

Психические расстройства у детей с труднокурабельными формами эпилепсии как проявления насильственной нормализации электроэнцефалограммы (синдром Ландольта)

Д.А. Гагара¹, С.К. Евтушенко²

¹Республиканский противосудорожный центр на базе Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР; 238052 Донецк, бульвар Шахтостроителей, 14;

²кафедра детской и общей неврологии, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького; 83003 Донецк, проспект Ильича, 16

Контакты: Денис Анатольевич Гагара ale.demidoff@yandex.ua

Форсированная (насильственная) нормализация электроэнцефалограммы (синдром Ландольта) — быстрая нормализация показателей электроэнцефалограммы (уменьшение или исчезновение пароксизмальной активности) под влиянием антиэпилептической терапии у больных эпилепсией, соответствующая снижению частоты или полному исчезновению судорожных приступов с появлением психических расстройств (дисфория, клинические признаки синдрома гиперактивности и дефицита внимания, мизофобия и др.). Авторы представляют обзор литературы, посвященный синдрому насильственной нормализации, и данные собственных наблюдений.

Ключевые слова: эпилепсия, труднокурабельная эпилепсия у детей, электроэнцефалограмма, насильственная нормализация электроэнцефалограммы, синдром Ландольта

Для цитирования: Гагара Д.А., Евтушенко С.К. Психические расстройства у детей с труднокурабельными формами эпилепсии как проявления насильственной нормализации электроэнцефалограммы (синдром Ландольта). Русский журнал детской неврологии 2018;13(4):70–4.

DOI: 10.17650/2073-8803-2018-13-4-70-74

MENTAL DISORDERS IN CHILDREN WITH INTRACTABLE EPILEPSY AS A MANIFESTATION OF FORCED NORMALIZATION OF THE ELECTROENCEPHALOGRAM (LANDOLT SYNDROME)

D.A. Gagara¹, S.K. Evtushenko²

¹Republican Epilepsy Center, Republican Children's Clinical Hospital, Ministry of Health of the Donetsk Republic; 14 Bulvar Shakhtostroyteley, Donetsk 238052;

²Department of Pediatric and General Neurology, M. Gorky Donetsk National Medical University; 16 Prospekt Ilyicha, Donetsk 83003

The forced normalization of the electroencephalogram (Landolt syndrome) is a rapid normalization of the electroencephalogram (decrease in or disappearance of paroxysmal activity) under the influence of anticonvulsant treatment of epilepsy patients, corresponding to a decrease in frequency or complete disappearance of seizures with the appearance of neuropsychiatric disorders (dysphorias, the syndrome of hyperactivity and attention deficit, mysophobia etc). The authors present a review of the literature on the Landolt syndrome, and own data.

Key words: epilepsy, pharmakoresistant epilepsy in children, electroencephalogram, forced normalization of the electroencephalogram, Landolt syndrome

For citation: Gagara D.A., Evtushenko S.K. Mental disorders in children with intractable epilepsy as a manifestation of forced normalization of the electroencephalogram (Landolt syndrome). Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2018;13(4):70–4.

Введение

В 1953 г., изучая психические расстройства у пациентов с эпилепсией, швейцарский невролог Ганс Генрих Ландольт [9, 10] обратил внимание на то, что у небольшой группы детей с эпилепсией картина электроэнцефалограммы (ЭЭГ) на фоне развития психических расстройств была нормальной или существенно улучшалась по сравнению с регистрируемой

в период продолжающихся эпилептических приступов. Проявление психических расстройств — признак особенно тяжелой эпилептической патологии. Все эти пациенты длительное время страдали эпилепсией, и на фоне терапии антиэпилептическими препаратами удалось добиться полного прекращения приступов и нормализации ЭЭГ, именно в этот момент и возникали психические расстройства. Психическое

состояние несколько улучшилось только в 1 случае, когда отмена антиэпилептического препарата сопровождалась рецидивом приступов. Ландольт описал эту разновидность психических расстройств и ввел термин «наси́льственная нормализация ЭЭГ» при эпилепсии. Психические нарушения являются основой синдрома Ландольта и имеют различные клинические проявления, вплоть до развития психоза, который в рамках наси́льственной нормализации отличается более выраженным клиническим полиморфизмом, чем другие психозы межприступного периода. Предполагается, что наси́льственная нормализация может приводить и к развитию биполярного расстройства [10, 12, 13].

Феномен наси́льственной нормализации ЭЭГ (синдром Ландольта), по мнению большинства авторов, является разновидностью интериктального эпилептического психоза и может рассматриваться как осложнение антиэпилептической терапии [5, 11]. В то же время синдром Ландольта всегда указывает на высокую эффективность антиэпилептической терапии, так как психические расстройства этого типа всегда развиваются на фоне значительного урежения (полного или практически полного прекращения) эпилептических приступов [2, 13]. Данное состояние проявляется симптомами, подобными психотическим (сумеречное расстройство сознания, дисфория, шизофреноподобные проявления, мизофобия и др.), которые ранее отсутствовали в клинической картине заболевания; продолжительность данных нарушений составляет от нескольких дней до нескольких недель, на фоне значительного урежения приступов и относительной нормализации ЭЭГ.

С точки зрения ряда авторов, в основе данного феномена лежит биологический антагонизм между продуктивной психотической симптоматикой и эпилептическими приступами [2, 5, 6, 12]. По мнению Ландольта (1958), «больные эпилепсией должны иметь аномальную ЭЭГ, чтобы быть психически здоровыми». Феномен наси́льственной нормализации характеризуется тем, что возникновение психотического состояния сопровождается исчезновением изменений на ЭЭГ по сравнению с предыдущими исследованиями. Этот феномен наблюдается крайне редко, хотя, по данным ряда авторов, он определяется в 10 % всех психотических расстройств при эпилепсии [11, 12]. Факторами, провоцирующими синдром Ландольта, являются антиэпилептическая терапия с применением барбитуратов, бензодиазепинов, сукцинимидов, и политерапия с применением высоких доз топирамата и леветирацетама [3, 4]. Диагностика феномена наси́льственной нормализации ЭЭГ базируется на сочетании клинических данных (развитие психических нарушений на фоне прекращения приступов) и результатов ЭЭГ-исследования (исчезновение имеющейся ранее эпилептической активности). Исход

психозов в рамках наси́льственной нормализации ЭЭГ более благоприятен (О. Devinsky, 1995).

Связь между достижением контроля над приступами и появлением психических нарушений впервые была отмечена еще в 1874 г., и для описания таких случаев применялся термин «трансформированная эпилепсия» [1, 2, 8]. Однако феномен наси́льственной (форсированной) нормализации (forced normalization) ЭЭГ у больных с височной эпилепсией впервые описал Ландольт в 1953 г. В приюте для больных с эпилепсией в Цюрихе он исследовал ЭЭГ пациентов с эпизодами психических нарушений и выделил 2 группы пациентов: в 1-й группе во время эпизодов психических нарушений на ЭЭГ больных отмечалась выраженная эпилептическая активность, во 2-й группе она отсутствовала. Ландольт высказал предположение о том, что во 2-й группе пациентов наблюдалось избыточное ингибирование эпилептической активности (super-normal braking action). Впоследствии для описания этого феномена он стал использовать термин «наси́льственная нормализация ЭЭГ». Позже ученый показал, что данный феномен встречается не только при парциальных, но и при генерализованных формах эпилепсии. В 1965 г. Н. Tellenbach впервые предложил термин «альтернативный психоз» у больных эпилепсией. Новый термин был короче и проще, и имел большее клиническое значение, указывая на то, что прекращение приступов не означает излечения основного заболевания. Таким образом, наси́льственная нормализация является клинко-энцефалографическим феноменом. Нормализация, т. е. отсутствие эпилептиформной активности на ЭЭГ, клинически характеризуется прекращением приступов, но не исчезновением болезни. Однако тот факт, что нормализация является «наси́льственной», по ЭЭГ достоверно определить не представляется возможным.

Патогенез данного синдрома в настоящее время до конца не изучен. Сам же Ландольт выдвигал предположения о том, что во время наси́льственной нормализации ЭЭГ эпилептическая активность не исчезает, а сохраняется на субкортикальном уровне и распространяется по другим путям, приводя к развитию психических нарушений. Существует также предположение о роли метаболизма фолиевой кислоты и дофамина в развитии синдрома Ландольта. Предполагаемыми механизмами являются антагонизм антиэпилептических препаратов и фолиевой кислоты и повышение дофаминергической активности. Есть мнение, что в основе развития синдрома лежит гипопродукция в нейронах норадреналина, дофамина и серотонина при ведущей роли гипопродукции дофамина вследствие нарушения обратного захвата дофамина в дофаминергических нейронах, также имеет значение и низкая плотность D4-рецепторов [2, 5–7].

В большинстве случаев можно проследить динамику психических расстройств, которые при синдроме Ландольта имеют свои особенности: первым симптомом обычно бывает бессонница, затем пациент становится мрачным, раздражительным, тревожным — это состояние называют препсихотической дисфорией. Кроме психотических симптомов насильственная нормализация ЭЭГ может проявляться конверсионными расстройствами (в том числе конверсионными судорогами) и аффективными нарушениями (тяжелой психотической манией и депрессией).

Диагностика синдрома Ландольта основана на следующих основных критериях:

- 1) на основании анамнеза, данных ЭЭГ и нейровизуализации у пациента устанавливается диагноз «эпилепсия»;
- 2) остро или подостро развившиеся психические нарушения, проявляющиеся как:
 - a) психотическое состояние с расстройством мышления, галлюцинациями и иллюзиями;
 - b) выраженное расстройство настроения в форме гипомании/мании или депрессии;
 - c) состояние тревоги с синдромом дереализации и/или деперсонализации;
 - d) конверсионный синдром (с моторными, сенсорными нарушениями, астазией—абазией и т. д.);
- 3) при регистрации 16-канальной ЭЭГ в состоянии бодрствования в течение 60 мин с размещением электродов по стандартной схеме 10–20:
 - a) индекс эпилептической активности в 2 раза меньше по сравнению с ЭЭГ, зарегистрированной в тех же условиях до изменения психического состояния;
 - b) отмечено полное прекращение судорожных приступов.

Дополнительные критерии:

- изменение фармакотерапии в течение последних 30 дней;
- эпизоды изменения поведения, сопровождавшиеся уменьшением/прекращением судорожных приступов в анамнезе, связанные или не связанные с приемом антиэпилептических препаратов.

Для установления диагноза необходимы либо основные критерии 1, 2, 3а, либо основные критерии 1, 2, 3б и 1 из дополнительных.

Цель исследования — изучение анамнестических, клинико-электроэнцефалографических, нейровизуализационных и генетических особенностей пациентов детского и подросткового возраста с резистентными к терапии формами эпилепсии с тяжелым течением, у которых был диагностирован синдром Ландольта,

и выбор симптоматической терапии, направленной на устранение психических нарушений.

Материалы и методы

В исследование включены 27 детей (12 девочек, 15 мальчиков) в возрасте от 6 до 12 лет с тяжелыми труднокурабельными формами симптоматической эпилепсии. Проводилось обследование, включающее магнитно-резонансную томографию головного мозга, ЭЭГ, консультацию генетика.

Результаты

Изменения, выявленные при нейровизуализации: фокальная корковая дисплазия — 6 пациентов, агенезия мозолистого тела — 5, склероз гиппокампа — 5, гипоксически-ишемические очаги субкортикальной локализации — 11 пациентов. Больные получали различные антиэпилептические препараты (топамакс, леветитам, ламотриджин, вигабатрин, финлепсин, суксилеп). У всех детей при проведении ЭЭГ была выявлена эпилептиформная активность. Давность заболевания и длительность приема антиэпилептических препаратов варьировали от 6 мес до 1,5 года. У 4 пациентов в результате назначения адекватной терапии прекращались приступы, показатели ЭЭГ в интериктальном периоде существенно улучшались, нивелировалась эпилептиформная активность, но на этом фоне возникали выраженные аутистикоподобные и психомоторные нарушения с дефицитом внимания и двигательной расторможенностью. В клинической картине наиболее часто встречались психические и поведенческие нарушения в виде симптомов, напоминающих картину синдрома дефицита внимания и гиперактивности, проявлений депрессии, тревоги. Эти состояния чаще отмечались при назначении леветитама, карбамазепина и суксилепа. По нашим данным, если после снижения дозы либо отмены препарата выраженность проявлений синдрома Ландольта не уменьшалась, назначалась симптоматическая терапия (фолиевая кислота, фенибут, гамалате B₆); для улучшения эффекта в редких случаях были назначены нейролептики — риздазин, минимальные дозы rispoleпта.

Приводим описание наблюдаемого нами клинического случая развития синдрома Ландольта на фоне антиэпилептической терапии.

Клинический случай

Пациентка А., 12 лет. Поступила в клинику с жалобами на возникновение генерализованных судорожных приступов с частотой до 3–5 раз в сутки в дневное время и гиперкинетические пароксизмы в ночное время, эмоциональную лабильность. Установлен диагноз «симптоматическая эпилепсия, генерализованные судорожные и ночные гиперкинетические приступы».

Перинатальный анамнез: ребенок от 1-й беременности, протекавшей без особенностей, 1-х срочных нормальных родов, масса тела при рождении — 3250 г, оценка по шкале Апгар — 8/9 баллов. Развитие соответствовало возрасту. Наследственность по эпилепсии неотягощена.

В неврологическом статусе: глазные щели и зрачки симметричны. Нистагма нет. Легкая асимметрия губных складок. Мышечный тонус в конечностях удовлетворительный. Парезов в конечностях нет. Сухожильные рефлексы живые, равномерные. Статика и координация не нарушены. Успеваемость в школе хорошая.

Магнитно-резонансная томография головного мозга: патологии не выявлено. ЭЭГ: на протяжении всей записи регистрируются генерализованные разряды пик- и полипик-волновой активности.

В стационаре были назначены левитирацетам (левитам) в дозе 45 мг/кг/сут, карбамазепин (финлепсин) в дозе 20 мг/кг/сут. На фоне терапии отмечалось урежение приступов до единичных (1 раз в неделю). При проведении контрольной ЭЭГ через 6 мес отмечена положительная динамика в виде регресса эпилептиформной активности. Однако на этом фоне появились поведенческие и психические нарушения в виде выраженной раздражительности, расторможенности, признаков депрессии, эпизодов тревоги, ухудшения когнитивных функций.

Приступы в этот период купировались. При отмене леветитама на фоне введения в терапию вальпроата (депакин) в дозе 30 мг/кг/сут назначен курс фолиевой кислоты как антагониста дофаминергической активности. Психические и поведенческие нарушения регрессировали, однако возобновились приступы с частотой 1 раз в 2–3 нед. Мы расценили нарушения, возникшие на фоне прекращения приступов, как синдром Ландольта.

Выводы

Таким образом, при развитии синдрома насильственной нормализации ЭЭГ на фоне приема антиэпилептических препаратов необходима коррекция антиэпилептической терапии. По нашим наблюдениям, рекомендуется отменить препарат, который мог вызвать синдром насильственной нормализации, и перевести пациента на прием вальпроата (так как вальпроат крайне редко вызывает синдром Ландольта) с добавлением в терапии фолиевой кислоты, витамина В₆ или гамалате В₆ и тиоридазина. Если после коррекции антиэпилептической терапии проявления синдрома Ландольта не исчезают, назначают симптоматическую терапию, направленную на устранение психических нарушений. В некоторых случаях эффективны антипсихотические препараты. Возможно назначение минимальных доз нейролептиков.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Евтушенко С.К., Омеляненко А.А. Клиническая электроэнцефалография у детей. Руководство для врачей. Донецк: Донецчина, 2005. 860 с. [Ev-tushenko S.K., Omelyanenko A.A. Clinical electroencephalography in children. Guideline for physicians. Donetsk: Don-echchina, 2005. 860 p. (In Russ.)].
2. Евтушенко С.К. Разрушительные и труднокурабельные формы эпилепсии и эпилептические энцефалопатии у детей. Международный неврологический журнал 2012;6(52):15–26. [Evtush-enko S.K. Destructive and intractable forms of epilepsy and epileptic encephalopathy in children. Mezhdunarodniy nev-rologicheskiy zhurnal = International Neurological Journal 2012;6(52):15–26. (In Russ.)].
3. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Миرون-ов М.Б. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия. Справочное руководство для врачей. М.: Системные решения, 2008. 223 с. [Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S., Mironov M.B. Epileptic syndromes. Diagnosis and treatment. guideline for physicians. Moscow: Sistemnye resheniya, 2008. 223 p. (In Russ.)].
4. Петрухин А.С. Эпилептология детского возраста. М.: Медицина, 2000. 623 с. [Pe-trukhin A.S. Pediatric epileptology. Mos-cow: Meditsina, 2000. 623 p. (In Russ.)].
5. Пылаева О.А., Мухин К.Ю., Петру-хин А.С. Побочные эффекты антиэпи-лептической терапии. М.: Гранат, 2016. 232 с. [Pylaeva O.A., Mukhin K.Yu., Pe-trukhin A.S. Side effects of antiepileptic medication. Moscow: Granat, 2016. 232 p. (In Russ.)].
6. Bédard A.C., Schulz K.P., Cook E.H.Jr. et al. Dopamine transporter gene variation modulates activation of striatum in youth with ADHD. Neuroimage 2010;53(3):935–42. DOI: 10.1016/j.neu-roimage.2009.12.041.
7. Doose A. EEG in childhood epilepsy. Ger-many, 2005. 405 p.
8. Kim B., Koo M., Jun J. et al. Association between dopamine D4 receptor gene poly-morphism and scores on a continuous per-formance test in korean children with at-tention deficit hyperactivity disorder. Psychiatry Investig 2009;6(3):216–21. DOI: 10.4306/pi.2009.6.3.216.
9. Landolt H. Some clinical electroence-phalographical correlations in epileptic psychoses (twilight states). Electroen-cephalogr Clin Neurophysiol 1953;5:121–30.
10. Landolt H. Psychic disorders in epilepsy. Clinical and electroencephalographic re-search. Dtsch Med Wochenschr 1962;87:446–52.
11. Loganathan M.A., Enja M., Lippmann S. Forced normalization: epilepsy and psy-chosis interaction. Innov Clin Neurosci 2015;12(5–6):38–41.
12. Romanos M., Weise D., Schliesser M. et al. Structural abnormality of the sub-stantia nigra in children with attention-deficit hyperactivity disorder. Psychiatry Neurosci 2010;35(1):55–8.
13. Trimble M.R. The psychosis of epilepsy. New York: Raven Press, 1991. 224 p.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Родители пациентов подписали информированное согласие на участие детей в исследовании.
Informed consent. There is given the parental informed consent to the children's participation in the study.