130]. تمثل الآلية السابقة تأثيراً علاجياً هاماً، حيث إن السمية الاستثارية تؤدي إلى موت الخلايا العصبية وتكوّن بيئة التهابية غير متوافقة مع التجدد العصبي [131].

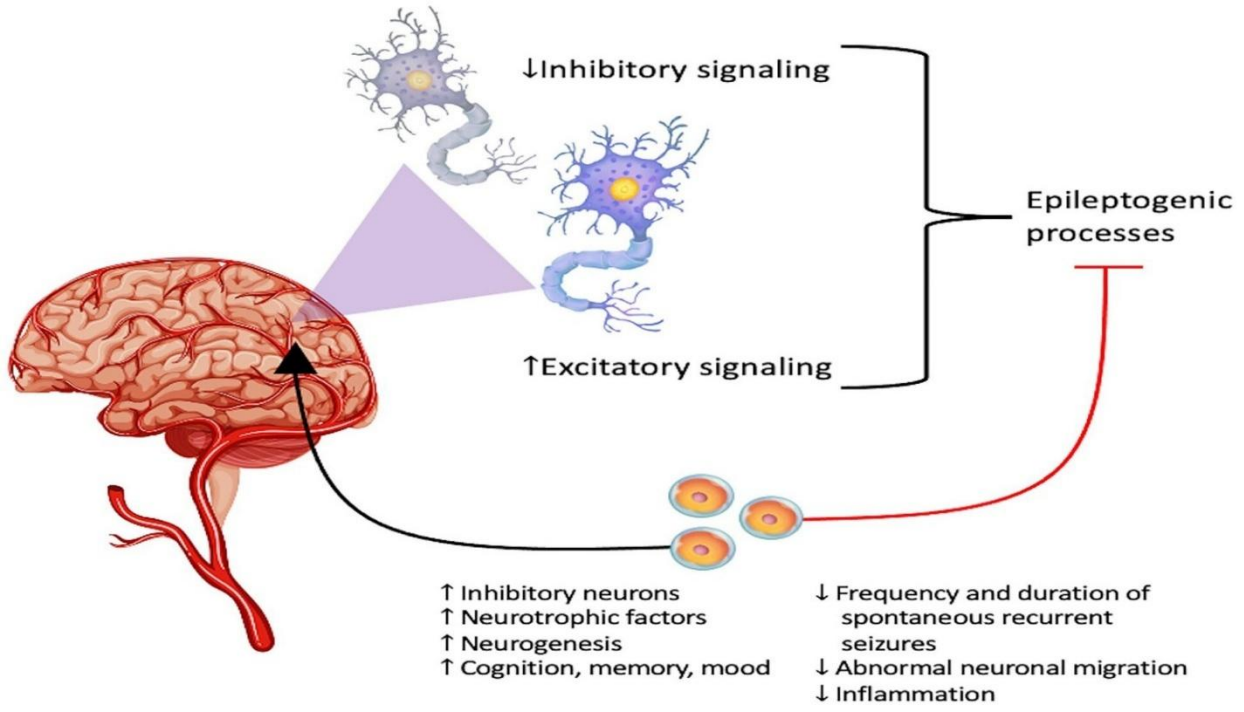
بالإضافة لذلك، يمكن للخلايا الجذعية العصبية، والخلايا الجذعية الجنينية البشرية، وطلائع العصبونات المتوسطة، أن تعيد العصبونات المتوسطة GABA–ergic في الحصين [132]. على وجه التحديد، يمكن لهذه الخلايا أن تندمج في الشبكات العصبية القائمة وتزود الخلايا الاستثارية المجاورة بإشارات تثبيطية ما بعد مشبكية [133] , مما يقلل من العمليات المولدة للصرع. ونظرًا لفقدان العصبونات المتوسطة –GABA ergic في الدماغ المصاب بالصرع [134]، فإن حمايتها وإعادة تزويدها قد تكون آلية هامة في التخفيف من الضرر الناجم عن الصرع. كما قد تمارس الخلايا الجذعية تأثيراتها عبر الخلايا الدبقية النجمية.

يمكن للخلايا الجذعية العصبية أن تتمايز إلى خلايا دبقية نجمية، والتي تلعب دورًا محوريًا في تنظيم الاستتباب العصبي، والالتهاب العصبي، والنشاط المشبكي. تقلل الخلايا الدبقية النجمية أيضًا من النشاط التشنجي مباشرة، حيث تفرز بروتينات وقائية مضادة للاختلاج، مثل العامل التغذوي العصبي المشتق من الدبق (GDNF). بالإضافة إلى ذلك، تثبط الخلايا الجذعية الوسيطة التنشؤ النجمي، وهو ينشأ استجابة للظروف المرضية ويرتبط بالالتهاب العصبي [135].

تمتلك الخلايا الجذعية قدرة مهمة على التخفيف من الالتهاب العصبي والضرر التأكسدي، وهو أمر جوهري لتحقيق تأثيراتها العلاجية. تسبب النوبات زيادة في أنواع الأكسجين التفاعلية التي تؤدي إلى موت الخلايا العصبية المبرمج، وفقدان الخلايا، وتلف الميتوكوندريا.

ونظرًا لحساسية الخلايا الهرمية في منطقة CA1 في الحصين للإجهاد التأكسدي فإن تقليل هذا الإجهاد قد يحافظ على البنية والوظيفة الحصينية. يمكن للخلايا الجذعية الوسيطة المزروعة أن تقلل من الإجهاد التأكسدي والالتهاب العصبي في الحالة الصرعية. على وجه التحديد، تقدم الحويصلات الخارجية المشتقة من الخلايا الجذعية الوسيطة حماية ضد الالتهاب العصبي والإجهاد التأكسدي عبر مسار عامل النسخ Nrf2 [136].

يعمل Nrf-2، وهو عامل نسخ مضاد للأكسدة، على تنظيم التوازن التأكسدي من خلال تحفيز التعبير عن البروتينات المضادة للأكسدة. من خلال تحفيز مسار إشارات Nrf-2، تقلل الحويصلات الخارجية للخلايا الجذعية الوسيطة من الالتهاب العصبي وتعزز النشاط المضاد للأكسدة، مما يخلق بيئة مواتية لإصلاح الأنسجة.



الشكل (8): الفيزيولوجيا المرضية الأساسية الكامنة وراء الصرع: إشارات إثارة وتثبيط شاذة على المستوى العصبي. تُحسّن الخلايا الجذعية هذا الخلل في مسارات الإشارات، مع تعزيز إصلاح الدماغ الناتج عن نوبات الصرع.

11. الخلاصة والاستنتاجات:

يُمثل الصرع اضطراباً عصبياً معقداً ومتعدد الأوجه، يتميز بنوبات متكررة ناتجة عن نشاط كهربائي غير طبيعي في الدماغ. على الرغم من التقدم الكبير في فهم الفيزيولوجيا المرضية والتشخيص والتدبير العلاجي، لا يزال الصرع يشكل تحدياً طبياً واجتماعياً يؤثر على ملايين الأشخاص حول العالم.

في مجال التشخيص، يظل تخطيط كهربية الدماغ (EEG) والتصوير بالرنين المغناطيسي (MRI) حجر الزاوية، مع تطوير تقنيات تصويرية وتحليلية دقيقة لتحسين دقة التحديد البؤري، خاصة في الحالات المقاومة.

أما بالنسبة للتدبير العلاجي، فقد تطور بشكل ملحوظ من الاعتماد الكلاسيكي على الأدوية المضادة للصرع (AEDs) بمفردها، إلى اعتماد نهج متكامل يشمل:

العلاج الدوائي: تطوير أدوية جديدة ذات آليات عمل متنوعة وملامح أمان محسنة، واختيار الدواء بناءً على نوع النوبة والعمر والجنس والحالات المرافقة.

العلاجات غير الدوائية: مثل تحفيز العصب المبهم (VNS) والمنبهات العصبية القابلة للزرع، والتي أثبتت فعاليتها في الحالات المقاومة.

العلاج الجراحي: ولا يزال الخيار العلاجي الوحيد الشافي لبعض الحالات، خاصة استئصال الفص الصدغي في الصرع البؤري المقاوم.

العلاجات الغذائية المبتكرة: مثل النظام الغذائي الكيتوني (KD) ومشتقاته (MAD، LGIT)، والتي تُظهر نتائج واعدة في تقليل تكرار النوبات، حتى في الحالات فائقة المقاومة، من خلال آليات تتعدى إنتاج الكيتونات لتشمل تأثيرات على القنوات الأيونية، والميتوكوندريا، والمسارات المضادة للالتهاب والأكسدة.

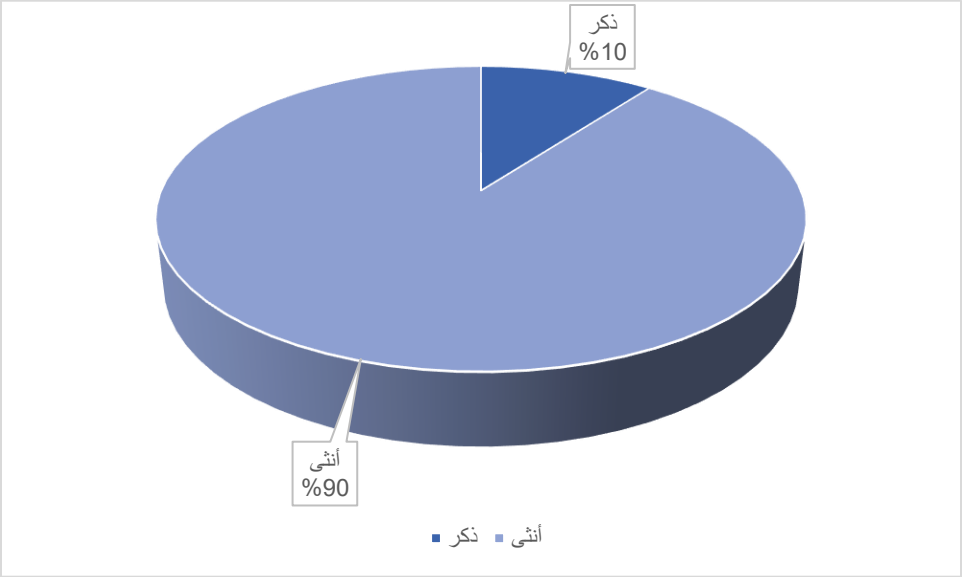
العلاجات الخلوية المستقبلية: مثل استخدام الخلايا الجذعية، التي تفتح آفاقاً جديدة لإصلاح الأنسجة العصبية التالفة، واستعادة التوازن بين الدوائر الاستثارية والتثبيطية، وتوفير حماية عصبية من خلال آليات مناعية ووظيفية معقدة.

يؤكد هذا البحث على ضرورة استمرار البحث العلمي لفهم أعمق للآليات المرضية، وتطوير علاجات أكثر دقة وفعالية وأقل ضرراً، مع تبني نهج شخصي في العلاج يراعي الخصائص الفردية لكل مريض.

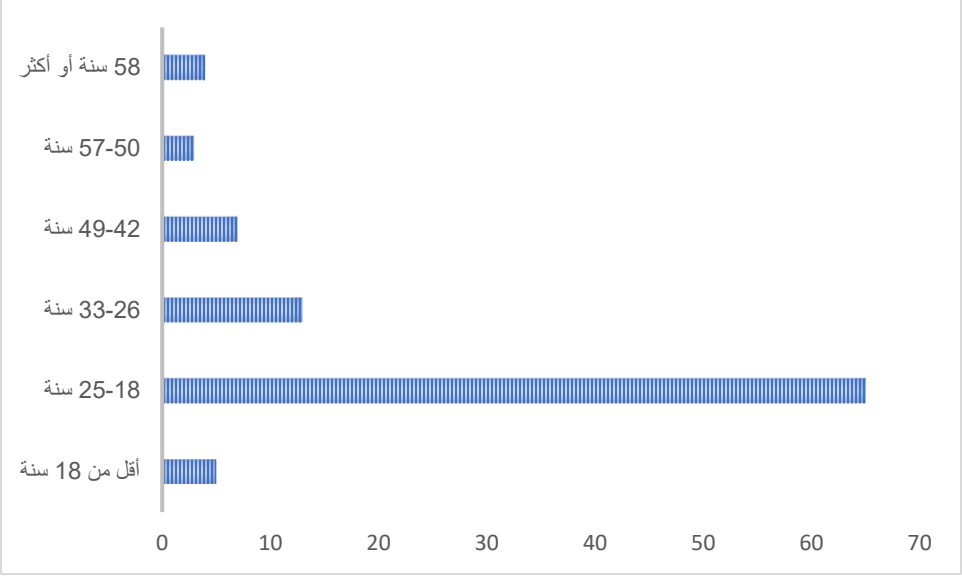
الاستبيان:

تم إنشاء هذا الاستبيان من أجل معرفة مدى انتشار الإصابة بالصرع في المجتمع السوري وتأثيره على حياة المرضى وطرق التشخيص والعلاج بالإضافة لدور النظام الغذائي الكيتوني والخلايا الجذعية في العلاج. بلغ عدد المشاركين 102 شخص وكانت النتائج كالتالي:

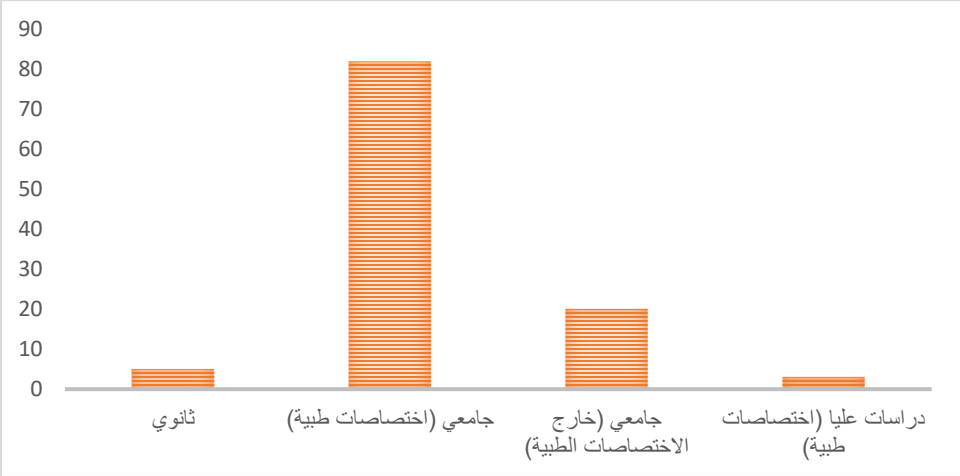
1. تقسيم عينة الاستبيان حسب الجنس:



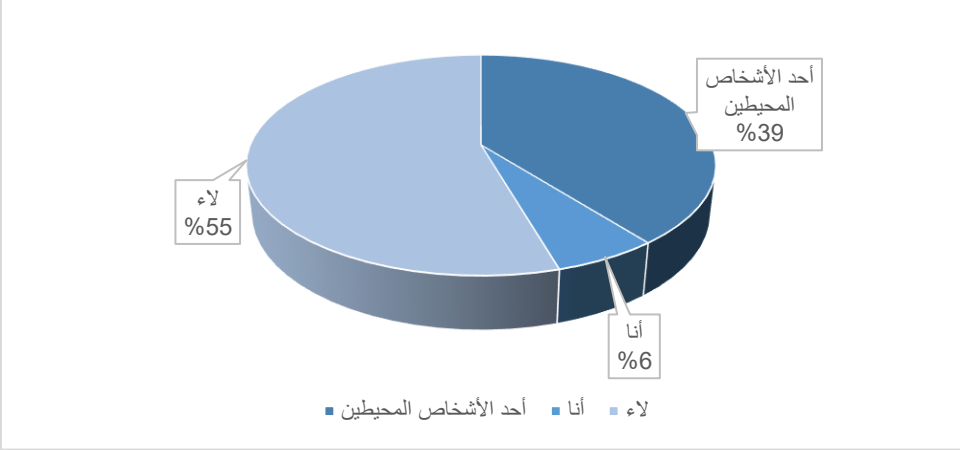
2. تقسيم عينة الاستبيان حسب العمر:



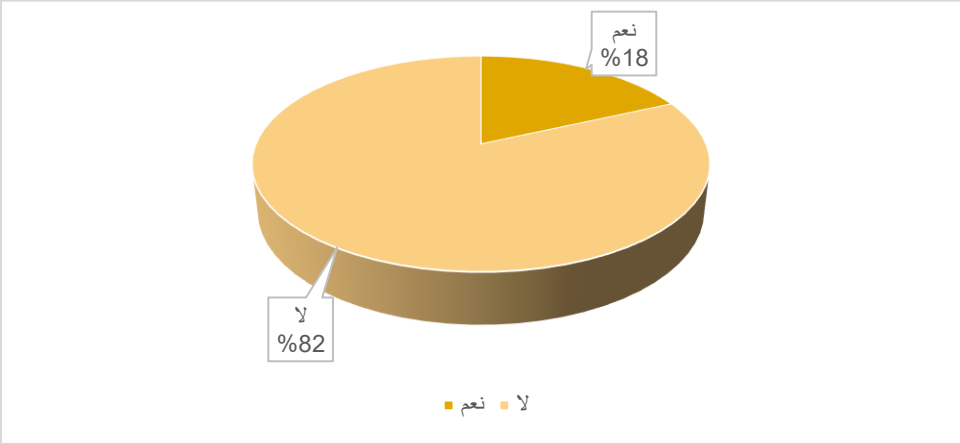
3. تقسيم عينة الاستبيان حسب الدرجة التعليمية:



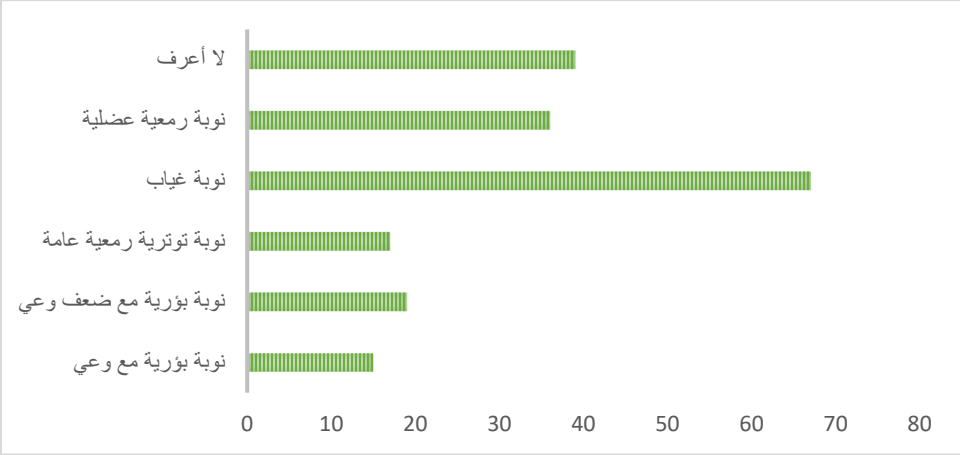
4. هل أنت أو أحد الأشخاص المحيطين بك مصاب بالصرع؟



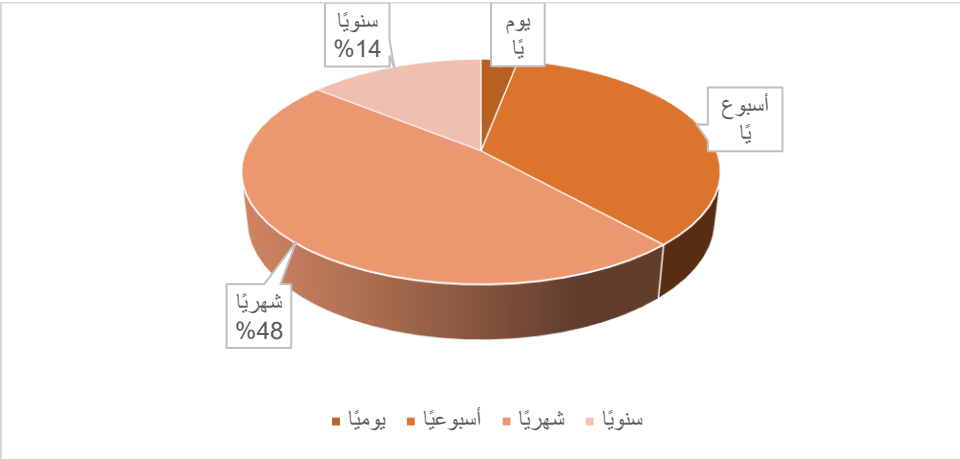
5. هل يوجد تاريخ عائلي للصرع أو أي اضطرابات عصبية أخرى؟



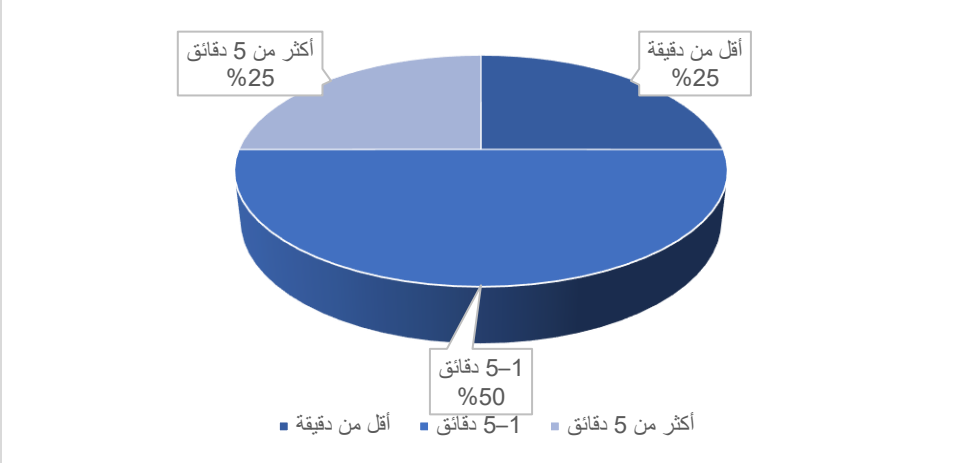
6. ما هي نوع النوبة التي يعاني منها المريض (يمكن اختيار أكثر من خيار):



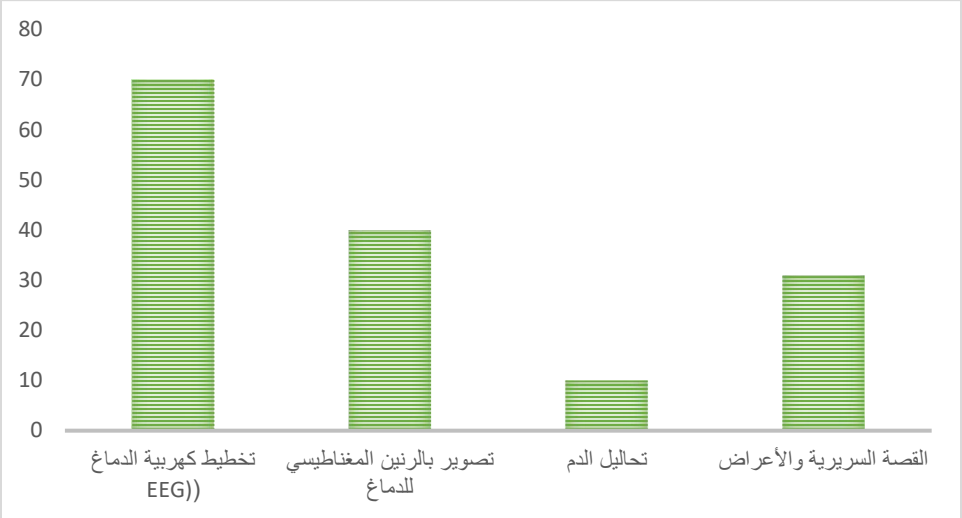
7. كم مرة تحدث النوبات في المتوسط؟



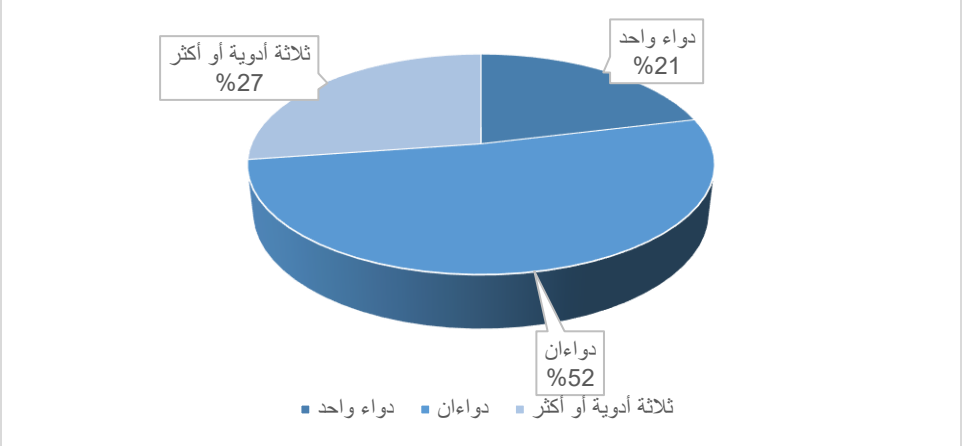
8. ما هي مدة النوبة الواحدة عادة؟



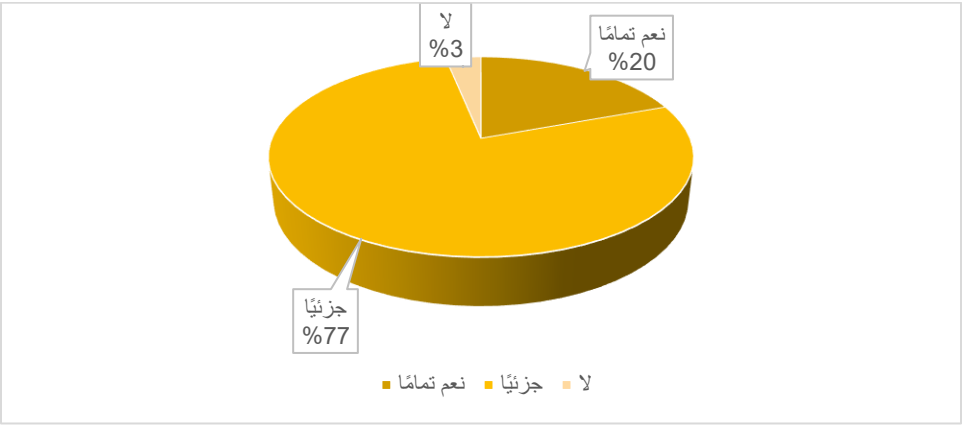
9. كيف تم إجراء التشخيص؟



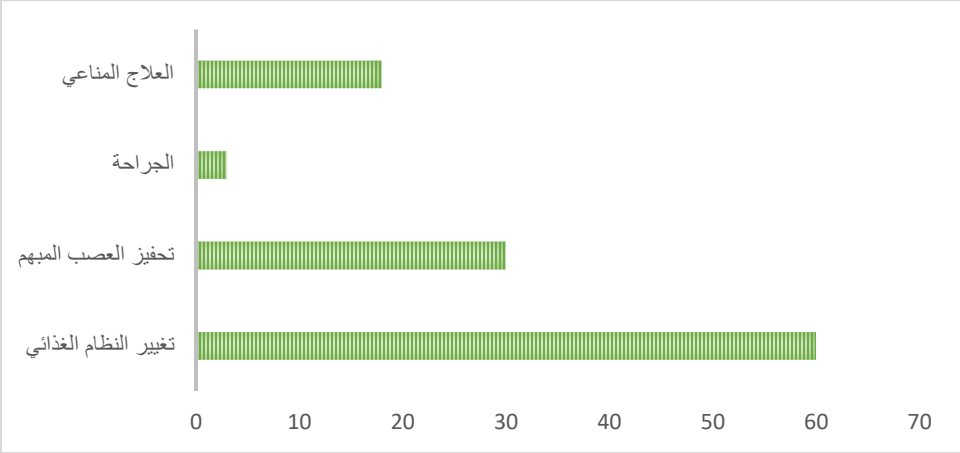
10. كم عدد الأدوية التي جربها المريض حتى الآن؟



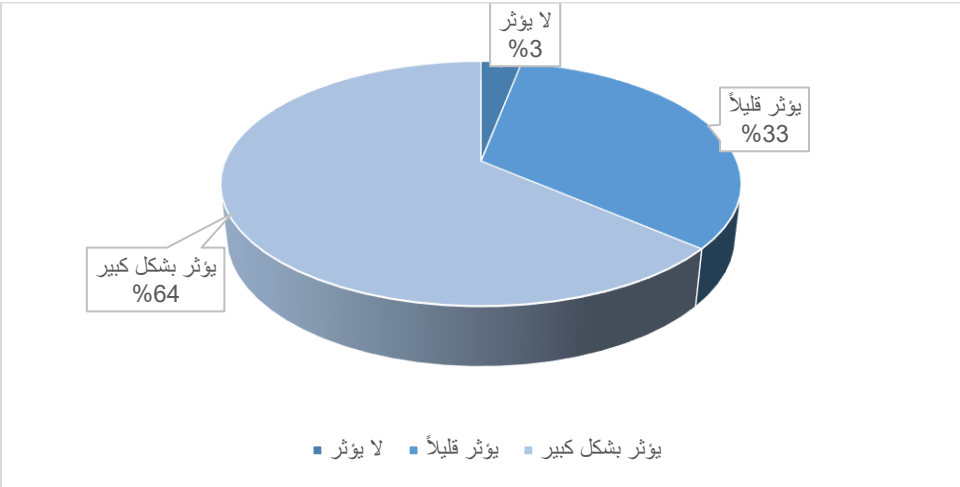
11. هل يتم السيطرة على المرض مع العلاج الحالي؟



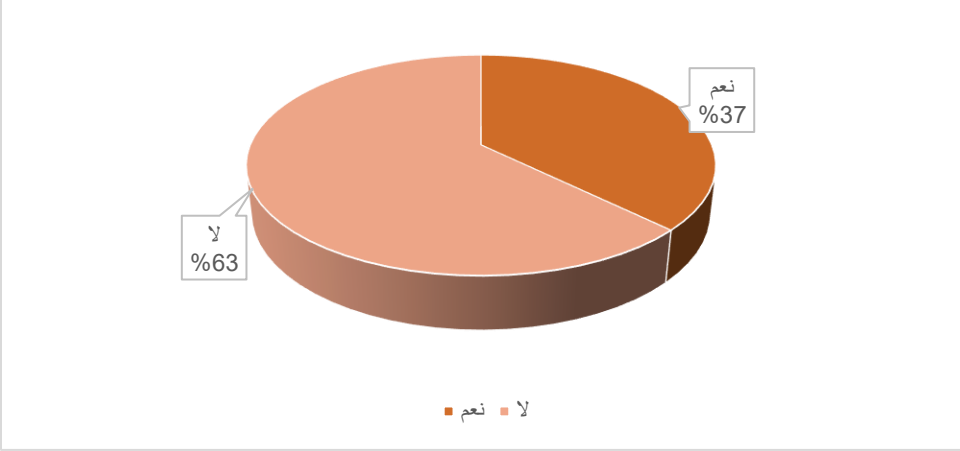
12. هل جرب المريض أي علاجات غير دوائية؟ (يمكن اختيار أكثر من جواب)؟



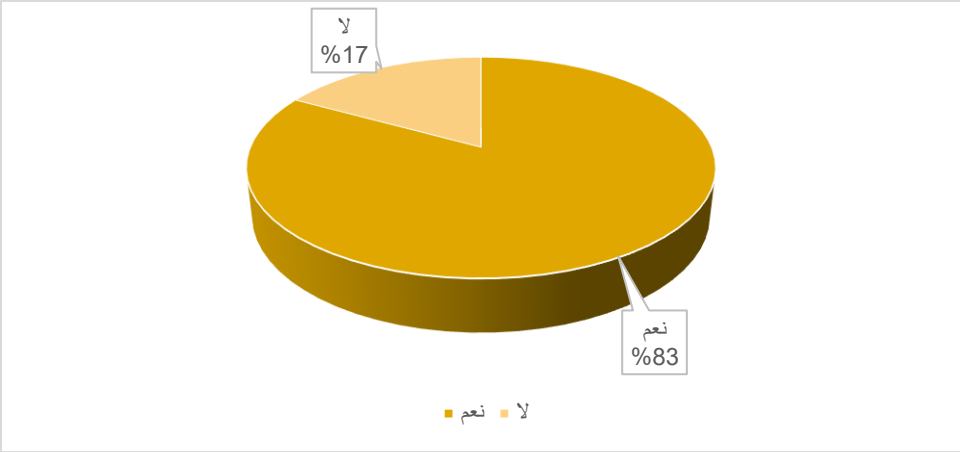
13. كيف يؤثر الصرع على حياة المريض اليومية؟



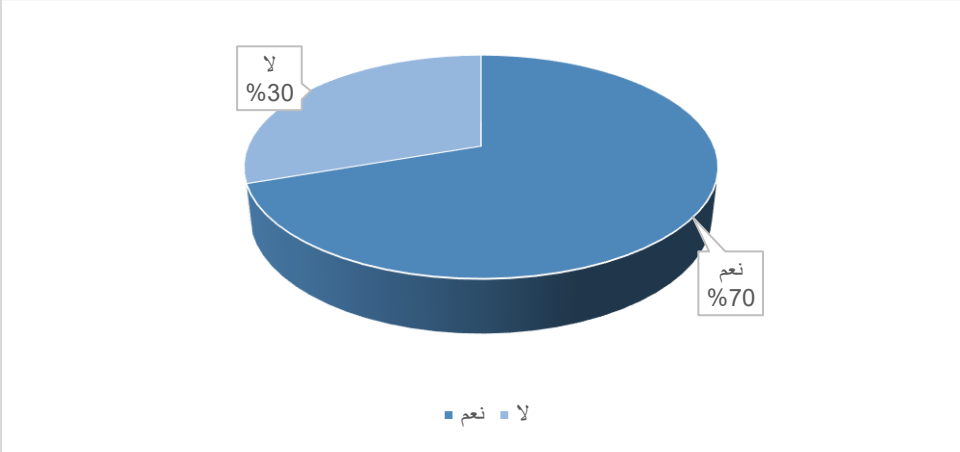
14. هل سمعت من قبل عن النظام الغذائي الكيتوني ودوره في علاج الصرع؟



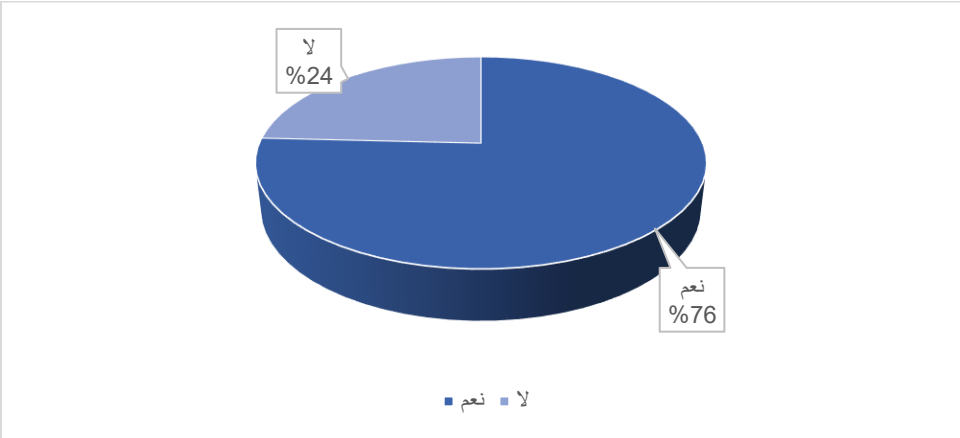
15. إذا كان جواب السؤال السابق نعم، هل يمكن تطبيق هذا النظام الغذائي في مجتمعنا من أجل تحسين حالة المرضى المصابين بالصرع؟



16. هل سمعت من قبل عن الخلايا الجذعية ودورها في علاج الأمراض والاضطرابات العصبية؟



17. برأيك هل يمكن في المستقبل تطوير علاجات قائمة على الخلايا الجذعية لإيجاد علاج نهائي للصرع؟



الحالة السريرية:

تفاصيل الحالة السريرية:

طفلة تبلغ من العمر 10 أشهر، تعاني من نوبات صرع مجهولة السبب منذ اليوم الثاني بعد الولادة. لا يوجد تاريخ عائلي للإصابة بالصرع أو غيره من الاضطرابات العصبية. مرّت الأم بفترة حمل وولادة طبيعيتين.

تم إجراء تصوير مقطعي محوسب (CT) للرأس في الشهر الأول من عمر الطفلة، والذي أظهر ضمورًا منتشرًا في قشرة الدماغ. كما أظهر تخطيط كهربية الدماغ (EEG) وجود نشاط صرعي مستقل في كلا نصفَي الكرة المخيّين.

تم استبعاد الحالات التالية من خلال إجراء الفحوص: نقص سكر الدم، ونقص ناقل الغلوكوز من النوع 1. ومع ذلك، لم يُستبعد بعض الاضطرابات الاستقلابية الأخرى مثل: عيوب دورة اليوريا، وارتفاع الحمض الأميني الغلايسين ونقص إنزيم نازعة هيدروجين البيروفات، وأمراض الحماض العضوي، وذلك بسبب عدم توفر الفحوص اللازمة لتشخيصها.

فشلت بعض الأدوية المضادة للصرع (مثل فالبروات الصوديوم وكاربامازيبين) في السيطرة على نوباتها. وتلقت بعد ذلك العلاج بفينوباربيتال وليفيتيراسيتام. ومع ذلك، استمرت النوبات يوميًا بمعدل وسطي يقارب 4 مرات في اليوم خلال الأسبوعين السابقين لدخولها المستشفى.

كان نمط النوبة المعتاد لديها هو نوبة توترية جزئية الوضعية، تتضمن: انحراف الرأس، ورفع الطرفين العلويين، واستدارة الجسم. ولم تكن النوبة ثابتة في جهة واحدة. وكان متوسط مدة النوبة دقيقتين تقريبًا.

ترددت الأم عندما أُبلغت للمرة الأولى بأن الحمية الكيتونية قد تكون فعالة في علاج نوبات ابنتها. ونصحها الأطباء بالحصول على مزيد من المعلومات عن الحمية الكيتونية ومناقشة الأمر مع زوجها. وبعد أسبوع، قرر الوالدان قبول علاج الحمية الكيتونية ووقّعا على نموذج الموافقة.

بدء الحمية الكيتونية:

عولجت الطفلة وفق بروتوكول مستشفى جونز هوبكنز، والذي تضمن مرحلة صيام أولية مدتها حوالي 24 إلى 48 ساعة، ونسبة دهون إلى غير الدهون في الحمية قدرها 1:2. وتم توفير مدخول طاقي لها مقداره 80 سعرة حرارية/كغ/يوم، مع 1.5 غرام/كغ من البروتين مدعَّمًا بسيترات البوتاسيوم والفيتامينات المتعددة والمعادن الأساسية.

تم إدخال الطفلة إلى المستشفى ومتابعتها عن كثب للكشف عن أي آثار جانبية حادة خلال الأسبوع الأول. بدأ الصيام دون تقييد للماء بعد إجراء بعض الفحوص. تم مراقبة مستوى الغلوكوز في الدم كل 6 ساعات بعد الصيام لمدة 12 ساعة. ولم تصب بنقص سكر الدم خلال فترة الصيام. تم قياس أجسام الكيتون في البول بواسطة شرائط فحص البول في كل مرة بعد جمع البول عند مرور 12 ساعة من الصيام. توقف الصيام عندما وصل مستوى أجسام الكيتون في البول إلى 3 موجب (+++) مما يدل على وصولها إلى حالة الكيتوزية.

استُخدم حليب كيتونج السائل الكيتوني (من شركة زينيكا) بشكل أساسي كتركيبة الحمية الكيتونية في المرحلة الأولى، وهي ذات نسبة دهون إلى غير دهون 1:2، حيث يشكل الدهون الثلاثية طويلة السلسلة 60% من إجمالي الدهون، والدهون الثلاثية متوسطة السلسلة 40%. تم تقسيم ثلث الكمية الكاملة من حليب الكيتون على 3 مرات خلال أول 24 ساعة.

عانت الطفلة من قيء خفيف بعد الرضعة الأولى. لم تظهر لديها أي آثار جانبية هضمية أخرى مثل ألم البطن أو الإسهال أو الإمساك بعد ذلك. فقدت الطفلة شهيتها قليلاً، ولم تتمكن من إنهاء كمية الحليب كما كان مُخطَّطًا. بلغت السعرات الحرارية التي تناولتها حوالي 60 سعرة حرارية/كغ.

أصبحت مدة النوبات أقصر، على الرغم من أن التكرار لم يُظهر تغيرًا ملحوظًا خلال الأيام الثلاثة الأولى بعد بدء علاج الحمية الكيتونية. انخفض تكرار النوبات إلى مرتين في اليوم بعد أسبوع واحد من العلاج بالحمية الكيتونية.

المتابعة:

خرجت الطفلة من المستشفى بعد أسبوع من الإقامة، وتمت المتابعة بشكل أسبوعي كل يوم اثنين في العيادة العصبية التابعة لقسم طب الأطفال. وفرَّ الباحثون للطفلة حليب الحمية الكيتونية وشرائط فحص البول.

طلب الباحثون من الأم تدوين جميع الآثار الجانبية وتكرار النوبات، ومراقبة مستوى أجسام الكيتون في البول. أفادت الأم أن نوبات الطفلة توقفت تمامًا اعتبارًا من الأسبوع الثاني. تراوح مستوى أجسام الكيتون في البول بين ++ و +++. ولم يتم الإبلاغ عن أي آثار جانبية أخرى.

استعادت الطفلة شهيتها وأصبحت تستطيع إنهاء جميع كميات الحليب تقريبًا كما هو مُخطَّط. استقر وزن جسمها كما كان من قبل. وأصبحت أكثر نشاطًا من ذي قبل.

References

1. Ettore E. The epidemiology of epilepsy. Neuroepidemiology. 2019;54(2):7. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
2. WHO Epilepsy [Internet]. World Health Organization; 2023. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy
3. Devinsky, O.; Vezzani, A.; O'Brien, T.J.; Jette, N.; Scheffer, I.E.; de Curtis, M.; Perucca, P. Epilepsy. Nat. Rev. Dis. Prim. 2018, 4, 18024. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
4. Fisher, R.S.; Acevedo, C.; Arzimanoglou, A.; Bogacz, A.; Cross, J.H.; Elger, C.E.; Engel, J.; Forsgren, L.; French, J.A.; Glynn, M.; et al. ILAE Official Report: A Practical Clinical Definition of Epilepsy. Epilepsia 2014, 55, 475–482. [Google Scholar] [CrossRef]
5. Etiological assessment of status epilepticus. Valton L., Benaiteau M., Denuelle M., Rulquin F., Hachon Le Camus C., Hein C., Viguier A., Curot J. Revue Neurologique. 2020;176(6):408-426.
6. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Fisher Robert S, Cross J Helen, French Jacqueline A, Higurashi Norimichi, Hirsch Edouard, Jansen Floor E, Lagae Lieven, Moshé Solomon L, Peltola Jukka, Roulet Perez Eliane, Scheffer Ingrid E, Zuberi Sameer M. Epilepsia. 2017;58(4):522–530.
7. Epilepsy-associated genes. Wang Jie, Lin Zhi-Jian, Liu Liu, Xu Hai-Qing, Shi Yi-Wu, Yi Yong-Hong, He Na, Liao Wei-Ping. Seizure. 2017; 44:11–20.
8. Fattorusso, A.; Matricardi, S.; Mencaroni, E.; Dell'Isola, G.B.; Di Cara, G.; Striano, P.; Verrotti, A. The Pharmacoresistant Epilepsy: An Overview on Existant and New Emerging Therapies. Front. Neurol. 2021, 12, 674483. [Google Scholar] [CrossRef]
9. Staley K. Molecular mechanisms of epilepsy. Nat Neurosci. 2015; 18(3): 367-372. doi:10.1038/nn.3947
10. Alyu F, Dikmen M. Inflammatory aspects of epileptogenesis: contribution of molecular inflammatory mechanisms. Acta Neuropsychiatrica. 2017; 29(1): 1-16. doi:10.1017/neu.2016.47
11. Chugh D, Ali I, Bakochi A, Bahonjic E, Etholm L, Ekdahl CT, EkdahlCT. Alterations in brain inflammation, synaptic proteins, and adult hippocampal neurogenesis during epileptogenesis in mice lacking synapsin2. PLoS ONE. 2015; 10(7):e0132366.
12. Michalak Z, Lebrun A, Di Miceli M, et al. IgG leakage may contribute to neuronal dysfunction in drug-refractory epilepsies with blood-brain barrier disruption. J Neuropathol Exp Neurol. 2012; 71(9): 826-838.
13. Vezzani A, Lang B, Aronica E. Immunity and inflammation in epilepsy. Cold Spring Harbor Perspect Med. 2016; 6(2):a022699.
14. 1.Introduction to Epilepsy and Related Brain Disorders. Giourou Evangelia, Stavropoulou-Deli Alkistis, Giannakopoulou Aspasia, Kostopoulos George K., Koutroumanidis Michalis. Cyberphysical Systems for Epilepsy and Related Brain Disorders. 2015:11-38
15. Berlinski GA. New Concepts in Operational Seizure Classification. MedPageToday; Accessed in May 2020. 2017. https://www.medpagetoday.com/resource-centers/focus-on-epilepsy/new-concepts-operational-seizure-classification/1520 https://www.medpagetoday.com/resource-centers/focus-on-epilepsy/new-concepts-operational-seizure-classification/1520

16. Dinner D, Lüders H. Epilepsy and Sleep. 1st edition. Academic Press; 2001. pp. 285–290. [Google Scholar]
17. Signs and symptoms of the postictal period in epilepsy: A systematic review and meta-analysis. Subota Ann, Khan Sundus, Josephson Colin B., Manji Sofiya, Lukmanji Sara, Roach Pamela, Wiebe Samuel, Buchhalter Jeffrey, Federico Paolo, Teskey G. Campbell, Lorenzetti Diane L., Jetté Nathalie. Epilepsy & Behavior. 2019; 94:243-251.
18. The epidemiology of headaches among patients with epilepsy: a systematic review and meta-analysis. Duko Bereket, Ayalew Mohammed, Toma Alemayehu. The Journal of Headache and Pain. 2020;21(1)
19. Headaches and their relationships to epileptic seizures. Salma Zouari, Hanen Haj Kacem, Salma Sakka, Olfa Hdiji, Nouha Farhat, Mariem Damak, Chokri Mhiri. Epilepsy & Behavior. 2019; 90:233-237. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.11.012. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
20. Kaplan P, Fisher R. Imitators of Epilepsy. Demos Medical Pub., New York; 2005. p. 200. [Google Scholar]
21. Abood W, Bandyopadhyay S. Postictal Seizure State In: StatPearls. StatPearls Publishing; 2020. [PubMed] [Google Scholar]
22. Clinique et neurobiologie des psychoses post-ictales. de Toffol B., Kanemoto K. L'Encéphale. 2016;42(5):443-447. doi: 10.1016/j.encep.2015.12.023. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
23. Frequency and Pathophysiology of Post-Seizure Todd's Paralysis. Xu Sui-Yi, Li Ze-Xing, Wu Xiao-Wei, Li Ling, Li Chang-Xin. Medical Science Monitor. 2020;26
24. Seizure-associated aphasia has good lateralizing but poor localizing significance. Loesch Anna Mira, Steger Hannah, Losher Claudia, Hartl Elisabeth, Rémi Jan, Vollmar Christian, Noachtar Soheyl. Epilepsia. 2017;58(9):1551-1555.
25. LM Bird, Angelman syndrome: review of clinical and molecular aspects. Appl Clin Genet, 7 (2014), pp. 93-104.
26. A Dagli, K Buiting, CA Williams. Molecular and clinical aspects of Angelman syndrome. Mol Syndromol, 2 (2012), pp. 100-112.
27. Hagberg B, Hanefeld F, Percy A, Skjeldal O. An update on clinically applicable diagnostic criteria in Rett syndrome. Comments to Rett Syndrome Clinical Criteria Consensus Panel Satellite to European Paediatric Neurology Society Meeting, Baden Baden, Germany, 11 September 2001. Eur J Paediatr Neurol. 2002. 6(5):293-7.
28. Steffenburg U, Hagberg G, Hagberg B. Epilepsy in a representative series of Rett syndrome. Acta Paediatr. 2001 Jan. 90(1):34-9.
29. Whalen S, Héron D, Gaillon T, Moldovan O, Rossi M, Devillard F, et al. Novel comprehensive diagnostic strategy in Pitt-Hopkins syndrome: clinical score and further delineation of the TCF4 mutational spectrum. Hum Mutat. 2012 Jan. 33(1):64-72 .
30. Tucci, V.; Isles, A.R.; Kelsey, G.; Ferguson-Smith, A.C. Genomic Imprinting and Physiological Processes in Mammals. Cell 2019, 176, 952–965. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
31. Josephson C.B., Lowerison M., Vallerand I., Sajobi T., Patten S., Jette N., Wiebe S. Association of Depression and Treated Depression With Epilepsy and Seizure Outcomes. JAMA Neurol. 2017;74:533–539. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.5042.
32. Bernasconi A., Bernasconi N., Bernhardt B.C., Schrader D. Advances in MRI for 'cryptogenic' epilepsies. Nat. Rev. Neurol. 2011;7:99–108. doi: 10.1038/nrneurol.2010.199. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

33. Winston G.P., Yogarajah M., Symms M.R., McEvoy A.W., Micallef C., Duncan J.S. Diffusion tensor imaging tractography to visualize the relationship of the optic radiation to epileptogenic lesions prior to neurosurgery. Epilepsia. 2011;52:1430–1438.
34. Duncan J.S. Imaging in the surgical treatment of epilepsy. Nat. Rev. Neurol. 2010;6:537–550. doi: 10.1038/nrneurol.2010.131.
35. Krumholz A., Wiebe S., Gronseth G., Shinnar S., Levisohn P., Ting T., Hopp J., Shafer P., Morris H., Seiden L., et al. Practice Parameter: Evaluating an apparent unprovoked first seizure in adults (an evidence- based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. Am. Epilepsy Soc. Neurol. 2007;69:1996.
36. Doğan E.A., Ünal A., Ünal A., Erdoğan Ç. Cinical utility of serum lactate levels for differential diagnosis of generalized tonic-clonic seizures from psychogenic nonepileptic seizures and syncope. Epilepsy Behav. 2017;75:13.
37. Panayiotopoulps C.P. The Epilepsies, Seizure, Syndromes and Management. Bladon Medical Publishing; Oxfordshire, UK: 2005. pp. 2–56.
38. Chen Z, Brodie MJ, Liew D, Kwan P. Treatment Outcomes in Patients with Newly Diagnosed Epilepsy Treated With Established and New Antiepileptic Drugs: A 30-Year Longitudinal Cohort Study. JAMA Neurol. 2017 Dec 26.
39. First Seizure Trial Group (FIR.S.T Group). Randomized clinical trial on the efficacy of antiepileptic drugs in reducing the risk of relapse after a first unprovoked tonic-clonic seizure. Neurology. 1993 Mar. 43(3 pt 1):478-83.
40. Glauser TA, Cnaan A, Shinnar S, et al, for the Childhood Absence Epilepsy Study Group. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy. N Engl J Med. 2010 Mar 4. 362(9):790-9.
41. Ng YT, Conry JA, Drummond R, Stolle J, Weinberg MA. Randomized, phase III study results of clobazam in Lennox-Gastaut syndrome. Neurology. 2011 Oct 11. 77(15):1473-1481.
42. Bastings E. New drug application (NDA) approval letter: Qudexy XR (topiramate) extended-release capsules. NDA no. 205122.
43. Qudexy XR: FDA approval labeling text dated March 11, 2014. Available at http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/205122s000lbl.pdf. Accessed: March 14, 2014.
44. Jeffrey S. FDA okays another extended-release topiramate for epilepsy. Medscape Medical News. March 13, 2014. [Full Text].
45. Upsher-Smith Laboratories, Inc. Upsher-Smith receives FDA approval for Qudexy XR (topiramate) extended-release capsules [press release]. March 12, 2014. Available at http://www.upsher-smith.com/wp-content/uploads/108885.01-QXR-PR-FDA-Approval-FINAL.pdf. Accessed: March 14, 2014.
46. Devinsky O, Patel AD, Cross JH, Villanueva V, Wirrell EC, Privitera M, et al. Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox-Gastaut Syndrome. N Engl J Med. 2018 May 17. 378 (20):1888-1897.
47. Thiele EA, Marsh ED, French JA, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Benbadis SR, Joshi C, et al. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet. 2018 Mar 17. 391 (10125):1085-1096.

48. Thiele E, Bebin EM, Bhathal H, et al. Cannabidiol (CBD) treatment in patients with seizures associated with tuberous sclerosis complex: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial (GWPCARE6) (Abst 1.293). Presented at the American Epilepsy Society 73rd Annual Meeting. 2019 Dec 6-10. Baltimore, MD.
49. Diacomit (stiripentol) [package insert]. France: Biocodex. August, 2018. Available at
50. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, et al, for the SANAD Study group. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. Lancet. 2007 Mar 24. 369(9566):1016-26.
51. Brooks M. Levetiracetam Taken in Pregnancy Found Safe for Child Neurodevelopment. Medscape Medical News. Available at http://www.medscape.com/viewarticle/818902. Accessed: January 16, 214.
52. Shallcross R, Bromley RL, Cheyne CP, García-Fiñana M, Irwin B, Morrow J, et al. In utero exposure to levetiracetam vs valproate: Development and language at 3 years of age. Neurology. 2014 Jan 8.
53. US Food and Drug Administration. FDA approves Fycompa to treat seizures. October 22, 2012. Available at http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm325038.htm. Accessed: Sept 19, 2013.
54. Mattson RH, Cramer JA, Collins JF, et al. Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, and primidone in partial and secondarily generalized tonic-clonic seizures. N Engl J Med. 1985 Jul 18. 313(3):145-51.
55. Mattson RH, Cramer JA, Collins JF. A comparison of valproate with carbamazepine for the treatment of complex partial seizures and secondarily generalized tonic-clonic seizures in adults. The Department of Veterans Affairs Epilepsy Cooperative Study No. 264 Group. N Engl J Med. 1992 Sep 10. 327(11):765-71.
56. Rowan AJ, Ramsay RE, Collins JF, et al, for the VA Cooperative Study 428 Group. New onset geriatric epilepsy: a randomized study of gabapentin, lamotrigine, and carbamazepine. Neurology. 2005 Jun 14. 64(11):1868-73.
57. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, et al, for the SANAD Study Group. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. Lancet. 2007 Mar 24. 369(9566):1000-15.
58. French JA, Kanner AM, Bautista J, et al, for the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the AAN; Quality Standards Subcommittee of the AAN; and AES. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: treatment of new onset epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. Neurology. 2004 Apr 27. 62(8):1252-60.
59. French JA, Kanner AM, Bautista J, et al for the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the AAN; Quality Standards Subcommittee of the AAN; and AES. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs, II: treatment of refractory epilepsy. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. Neurology. 2004 Apr 27. 62(8):1261-73.
60. Herman AO. Anti-seizure drug linked to retinal abnormalities, skin discoloration. Physician's First Watch. April 29, 2013.

61. Jeffrey S. FDA Label Changes Underline Risks With Ezogabine. Medscape Medical News. Oct 31 2013.
62. FDA. FDA Drug Safety Communication: FDA approves label changes for anti-seizure drug Potiga (ezogabine) describing risk of retinal abnormalities, potential vision loss, and skin discoloration. US Food and Drug Administration. Oct 31 2013.
63. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. Epilepsia. 2010 Jun. 51(6):1069-77.
64. Ramos-Lizana J, Rodriguez-Lucenilla MI, Aguilera-López P, Aguirre-Rodríguez J, Cassinello-García E. A study of drug-resistant childhood epilepsy testing the new ILAE criteria. Seizure. 2012 May. 21(4):266-72.
65. Ztalmy (ganaxolone) [package insert]. Pador, PA: Marinus Pharmaceuticals, Inc. March 2022.
66. Iorio R, Assenza G, Della Marca G, et al. Neural autoantibodies and immunotherapy-responsive epilepsy: a prospective study [abstract 1956]. Presented at: XXI World Congress of Neurology (WNC), 2013; September 22, 2013; Vienna, Austria
67. Keller DM. Immunotherapy helps epileptic patients with neural antibodies. Medscape Medical News. September 27, 2013.
68. Harden CL, Pennell PB, Koppel BS, et al, for the AAN and AES. Management issues for women with epilepsy--focus on pregnancy (an evidence-based review): III. Vitamin K, folic acid, blood levels, and breast-feeding: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. Epilepsia. 2009 May. 50(5):1247-55.
69. Birbeck GL, French JA, Perucca E, Simpson DM, Fraimow H, George JM, et al. Antiepileptic drug selection for people with HIV/AIDS: evidence-based guidelines from the ILAE and AAN. Epilepsia. 2012 Jan. 53(1):207-14.
70. Harden CL, Hopp J, Ting TY, et al, for the AAN and AES. Management issues for women with epilepsy-Focus on pregnancy (an evidence-based review): I. Obstetrical complications and change in seizure frequency: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. Epilepsia. 2009 May. 50(5):1229-36.
71. Harden CL, Meador KJ, Pennell PB, et al, for the AAN and AES. Management issues for women with epilepsy-Focus on pregnancy (an evidence-based review): II. Teratogenesis and perinatal outcomes: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. Epilepsia. 2009 May. 50(5):1237-46.
72. Levy RG, Cooper PN, Giri P. Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Mar 14. 3:CD001903.
73. Kossoff EH, Turner Z, Bluml RM, Pyzik PL, Vining EP. A randomized, crossover comparison of daily carbohydrate limits using the modified Atkins diet. Epilepsy Behav. 2007 May. 10(3):432-6
74. Weber S, Mølgaard C, Karentaudorf, Uldall P. Modified Atkins diet to children and adolescents with medical intractable epilepsy. Seizure. 2009 May. 18(4):237-40.
75. Smith M, Politzer N, Macgarvie D, McAndrews MP, Del Campo M. Efficacy and tolerability of the modified Atkins diet in adults with pharmacoresistant epilepsy: a prospective observational study. Epilepsia. 2011 Apr. 52(4):775-80.
76. Englot DJ, Chang EF, Auguste KI. Vagus nerve stimulation for epilepsy: a meta-analysis of efficacy and predictors of response. J Neurosurg. 2011 Dec. 115(6):1248-55.

77. Anderson P. FDA Panel Endorses Epilepsy Neurostimulator. Medscape Medical News. Available at http://www.medscape.com/viewarticle/779901. Accessed: March 4, 2013.
78. Lowes R. FDA Approves Implantable Neurostimulator for Epilepsy. Medscape Medical News. Nov 14 2013. [Full Text].
79. FDA. FDA approves medical device to treat epilepsy. Nov 14 2013. [Full Text].
80. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M, for the Effectiveness and Efficiency of Surgery for Temporal Lobe Epilepsy Study Group. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. N Engl J Med. 2001 Aug 2. 345(5):311-8.
81. Hyslop A, Miller I, Bhatia S, Jayakar P. Functional lesionectomy: a minimally resective strategy effective in children with MRI-negative, intractable epilepsy [abstract 1.280]. Presented at: 66th Annual Meeting of the American Epilepsy Society; December 1, 2012; San Diego, Calif.
82. Melville NA. Minimal resection effective for some patients with epilepsy. Medscape Medical News. January 3, 2013
83. Perucca, E.; Perucca, P.; White, H.S.; Wirrell, E.C. Drug resistance in epilepsy. Lancet Neurol. 2023, 22, 723–734. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
84. Hartman, A.L.; Vining, E.P. Clinical aspects of the ketogenic diet. Epilepsia 2007, 48, 31–42. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
85. Sampaio, L.P. Ketogenic diet for epilepsy treatment. Arq. Neuropsiquiatr. 2016, 74, 842–848. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
86. Lefevre, F.; Aronson, N. Ketogenic diet for the treatment of refractory epilepsy in children: A systematic review of efficacy. Pediatrics 2000, 105, E46.
87. Mhanna, A.; Mhanna, M.; Beran, A.; Al-Chalabi, M.; Aladamat, N.; Mahfooz, N. Modified Atkins diet versus ketogenic diet in children with drug-resistant epilepsy: A meta-analysis of comparative studies. Clin. Nutr. ESPEN 2022, 51, 112–119. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
88. Chang, P.; Augustin, K.; Boddum, K.; Williams, S.; Sun, M.; Terschak, J.A.; Hardege, J.D.; Chen, P.E.; Walker, M.C.; Williams, R.S. Seizure control by decanoic acid through direct AMPA receptor inhibition. Brain 2016, 139, 431–443. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
89. Skrobas, U.; Duda, P.; Bryliński, Ł.; Drożak, P.; Pelczar, M.; Rejdak, K. Ketogenic Diets in the Management of Lennox-Gastaut Syndrome-Review of Literature. Nutrients 2022, 14, 4977. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
90. Giménez-Cassina, A.; Martínez-François, J.R.; Fisher, J.K.; Szlyk, B.; Polak, K.; Wiwczar, J.; Tanner, G.R.; Lutas, A.; Yellen, G.; Danial, N.N. BAD-dependent regulation of fuel metabolism and K(ATP) channel activity confers resistance to epileptic seizures. Neuron 2012, 74, 719–730. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
91. Boison, D. New insights into the mechanisms of the ketogenic diet. Curr. Opin. Neurol. 2017, 30, 187–192. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
92. Rezaei, S.; Abdurahman, A.A.; Saghazadeh, A.; Badv, R.S.; Mahmoudi, M. Short-term and long-term efficacy of classical ketogenic diet and modified Atkins diet in children and adolescents with epilepsy: A systematic review and meta-analysis. Nutr. Neurosci. 2019, 22, 317–334. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
93. Khabbush, A.; Orford, M.; Tsai, Y.C.; Rutherford, T.; O'Donnell, M.; Eaton, S.; Heales, S.J.R. Neuronal decanoic acid oxidation is markedly lower than that of octanoic acid: A mechanistic insight into the medium-chain triglyceride ketogenic diet. Epilepsia 2017, 58, 1423–1429. [Google Scholar] [CrossRef]

94. Wlaź, P.; Socała, K.; Nieoczym, D.; Łuszczki, J.J.; Żarnowska, I.; Żarnowski, T.; Czuczwar, S.J.; Gasior, M. Anticonvulsant profile of caprylic acid, a main constituent of the medium-chain triglyceride (MCT) ketogenic diet, in mice. Neuropharmacology 2012, 62, 1882–1889. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
95. Wlaź, P.; Socała, K.; Nieoczym, D.; Żarnowski, T.; Żarnowska, I.; Czuczwar, S.J.; Gasior, M. Acute anticonvulsant effects of capric acid in seizure tests in mice. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 2015, 57, 110–116. [Google Scholar] [CrossRef]
96. He, F.; Qiu, J.; Li, H.; Guo, H.; Wang, S.; Ding, Y.; Xu, S.; Wang, Z.; Feng, J.; Zhang, P.; et al. Efficacy of the ketogenic diet in Chinese adults versus children with drug-resistant epilepsy: A pilot study. Epilepsy Behav. 2022, 134, 108820. [Google Scholar] [CrossRef]
97. Murphy, P. Use of the ketogenic diet as a long-term treatment for intractable epilepsy. Dev. Med. Child Neurol. 2006, 48, 949. [Google Scholar] [PubMed]
98. McDonald, T.J.W.; Cervenka, M.C. Ketogenic Diets for Adult Neurological Disorders. Neurotherapeutics 2018, 15, 1018–1031. [Google Scholar] [CrossRef]
99. Groesbeck, D.K.; Bluml, R.M.; Kossoff, E.H. Long-term use of the ketogenic diet in the treatment of epilepsy. Dev. Med. Child Neurol. 2006, 48, 978–981. [Google Scholar] [PubMed]
100. Baby, N.; Vinayan, K.P.; Pavithran, N.; Grace Roy, A. A pragmatic study on efficacy, tolerability and long term acceptance of ketogenic diet therapy in 74 South Indian children with pharmacoresistant epilepsy. Seizure 2018, 58, 41–46.
101. Nathan, J.K.; Purandare, A.S.; Parekh, Z.B.; Manohar, H.V. Ketogenic diet in Indian children with uncontrolled epilepsy. Indian Pediatr. 2009, 46, 669–673.
102. Sharma, S.; Goel, S.; Kapoor, D.; Garg, D.; Panda, I.; Elwadhi, A.; Patra, B.; Mukherjee, S.B.; Pemde, H. Evaluation of the Modified Atkins Diet for the Treatment of Epileptic Spasms Refractory to Hormonal Therapy: A Randomized Controlled Trial. J. Child. Neurol. 2021, 36, 686–691. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
103. Sharma, S.; Dabla, S.; Kaushik, J.S. Modified Atkins Diet vs. Ketogenic Diet in the Management of Children with Epileptic Spasms Refractory to First Line Treatment: An Open Labelled, Randomized Controlled Trial. Indian J. Pediatr. 2023, 90, 969–973. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
104. Neal, E.G.; Chaffe, H.; Schwartz, R.H.; Lawson, M.S.; Edwards, N.; Fitzsimmons, G.; Whitney, A.; Cross, J.H. A randomized trial of classical and medium-chain triglyceride ketogenic diets in the treatment of childhood epilepsy. Epilepsia 2009, 50, 1109–1117. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
105. Kim, J.A.; Yoon, J.R.; Lee, E.J.; Lee, J.S.; Kim, J.T.; Kim, H.D.; Kang, H.C. Efficacy of the classic ketogenic and the modified Atkins diets in refractory childhood epilepsy. Epilepsia 2016, 57, 51–58. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
106. El-Shafie, A.M.; Bahbah, W.A.; Abd El Naby, S.A.; Omar, Z.A.; Basma, E.M.; Hegazy, A.A.A.; El Zefzaf, H.M.S. Impact of two ketogenic diet types in refractory childhood epilepsy. Pediatr. Res. 2023, 94, 1978–1989. [Google Scholar] [CrossRef]
107. Gupta, S.; Dabla, S.; Kaushik, J.S. Modified Atkins Diet vs. Low Glycemic Index Treatment for Drug-Resistant Epilepsy in Children: An Open Label, Randomized Controlled Trial. Indian Pediatr. 2021, 58, 815–819. [Google Scholar] [CrossRef]
108. Mutarelli, A.; Nogueira, A.; Felix, N.; Godoi, A.; Dagostin, C.S.; Castro, L.H.M.; Mota Telles, J.P. Modified Atkins diet for drug-resistant epilepsy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Seizure 2023, 112, 77–83.

109. Schoeler, N.E.; Marston, L.; Lyons, L.; Halsall, S.; Jain, R.; Titre-Johnson, S.; Balogun, M.; Heales, S.J.R.; Eaton, S.; Orford, M.; et al. KIWE study group. Classic ketogenic diet versus further antiseizure medicine in infants with drug-resistant epilepsy (KIWE): A UK, multicentre, open-label, randomized clinical trial. Lancet Neurol. 2023, 22, 1113–1124.
110. De Gioia R, Biella F, Citterio G, Rizzo F, Abati E, Nizzardo M, Bresolin N, Comi GP, Corti S. Neural stem cell transplantation for neurodegenerative diseases. Int J Mol Sci. 2020;21(9):3103.
111. Kolios G, Moodley Y. Introduction to stem cells and regenerative medicine. Respiration. 2013;85(1): 3–10.
112. Hattiangady B, Rao MS, Shetty AK. Grafting of striatal precursor cells into hippocampus shortly after status epilepticus restrains chronic temporal lobe epilepsy. Exp Neurol. 2008;212(2): 468–81.
113. Upadhya D, Hattiangady B, Castro OW, Shuai B, Kodali M, Attaluri S, Bates A, Dong Y, Zhang SC, Prockop DJ, et al. Human induced pluripotent stem cell-derived MGE cell grafting after status epilepticus attenuates chronic epilepsy and comorbidities via synaptic integration. Proc Natl Acad Sci USA. 2019;116(1): 287–96.
114. Hunt RF, Girskis KM, Rubenstein JL, Alvarez-Buylla A, Baraban SC. GABA progenitors grafted into the adult epileptic brain control seizures and abnormal behavior. Nat Neurosci. 2013;16(6): 692–97.
115. Hammad M, Schmidt SL, Zhang X, Bray R, Frohlich F, Ghashghaei HT. Transplantation of GABAergic interneurons into the neonatal primary visual cortex reduces absence seizures in stargazer mice. Cereb Cortex. 2015;25(9): 2970–79.
116. Pereira M, Pfisterer U, Rylander D, Torper O, Lau S, Lundblad M, Grealish S, Parmar M. Highly efficient generation of induced neurons from human fibroblasts that survive transplantation into the adult rat brain. Sci Rep. 2014;4:6330.
117. Avaliani N, Pfisterer U, Heuer A, Parmar M, Kokaia M, Andersson M. Directly converted human fibroblasts mature to neurons and show long-term survival in adult rodent hippocampus. Stem Cells Int. 2017;2017:5718608.
118. Jeon D, Chu K, Lee ST, Jung KH, Kang KM, Ban JJ, Kim S, Seo JS, Won CH, Kim M, Lee SK, et al. A cell-free extract from human adipose stem cells protects mice against epilepsy. Epilepsia. 2011;52(9): 1617–26.
119. Lee ST, Chu K, Jung KH, Im WS, Park JE, Lim HC, Won CH, Shin SH, Lee SK, Kim M, Roh JK. Slowed progression in models of Huntington disease by adipose stem cell transplantation. Ann Neurol. 2009;66(5): 671–81.
120. Lin YC, Ko TL, Shih YH, Lin MY, Fu TW, Hsiao HS, Hsu JY, Fu YS. Human umbilical mesenchymal stem cells promote recovery after ischemic stroke. Stroke. 2011;42(7): 2045–53.
121. Huang PY, Shih YH, Tseng YJ, Ko TL, Fu YS, Lin YY. Xenograft of human umbilical mesenchymal stem cells from Wharton's jelly as a potential therapy for rat pilocarpine-induced epilepsy. Brain Behav Immun. 2016;54:45–58.
122. Huicong K, Zheng X, Furong W, Zhouping T, Feng X, Qi H, Xiaoyan L, Xiaojiang H, Na Z, Ke X, Zheng Z, et al. The imbalanced expression of adenosine receptors in an epilepsy model corrected using targeted mesenchymal stem cell transplantation. Mol Neurobiol. 2013;48(3): 921–30.

123. Hlebokazov F, Dakukina T, Ihnatsenko S, Kosmacheva S, Potapnev M, Shakhbazau A, Goncharova N, Makhrov M, Korolevich P, Misyuk N, Dakukina V, et al. Treatment of refractory epilepsy patients with autologous mesenchymal stem cells reduces seizure frequency: an open label study. Adv Med Sci. 2017;62(2): 273–79.
124. Hlebokazov F, Dakukina T, Potapnev M, Kosmacheva S, Moroz L, Misiuk N, Golubeva T, Slobina E, Krasko O, Shakhbazau A, Hlavinski I, et al. Clinical benefits of single vs repeated courses of mesenchymal stem cell therapy in epilepsy patients. Clin Neurol Neurosurg. 2021;207:106736.
125. DaCosta JC, Portuguez MW, Marinowic DR, Schilling LP, Torres CM, DaCosta DI, Carrion MJM, Raupp EF, Machado DC, Soder RB, Lardi SL, et al. Safety and seizure control in patients with mesial temporal lobe epilepsy treated with regional superselective intra-arterial injection of autologous bone marrow mononuclear cells. J Tissue Eng Regen Med. 2018;12(2): e648–56.
126. Dietrich J, Kempermann G. Role of endogenous neural stem cells in neurological disease and brain repair. Adv Exp Med Biol. 2006;557:191–220.
127. Farrell JS, Wolff MD, Teskey GC. Neurodegeneration and pathology in epilepsy: clinical and basic perspectives. Adv Neurobiol. 2017;15:317–34.
128. Sadanandan N, Saft M, Gonzales-Portillo B, Borlongan CV. Multipronged attack of stem cell therapy in treating the neurological and neuropsychiatric symptoms of epilepsy. Front Pharmacol. 2021;12:596287.
129. Papazian I, Kyrargyri V, Evangelidou M, Voulgari-Kokota A, Probert L. Mesenchymal stem cell protection of neurons against glutamate excitotoxicity involves reduction of NMDA-triggered calcium responses and surface GluR1, and is partly mediated by TNF. Int J Mol Sci. 2018;19(3):651.
130. Ali SO, Shahin NN, Safar MM, Rizk SM. Therapeutic potential of endothelial progenitor cells in a rat model of epilepsy: role of autophagy. J Adv Res. 2019;18:101–12.
131. Backofen-Wehrhahn B, Gey L, Bröer S, Petersen B, Schiff M, Handreck A, Stanslowsky N, Scharrenbroich J, Weißing M, Staege S, Wegner F, et al. Anticonvulsant effects after grafting of rat, porcine, and human mesencephalic neural progenitor cells into the rat subthalamic nucleus. Exp Neurol. 2018;310:70–83.
132. Anderson NC, Van Zandt MA, Shrestha S, Lawrence DB, Gupta J, Chen CY, Harrsch FA, Boyi T, Dundes CE, Aaron G, et al. Pluripotent stem cell-derived interneuron progenitors mature and restore memory deficits but do not suppress seizures in the epileptic mouse brain. Stem Cell Res. 2018;33:83–94.
133. Waloschková E, Gonzalez-Ramos A, Mikroulis A, Kudláček J, Andersson M, Ledri M, Kokaia M. Human stem cell-derived GABAergic interneurons establish efferent synapses onto host neurons in rat epileptic hippocampus and inhibit spontaneous recurrent seizures. Int J Mol Sci. 2021;22(24):13243.
134. Hattiangady B, Kuruba R, Shuai B, Grier R, Shetty AK. Hippocampal neural stem cell grafting after status epilepticus alleviates chronic epilepsy and abnormal plasticity, and maintains better memory and mood function. Aging Dis. 2020;11(6): 1374–94.
135. Liu K, Cai GL, Zhuang Z, Pei SY, Xu SN, Wang YN, Wang H, Wang X, Cui C, Sun MC, Guo SH, et al. Interleukin-1β-treated mesenchymal stem cells inhibit inflammation in hippocampal astrocytes through exosome-activated Nrf-2 signaling. Int J Nanomedicine. 2021;16:1423–34.
136. Luo Q, Xian P, Wang T, Wu S, Sun T, Wang W, Wang B, Yang H, Yang Y, Wang H, Liu W, et al. Antioxidant activity of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles restores hippocampal neurons following seizure damage. Theranostics. 2021;11(12): 5986–6005.