

Non-pharmacological treatment of epilepsy

Niefarmakologiczne metody leczenia padaczki

Bartosz Osuch¹, Piotr Maciejak^{1,2}

1 Department of Neurochemistry, Institute of Psychiatry and Neurology, Warsaw, Poland

2 Department of Experimental and Clinical Pharmacology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

ABSTRACT

Objectives. This paper aims to summarise the existing knowledge regarding the available non-pharmacological methods of epilepsy treatment. The accurate diagnosis of patients with drug-resistant epilepsy is vital for optimising further treatment.

Literature review. In case of failure to achieve permanent seizure control with two appropriately selected and applied antiepileptic pharmacological regimens, it is recommended to consider surgical treatment. The possibility

of removing the epileptic focus without causing functional deficits is evaluated (resection surgery). If the resection operation is not possible, alternative methods of treatment are palliative surgery (disconnection procedures) and neurostimulation systems. Some patients may also benefit from a ketogenic diet.

Conclusions. While a satisfactory therapeutic effect with only one of the aforementioned methods is difficult to achieve, the combined therapy is to be taken into consideration.

STRESZCZENIE

Cel. Celem niniejszej pracy jest podsumowanie aktualnej wiedzy na temat dostępnych niefarmakologicznych metod leczenia padaczki. Prawidłowe rozpoznanie pacjentów z padaczką lekooporną jest kluczowe dla optymalizacji dalszej terapii.

Przegląd piśmiennictwa. W przypadku nieosiągnięcia trwałej kontroli napadów z wykorzystaniem dwóch właściwie wybranych i odpowiednio stosowanych schematów farmakologicznego leczenia przeciwpadaczkowego, zalecane jest przeprowadzenie oceny umożliwiającej kwalifikację do zabiegu chirurgicznego. Ocenia się, czy istnieje możliwość usunięcia ogniska padaczkowego bez spowodowania deficytów czynnościowych (zabieg resekcyjny). Jeśli operacja resekcyjna nie jest możliwa do przeprowadzenia, można zastosować zabiegi chirurgii paliatywnej (zabiegi rozłączeniowe) oraz systemy neurostimulacyjne. U niektórych pacjentów istnieje także możliwość wprowadzenia diety ketogennej.



Received: 16.09.2020

Accepted: 5.10.2020

KEYWORDS

- drug-resistant epilepsy
- surgery of epilepsy
- neurostimulation methods
- ketogenic diet

SŁOWA KLUCZOWE

- padaczka lekooporna
- chirurgia padaczki
- metody neurostimulacyjne
- dieta ketogenna

CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Bartosz Osuch
Department of Neurochemistry
Institute of Psychiatry and Neurology
9 Sobieskiego Str., 02-957 Warsaw, Poland
e-mail: bartosz.osuch@op.pl

Wnioski. Utrzymanie zadowalającego efektu terapeutycznego z wykorzystaniem tylko jednej z powyższych metod, jest często trudne do osiągnięcia. W takiej

sytuacji kompleksowe leczenie przeciwpadaczkowe opiera się na politerapii.

Introduction

Epilepsy is one of the most common neurological diseases. According to the World Health Organization (WHO), it requires treatment in more than 50 million people worldwide. Pharmacological treatment has no effect in about 30% of epilepsy cases (Winesett *et al.*, 2015; Xue-Ping *et al.*, 2019). Due to the need to formulate recommendations for the treatment of epilepsy, among other things to establish indications for neurosurgical treatment of epilepsy, ILAE (International League Against Epilepsy) set up a task force of the Commission for Therapeutic Strategies to formulate a unified definition of drug-resistant epilepsy. The result of the work of this group is a report published in 2010, which presents the proposed definition, its justification, rules governing its correct use and examples illustrating its use in clinical practice (Kwan *et al.*, 2010). It was pointed out that, given the lack of high-quality long-term projections for practice, the suggested definition should be supplemented as new evidence becomes available. The main objective of this definition is to improve patient care and facilitate the conduct of clinical trials, and as such, it should be a working definition applicable to everyday clinical practice.

ILAE's definition is based on two hierarchical levels. Level I defines a general scheme for assessing the response to each therapeutic intervention, while Level II includes an appropriate definition of drug-resistant epilepsy. The assessment of the effects of a given intervention (Level I) depends on its efficacy in controlling seizures and include three broad categories: "without seizures" (Category I), "treatment ineffective" (Category II), "undetermined effectiveness" (Category III). In order to assign the effects of an intervention to the first or second category, it is necessary to "choose correctly" and "carry out correctly" the treatment attempt. In the absence of adequate data, the efficacy of the intervention remains undetermined and is assigned to the third category. In addition, each basic assessment of the outcome of the treatment is supplemented by an additional indicator showing the adverse effects of the intervention. This set of criteria made it possible to define drug-resistant epilepsy as "the failure of two properly selected and appropriately applied antiepileptic treatment regimens (in monotherapy or polytherapy) to achieve permanent cessation of seizures." However, the definition presented is, in principle, a compromise and incomplete solution, trying to establish a terminology that can be understood

by all of those concerned. Importantly, it should also be taken into account that the course of epilepsy can be variable and changes in response to treatment may reflect the evolution of pathophysiological processes associated with the underlying disease. Therefore, the qualification of epilepsy as drug-resistant only reflects the condition at the time of the assessment and does not mean that subsequent adjustments of antiepileptic treatment will not lead to remission of seizures (Berg, 2009; Kwan *et al.*, 2010).

The definition proposed by ILAE has not changed over the last 10 years. Moreover, as reported by ILAE in a review of studies published in 2018, the influx of new antiepileptic drugs has not caused a decrease in the number of patients diagnosed with drug-resistant epilepsy. None of the antiepileptic drugs developed in the last decade shows significant differences in their mechanism of action (Chen *et al.*, 2018).

1. Treatment methods for drug-resistant epilepsy

The development of diagnostic methods and surgical techniques that has taken place in recent years has allowed to increase the possibility of invasive treatment of patients with drug-resistant epilepsy. Surgical treatment of epilepsy includes resection and disconnection procedures. If there is no possibility of surgical treatment of epilepsy, neurostimulation and dietary therapy are the main alternatives.

1.1. Surgical treatment of epilepsy

Surgical treatment of epilepsy consists primarily in finding and removing the epileptogenic focus (resection procedures) or interrupting neural connections, which are used by seizure impulses (disconnection procedures). **Resection procedures** (lobectomy, lesionectomy, hemispherectomy, extensive multilobar resection) remain the most effective way to achieve long-term seizure remission in patients with drug-resistant focal epilepsy and represent the highest percentage of all such surgeries (Kaczorowska *et al.*, 2012). The progress in the field of neuroimaging, neurophysiological research and the development of data post-processing methods now allows for the accurate localization of the epileptogenic focus, especially in patients with regular magnetic resonance imaging (MRI), (Ryvlin *et al.*, 2014a; Rejdak *et al.*, 2016).

The resection procedures mainly concern the temporal lobe. Temporal lobe epilepsy is the most common type of drug-resistant epilepsy – pharmacological treatment does not bring the expected results in about 40% of patients. In many cases, epilepsy is the result of structural changes in the brain; in 50–75% of cases of drug-resistant temporal lobe epilepsy, hippocampal sclerosis is found (Sheng *et al.*, 2018). Approximately 10% of all focal resections are frontal lobe resections, which involve using craniotomy to remove the front part of the frontal lobe. The resection procedures within the parietal lobe are even less frequent and oscillate between 3–4%. The rarest of these include resection procedures in the course of occipital epilepsy. The occurrence of discharges in this location concerns only 2–3% of all patients (Szczerbicki *et al.*, 2006; Kaczorowska *et al.*, 2012).

Disconnection procedures (callosotomy) consist of cutting long association fibres running through a corpus callosum and are used to treat generalised drug-resistant epilepsy. This is to limit bioelectrical discharges spreading between hemispheres, mainly within the association and motor fibres. Callosotomy is a palliative procedure in which the epileptogenic focus is not removed and its aim is to alleviate epileptic seizures affecting patients with the so-called severe form of epilepsy with falls or tonic-clonic seizures. The technique consists of a frontal-midline craniotomy, opposite to the dominant hemisphere and, after passing through the interhemispheric fissure, reaching the corpus callosum. Performing a callosotomy reduces the incidence, limits the range or changes the nature of seizures (Szczerbicki *et al.*, 2006; Kaczorowska *et al.*, 2012).

The efficacy of neurosurgical procedures used to treat drug-resistant epilepsy (resection and disconnection procedures) is determined by the Engel scale, which classifies seizures according to their incidence. A very good result is considered to be the absence of seizures after treatment (1st class according to the Engel scale); a good result is the occurrence of single seizures during the year (usually much milder than before the operation) (2nd class according to the Engel scale); a mediocre result means a 50% reduction in the incidence of seizures or the occurrence of less severe seizures (3rd class according to the Engel scale). Lack of improvement or a slight decrease in the incidence of seizures indicates poor effect of surgical treatment (4th class according to the Engel scale). The results of surgical treatment of drug-resistant epilepsy in the vast majority (70–80%) were described as good or very good (Engel, 1994; Szczerbicki *et al.*, 2006; Ryvlin *et al.*, 2014a; Fiest *et al.*, 2014; Jędrzejczak *et al.*, 2019). Wiebe *et al.* (2001) conducted a randomised controlled clinical trial and showed that the rate of recovery of patients with temporal lobe epilepsy after using a surgical method was significantly higher than the rate of recovery after using a pharmacological treatment, suggesting that surgical treatment may be an effective

early treatment for temporal lobe epilepsy. In addition, assuming that surgical procedures are reserved for patients with drug-resistant epilepsy and severe epilepsy, these results are very satisfactory and make us reflect on whether the methods of surgical treatment of epilepsy should be considered only as a last resort treatment. On the other hand, however, it should be borne in mind that surgical methods lead to permanent brain damage and risk of surgical complications.

In the case of disconnection procedures, in addition to general complications after surgery, adverse events may occur, such as damage to the venous bridging vessels, bleeding into the superior sagittal sinus, venous air embolism, cerebellar stroke. Although these procedures are relatively safe and the rate of permanent neurological complications is relatively low, transient neurological deficits may last from several weeks to several months after surgery. Various forms of speech disorders (especially akinetic mutism) and memory deficits are also observed. It is also possible to have new seizures – mostly partial (Schaller and Cabrilo, 2015). Post-surgery complications related to focal epilepsy surgery (resection procedures) are described in detail in a review published by Cochrane (West *et al.*, 2016). Out of 177 studies reviewed, only 74 reported complications related to resection procedures. Adverse events were reported in 1,308 (14%) of the 9,512 participants in these 74 studies. These events were defined as follows (percentage of 1,308 events in total): infection/fever (19.2%), movement disorders (16.8%), visual field defects (13.2%), haemorrhage (4.3%), speech disorders (3.2%), cognitive functions disorders, including memory loss (2.6%), hydrocephalus (1.8%), various, including: deep vein thrombosis, cerebral oedema, urinary incontinence (0.8%), undefined (7.5%). The details of the above reports, including the duration of adverse events and their severity (e.g. transient effect, permanent deficit, death), as well as the relationship with the surgery, have not been precisely defined in most of these studies (West *et al.*, 2016).

Due to the risk of side effects, surgical treatment of epilepsy should be carried out only in specialised neurosurgical centres and patients should be admitted with great care. In addition, surgery to treat epilepsy (along with the necessary pre-surgery diagnosis) is one of the most expensive neurosurgical procedures, which is one of the limitations of their performance. However, Oldham *et al.* (2015) demonstrated, based on a retrospective cohort study in children with drug-resistant epilepsy, that the costs of surgical and pharmacological treatment are similar in the first two years, while for patients with complete control of seizures after surgery, these costs were significantly lower. The difference in the incidence of seizures between these groups was also evaluated and it was observed that patients treated surgically had significantly fewer seizures compared to patients treated without surgery. Remission of epilepsy symptoms in

response to surgical treatment was achieved in 45–80% of patients (Adelson *et al.*, 1992; Morrison *et al.*, 1992; Guldvog *et al.*, 1994; Keene *et al.*, 1997; Wyllie *et al.*, 1998; Bellebaum *et al.*, 2008; Cossu *et al.*, 2008; Spencer and Huh, 2008; Hallbook *et al.*, 2013; Ryvlin *et al.*, 2014a). Therefore, it can be assumed that surgical treatment of epilepsy in case of correctly diagnosed patients can prevent debilitating seizures, improve quality of life and potentially reduce treatment costs in the long term.

1.2. Neurostimulation methods

Neurostimulation treatments include two methods: **vagus nerve stimulation** (VNS) and **deep brain stimulation** (DBS). In the case of VNS, the procedure involves subcutaneous implantation of a generator and electrodes stimulating the vagus nerve (activation of the afferent part of the left vagus nerve), which are then cyclically irritated (after programming by the doctor) with pulses of current (in series lasting 30 seconds, alternating with a 5-minute break), which is to act prophylactically on the epileptic seizure. The generator also makes it possible to stop the seizure (when it starts as a simple partial seizure), so it is recommended especially for patients with this type of seizures (Kaczorowska *et al.*, 2012; Wheless *et al.*, 2018). However, the mechanism of the antiepileptic action of VNS has not yet been fully understood, and the indications for the use of this method are primarily based on experience gained from clinical trials rather than an understanding of its physiological effects.

Two randomised controlled clinical trials have shown the efficacy of VNS compared to apparent stimulation in patients with drug-resistant epilepsy. One of these studies involved 114 patients aged ≥ 12 years old, who were implanted with identical VNS stimulation device (Menachem *et al.*, 1994). While the study group received standard neurostimulation parameters, the control group was subjected only to apparent stimulation. Finally, the mean decrease of seizure incidence during the day after 3 months of VNS therapy was assessed, which reached 24.5% in the study group, compared to 6.1% in the control group. In the next study, while maintaining the same parameters, the average decrease in the daily incidence of seizures after 3 months of therapy in patients from the experimental group (94 patients, aged 13 to 54 years) and control group (102 patients, aged 15–60 years) was respectively 28% and 15% (Handforth *et al.*, 1998).

In response to a large number of uncontrolled trials suggesting an improvement in the quality of life in response to VNS, a prospective, randomised, open, controlled clinical trial was conducted to clarify this issue (Ryvlin *et al.*, 2014b). The study involved 112 adult patients with drug-resistant focal epilepsy, half of whom received VNS therapy in addition to the best medical practice (BMP) and the rest were assigned to the BMP group. The main endpoint of this clinical trial was the

mean change in relation to the baseline outcome of the Quality of Life in Epilepsy Inventory-89 (QOLIE-89). Patients receiving VNS therapy showed a significantly higher improvement in QOLIE-89 compared to others. A study conducted by Elliott *et al.* (2011) showed a significant reduction in the incidence of seizures in response to VNS therapy in the paediatric population (mean reduction of 58%). No significant differences in the efficacy and safety of the discussed method between adult and paediatric patients have been demonstrated (Helmers *et al.*, 2001; Alexopoulos *et al.*, 2006; Cersosimo *et al.*, 2011; Connor *et al.*, 2012; Englot *et al.*, 2017). Studies show that the response to the therapy is independent of age, seizure type and epilepsy syndrome (Elliott *et al.*, 2011; Wheless *et al.*, 2018). In addition, complications associated with implantation do not occur frequently, and vagus nerve stimulation is safe and well-tolerated. Total control of seizures was rarely achieved. However, this method can be used as a supportive treatment because the type and number of antiepileptic drugs used in parallel do not affect the effect of VNS therapy (Wheless *et al.*, 2018).

Another popular neurostimulative method of treatment of epilepsy is DBS, which involves stimulation of deep brain structures; stimulated structures mostly belong to the limbic system. DBS is an accepted treatment for the symptoms of Parkinson's disease, essential tremor and dystonia, approved by the American Food and Drug Administration (FDA) (Gardner, 2013). The use of this method in the treatment of epilepsy is still being discussed. However, numerous studies confirm the effectiveness of DBS in reducing the incidence of epileptic seizures. The SANTE study (Stimulation on the Anterior Nucleus of the Thalamus of Epilepsy) involved a group of 110 patients, 54% of whom were randomly subjected to stimulation. After 3 months of blind study, a 29-percent improvement was observed in patients with stimulation compared to the group of patients without stimulation. After 3 months, stimulation was introduced in all participants. After 25 months after DBS, 56% of the patients observed a decrease in the number of seizures (Laxpati *et al.*, 2014; Potasz-Kulikowska, 2017). Within 13 months, 808 types of side effects were found (including paresthesias, additional seizures and *status epilepticus*), about 7% of which were described as serious, requiring hospitalisation. In addition, patients who were stimulated more often than the control group members declared symptoms of depression and memory disorders, although no significant differences between the groups were observed in an objective neuropsychological study (Fisher *et al.*, 2010). Deep stimulation of the anterior nuclei of thalamus has not ultimately been approved by the FDA as a method to support the treatment of epilepsy, but has been accepted by the European Medicines Agency (EMA) as a method supporting treatment of adult patients with partial seizures (Laxpati *et al.*, 2014; Ben-Menachem, 2012; Potasz-Kulikowska, 2017). High-frequency

(>100 Hz) stimulation is used to treat epilepsy, because low-frequency stimulation can have the opposite effect of inducing epileptic seizures (Krishna *et al.*, 2016).

The proper qualification of patients with epilepsy is crucial for the success of the DBS procedure; however, unlike in the case of Parkinson's disease, among others, there are no established recommendations as to the qualification of these patients (Potasz-Kulikowska, 2017). Patients experiencing partial or secondary generalised epileptic seizures may be qualified for this procedure. Furthermore, at the time of qualification, seizures should be resistant to at least 3 different drugs. The exclusion criteria include: co-occurrence of other neurological diseases, presence of seizures other than those of epileptic origin, IQ < 70, inability to perform neuropsychological tests (Fisher *et al.*, 2010; Potasz-Kulikowska, 2017). Criteria for the eligibility and exclusion of patients with epilepsy for DBS treatment are still being studied (Fisher and Velasco, 2014; Potasz-Kulikowska, 2017).

Although the exact mechanism of action of DBS is not yet known, it is believed that stimulation can affect neuronal signals within the nerve loops that cause epileptic seizures. It is also suspected that stimulation may lead to local inhibition of the structure involved in inducing and transmitting discharges, and may modify the neural loops in which the stimulated structure is involved (Boon *et al.*, 2007; Laxpati *et al.*, 2014). However, the result of the stimulation depends to a large extent on the stimulation parameters and the structure of the brain being stimulated (Klinger and Mittal, 2016). The efficacy of stimulation of individual structures in relation to the symptoms of epilepsy is still being studied. Numerous target areas of DBS have connections with the limbic system, among others, and therefore their stimulation may cause side effects in the form of cognitive or affective dysfunction. On the other hand, the advantage of this method is its reversibility and the possibility to adjust the stimulation parameters to the patient's needs, which distinguishes it from surgical procedures. It should be borne in mind that DBS is unlikely to free patients from epileptic seizures, but it can support the treatment of epilepsy and lead to reduced seizure incidence (Krishna *et al.*, 2016).

1.3. Ketogenic diet

Ketogenic diet (KD) implies an increase in the supply of fats while significantly reducing carbohydrate consumption. In a state of carbohydrate deficiency in a diet, energy is obtained through β -oxidation through the catabolism of fatty acids in the mitochondria of hepatocytes, leading to the production of large amounts of intracellular acetylcoenzyme A (acetyl-CoA). The accumulation of this compound results in the synthesis of ketone bodies: β -hydroxybutyrate (BHB), acetoacetic acid (in the form of an anion – acetoacetate, ACA) and acetone. BHB and

ACA are synthesised directly from acetyl-CoA, while acetone is produced in small quantities by spontaneous ACA decarboxylation. Ketone bodies, produced mainly in the liver, get into the blood and then into peripheral tissues and penetrate the blood-brain barrier. In the mitochondria of brain cells, bypassing the glycolysis stage, they enter directly into the Krebs cycle as acetyl-CoA, leading to the production of Nicotinamide adenine dinucleotide (NADH) and ultimately adenosine triphosphate (ATP) (Youngson *et al.*, 2017; Barzegar *et al.*, 2019; Arora and Mehta, 2020; Husari and Cervenka, 2020). Despite the long history of KD use in the treatment of epilepsy and its undisputed therapeutic effectiveness, the mechanism responsible for its anticonvulsant properties is still not fully understood. It is now believed that many parallel mechanisms occurring at different levels of neuronal and astrocyte functioning are responsible for this. Hypotheses concerning the mechanism of KD action include mainly an increased production of ketone bodies, modulation of activity of some neurotransmitter systems and ion channels, improvement of cell bioenergetics, anticonvulsant action of fatty acids and increased expression of uncoupling proteins (UCP). Currently, other mechanisms involved in seizure control are suggested, i.e. decrease of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and mammalian target of rapamycin kinase (mTOR) as well as an increase of sirtuin and 5'AMP-activated protein kinase (AMPK) concentration (Chorgiewicz *et al.*, 2010; Azevedo de Lima *et al.*, 2014; Dahlin *et al.*, 2015; Winesett *et al.*, 2015; Rho *et al.*, 2017; Youngson *et al.*, 2017; Barzegar *et al.*, 2019; Poff *et al.*, 2019; D'Andrea Meira, 2019; Arora and Mehta, 2020).

Two main types of KD are used in the treatment of drug-resistant epilepsy: **classic ketogenic diet** (CKD) based on long-chain fatty acids and **KD based on medium-chain fatty acids** (MCTD, medium-chain triglycerides diet). A modification of MCTD, the so-called **modified Atkins diet** (MAD) based on modified medium-chain fatty acids is also used (Winesett *et al.*, 2015; Husari and Cervenka, 2020). CKD consists of limiting caloric intake to the necessary minimum required for growth and development; 75–90% of energy should come from fats and the rest from proteins and carbohydrates. The ratio of fats to total proteins and carbohydrates in this case is 4:1 by weight (Wilder, 1921; Winesett *et al.*, 2015; deCampo and Kossoff, 2019; Husari and Cervenka, 2020). Infants, teenagers and children with increased demand for protein are treated with CKD, in which the proportion of these elements is 3:1 (Hartman *et al.*, 2007; Kossoff and Shields, 2014; Sampaio, 2016; Barzegar *et al.*, 2019; deCampo and Kossoff, 2019). The results of a review study involving 11 uncontrolled clinical trials on paediatric patients demonstrated a total seizure remission in 16% of patients on CKD, over a 90% reduction in seizure incidence in 32% of patients, while a 50% reduction in seizure incidence was found in 56% of patients (Lefevre

and Aronson, 2000). Despite the lack of control clinical trials, the authors of the above study suggest that the above data are sufficient to recognise the effectiveness of CKD in the treatment of DRE (drug-resistant epilepsy). The efficacy of CKD in the treatment of paediatric epilepsy was further demonstrated in a randomised clinical trial involving 145 patients with DRE (Neal *et al.*, 2009). More than 50% reduction of seizure incidence was observed in 38% of children, compared to 6% of patients from the control group in which the diet was not administered. There are also studies confirming the efficacy of CKD in the treatment of DRE in adolescents (12–18 years old) and adults over 18 years of age. The results of a study review by Payne *et al.* (2011) show a reduction of over 50% in seizure incidence in 49% of adolescents and adults and total seizure control in 13% of them. In addition, a study conducted by Schoeler *et al.* (2014) found that the seizure reduction rate in the adult population (16–65 years) of patients suffering from DRE using CKD over a longer period was similar to that commonly reported in paediatric cohorts (Schoeler *et al.*, 2014; Schoeler and Cross, 2016). Coppola *et al.* (2002) conducted a study assessing the effectiveness of KD in the treatment of children, adolescents and young adults (aged 1 to 23 years) with DRE. Although there was no significant correlation between efficacy and age at the introduction of CKD, younger patients tended to respond better to this diet. It was also observed that the increase of ketone bodies concentration in blood is most pronounced in patients between 1 and 12 years of age (Husari and Cervenka, 2020).

Despite the high efficacy of CKD, its use is limited due to low acceptance by patients. Therefore modifications of the CKD were developed. They contain less fat and more protein and carbohydrates, which makes them less restrictive and more acceptable for patients. The most common is KD with MCT. In this diet, about 40–60% of the caloric intake should be from oils containing MCT and the main components of this diet are octanoic (C8) and decanoic (C10) acids (Huttenlocher *et al.*, 1971; Khabbush *et al.*, 2017; Husari and Cervenka, 2020). MCTs are more ketogenic than long-chain triglycerides; therefore MCTD does not require such a strict nutritional regime as CKD. Additionally, the efficacy of MCTD is comparable to that of CKD, as confirmed by numerous retrospective, prospective and randomised clinical trials (Neal *et al.*, 2009; Liu and Wang, 2013; Chomtho *et al.*, 2016; Gulati, 2018; Warren *et al.*, 2018; Prasoppokakorn *et al.*, 2019). MAD is another less restrictive alternative to CKD. In this diet, about 65% of the calories come from fat (Winesett *et al.*, 2015; Barzegar *et al.*, 2019). The efficacy of MAD and CKD was compared in a study by Kim *et al.* (2016) where a lower percentage of seizures in patients using CKD was demonstrated when compared to patients treated with MAD after 3 months (CKD – 38.6%; MAD – 47.9%; $p > 0.05$) and after 6 months (CKD – 33.8%; MAD – 44.6%; $p > 0.05$). In the case of children under 2 years of age, the result was

much more favourable in the CKD group than in the MAD group. At the same time, dietary tolerance was better in the MAD group, where fewer side effects were reported. Therefore, the authors of the paper considered MAD to be a better choice in the treatment of DRE in children over 2 years of age and recommended the use of CKD in the treatment of younger patients (Kim *et al.*, 2016).

The use of KD requires dietary and medical supervision due to its restrictive nature and possible side effects. Among the side effects observed, the most frequently mentioned are gastrointestinal disorders, including abdominal pain, steatorrhoea, constipation, hunger and gastroesophageal reflux (Francis *et al.*, 2019; Harvey *et al.*, 2019; Mahmoud *et al.*, 2019; Park and Lee, 2019). Constipation is more frequently observed when using CKD, whereas supplementation with MCT oil in MCTD diet may cause diarrhoea, nausea and vomiting (Mahmoud *et al.*, 2019; Husari and Cervenka, 2020). These symptoms are most often observed during the introduction of a diet, although they may also occur to a lesser extent when KD treatment is already established. Dehydration and hyperglycaemia may also occur during the initial period of application of KD (Kang *et al.*, 2004; Francis *et al.*, 2019; Mahmoud *et al.*, 2019). Side effects may also include dyslipidaemia (hyperlipidaemia, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia), thereby potentially increasing the risk of cardiovascular disease (Thakur *et al.*, 2014; Cervenka *et al.*, 2017). Contraindications for the use of KD are fatty acid oxidation defects, familial hyperlipidaemia, hypoglycaemia, carnitine deficiency, organic acidity, ketogenesis and ketolysis defects, severe gastroesophageal reflux, severe liver diseases and diseases requiring a high carbohydrate diet, such as acute intermittent porphyria (Francis *et al.*, 2019; Mahmoud *et al.*, 2019; Harvey *et al.*, 2019; Husari and Cervenka, 2020; Li and Heber, 2020). Strict adherence to the KD is also very important as even slight deviations from the KD can lead to a break in the state of ketosis. The consequence of this is a relapse of seizure activity within one hour of carbohydrate intake (or intravenous administration of glucose), due to an increase in the insulin-glucagon ratio, and it is not possible to reach ketosis again for several to several dozen hours, which increases the risk of seizures (Prasad and Stafstrom, 1998).

Summary

The proper definition of resistance to treatment in epilepsy and thus the correct identification of patients are necessary to optimise pharmacological treatment, to start the assessment process to qualify for surgery or to find another non-pharmacological alternative treatment. First of all, it is recommended to establish the possibility of removing the epileptogenic focus without causing functional deficits. For patients who do not qualify for

resection procedures, it is possible to carry out palliative surgery (disconnection procedures) and other supportive treatment methods, including primarily neurostimulation procedures. A ketogenic diet is also recommended in some patients. Disconnection procedures, neurostimulative methods and dietary management make it possible to reduce the frequency of seizures, usually not

leading to a complete and long-term remission of seizures. Moreover, due to the complicated aetiology and unclear pathogenesis of drug-resistant epilepsy, maintaining a satisfactory therapeutic effect using only one of the above methods is often difficult to achieve. In such a situation, comprehensive antiepileptic treatment is based on polytherapy. ■

Wstęp

Padaczka należy do najczęstszych chorób neurologicznych – według danych Światowej Organizacji Zdrowia (ang. World Health Organization, WHO) wymaga leczenia u ponad 50 mln osób na całym świecie. Leczenie farmakologiczne nie odnosi skutku w około 30% przypadków padaczki (Winesett i wsp., 2015; Xue-Ping i wsp., 2019). Ze względu na konieczność sformułowania zaleceń w zakresie leczenia padaczki, m.in. w celu ustalenia wskazań do leczenia neurochirurgicznego padaczki, ILAE (International League Against Epilepsy) powołała grupę zadaniową przy Komisji ds. Strategii Terapeutycznych, której zadaniem było sformułowanie ujednoliconej definicji padaczki lekoopornej. Wynikiem pracy tej grupy jest opublikowane w 2010 roku sprawozdanie, w którym przedstawiono proponowaną definicję, jej uzasadnienie, zasady regulujące prawidłowe stosowanie oraz przykłady ilustrujące wykorzystanie tej definicji w praktyce klinicznej (Kwan i wsp., 2010). Zaznaczono przy tym, że, biorąc pod uwagę niedostateczną ilość wysokiej jakości długoterminowych prognoz w odniesieniu do praktyki, sugerowana definicja powinna być uzupełniana w miarę pojawiania się nowych dowodów. Głównym celem tej definicji jest polepszenie opieki nad pacjentem oraz ułatwienie prowadzenia badań klinicznych, i jako taka powinna stanowić definicję roboczą, mającą zastosowanie w codziennej praktyce klinicznej.

Podstawą sformułowanej przez ILAE definicji są dwa hierarchiczne poziomy. Poziom I definiuje ogólny schemat oceny odpowiedzi na każdą interwencję terapeutyczną, podczas gdy poziom II obejmuje właściwą definicję padaczki lekoopornej. Ocena efektów danej interwencji (poziom I) jest uzależniona od skuteczności w opanowaniu napadów i obejmuje trzy szerokie kategorie: „bez napadów” (kategoria I), „leczenie nieskuteczne” (kategoria II), „skuteczność nieustalona” (kategoria III). Warunkiem przypisania skutków interwencji do pierwszej lub drugiej kategorii jest „właściwe wybranie” oraz „odpowiednie przeprowadzenie” próby leczenia. W razie braku odpowiednich danych skuteczność interwencji pozostaje nieustalona i zostaje przypisana do trzeciej kategorii. Ponadto, każda podstawowa ocena wyniku leczenia uzupełniona jest dodatkowym wskaźnikiem informującym o niepożądanych efektach interwencji.

Omawiany zestaw kryteriów pozwolił na zdefiniowanie padaczki lekoopornej jako „niepowodzenia dwóch właściwie wybranych i odpowiednio stosowanych schematów leczenia przeciwpadaczkowego (w monoterapii lub politerapii) w uzyskaniu trwałego ustąpienia napadów”. Przedstawiona definicja jest jednak z założenia rozwiązaniem kompromisowym i niepełnym, stanowiącym próbę ustalenia terminologii zrozumiałej dla wszystkich zainteresowanych. Co istotne, należy również brać pod uwagę, że przebieg padaczki bywa zmienny, a zmiany odpowiedzi na leczenie mogą odzwierciedlać ewolucję procesów patofizjologicznych związanych z chorobą podstawową. W związku z powyższym kwalifikacja padaczki jako lekoopornej odzwierciedla wyłącznie stan w momencie przeprowadzania oceny i nie oznacza, że kolejne korekty leczenia przeciwpadaczkowego nie doprowadzą do uzyskania remisji napadów (Berg, 2009; Kwan i wsp., 2010).

W ciągu ostatnich 10 lat definicja zaproponowana przez ILAE nie uległa zmianom. Ponadto, jak donosi ILAE w przeglądzie badań opublikowanym w 2018 roku, napływ nowych leków przeciwpadaczkowych nie spowodował spadku liczby pacjentów, u których diagnozowana jest padaczka lekooporna. Żaden z opracowanych w ostatniej dekadzie leków przeciwpadaczkowych nie wykazuje znaczącej różnicy, jeśli chodzi o mechanizm działania (Chen i wsp., 2018).

1. Metody leczenia padaczki lekoopornej

Rozwój metod diagnostycznych oraz technik operacyjnych, który dokonał się w ciągu ostatnich lat, pozwolił na zwiększenie możliwości leczenia inwazyjnego chorych na padaczkę lekooporną. Wśród metod leczenia chirurgicznego padaczki wyróżnia się operacje resekcyjne oraz rozłączeniowe. W przypadku braku możliwości leczenia operacyjnego padaczki alternatywę stanowią przede wszystkim zabiegi neurostymulacji oraz postępowanie dietetyczne.

1.1. Metody chirurgicznego leczenia padaczki

Chirurgiczne leczenie padaczki polega przede wszystkim na znalezieniu i usunięciu ogniska padaczkowego (zabiegi resekcyjne) lub przzerwaniu połączeń neuronalnych, po

których bieżą impulsy napadowe (zabiegi rozłączeniowe). **Zabiegi resekcyjne** (lobektomia, leżonektomia, hemisferektoomia, rozległa resekcja wielopłatowa) pozostają najskuteczniejszym sposobem osiągnięcia długotrwałej remisji napadów u pacjentów z lekooporną padaczką ogniskową i stanowią największy odsetek wszystkich operacji tego typu (Kaczorowska i wsp., 2012). Postęp w dziedzinie neuroobrazowania, badań neurofizjologicznych oraz rozwój metod „postprocessingu” danych umożliwia obecnie dokładne zlokalizowanie ogniska padaczkowego, szczególnie u chorych z prawidłowym MRI (ang. *magnetic resonance imaging*), (Ryvlin i wsp., 2014a; Rejdak i wsp., 2016). Zabiegi resekcyjne dotyczą w głównej mierze płata skroniowego. Padaczka skroniowa jest bowiem najczęstszym rodzajem padaczki lekoopornej – u około 40% chorych leczenie farmakologiczne nie przynosi oczekiwanych rezultatów. W licznych przypadkach padaczka jest efektem zmian strukturalnych w mózgu – w 50–75% przypadków lekoopornej padaczki skroniowej stwierdza się stwardnienie hipokampu (Sheng i wsp., 2018). Około 10% wszystkich resekcji ogniskowych stanowią zabiegi resekcyjne w obrębie płata czołowego, polegające na usunięciu drogą karniotomii przedniej części płata czołowego. Zabiegi resekcyjne w obrębie płata ciemieniowego są jeszcze rzadsze i oscylują w granicach 3–4%. Do najrzadszych należą natomiast zabiegi resekcyjne w przebiegu padaczki potylicznej. Występowanie wyładowań o tej lokalizacji dotyczy jedynie 2–3% wszystkich chorych (Szczerbicki i wsp., 2006; Kaczorowska i wsp., 2012).

Zabiegi rozłączeniowe (kalozotomia) polegają na przecięciu długich włókien kojarzeniowych przebiegających przez spoidło wielkie i stosowane są w leczeniu padaczki uogólnionej lekoopornej. Ma to na celu przerwanie wyładowań bioelektrycznych rozprzestrzeniających się pomiędzy półkulami, głównie w obrębie włókien skojarzeniowych i ruchowych. Kalozotomia jest zabiegiem paliatywnym, w którym nie dochodzi do usunięcia ogniska padaczkowego, a jej celem jest złagodzenie napadów padaczkowych, dotyczących chorych z tzw. ciężką postacią padaczki z upadkiem lub napadami toniczno-klonicznymi. Technika zabiegu polega na karniotomii czołowo-pośrodkowej, przeciwstronnie do półkuli dominującej i, po przejściu przez szczelinę międzypółkulową, dotarciu do spoidła wielkiego. Wykonanie kalozotomii powoduje zmniejszenie częstości, ograniczenie zakresu lub zmianę charakteru napadów (Szczerbicki i wsp., 2006; Kaczorowska i wsp., 2012).

Skuteczność zabiegów neurochirurgicznych stosowanych w leczeniu padaczki lekoopornej (metody resekcyjne i rozłączeniowe) określana jest za pomocą skali Engela, klasyfikującej napady w zależności od częstotliwości ich występowania. Za bardzo dobry wynik uznaje się brak napadów po leczeniu (I klasa wg skali Engela); wynik dobry to wystąpienie pojedynczych napadów w ciągu roku (zwykle znacznie łagodniejszych niż przed operacją)

(II klasa wg skali Engela); wynik mierny oznacza 50-proc. ograniczenie częstości napadów lub występowanie napadów o mniejszym nasileniu (III klasa wg skali Engela). Brak poprawy lub nieznaczne zmniejszenie częstości napadów wskazuje na zły efekt leczenia operacyjnego (IV klasa wg skali Engela). Wyniki chirurgicznego leczenia padaczki lekoopornej w zdecydowanej większości (70–80%) określano jako dobre lub bardzo dobre (Engel, 1994; Szczerbicki i wsp., 2006; Ryvlin i wsp., 2014a; Fiest i wsp., 2014; Jędrzejczak i wsp., 2019). Wiebe i wsp. (2001) przeprowadzili randomizowane kontrolowane badanie kliniczne i wykazali, że wskaźnik wyleczenia chorych z padaczką skroniową po zastosowaniu metody chirurgicznej był istotnie wyższy niż wskaźnik wyleczenia przy zastosowaniu leczenia farmakologicznego, co sugeruje, że leczenie chirurgiczne może być skuteczną wczesną metodą leczenia padaczki skroniowej. Dodatkowo, przy założeniu, że zabiegom operacyjnym poddawani są pacjenci z padaczką lekooporną oraz padaczką o ciężkim przebiegu, wyniki te są bardzo zadowalające i skłaniają do refleksji nad tym, czy metody chirurgicznego leczenia padaczki należy brać pod uwagę jedynie jako leczenie ostatniego wyboru. Z drugiej strony należy jednak mieć na uwadze, że metody chirurgiczne prowadzą do trwałego uszkodzenia mózgu oraz wiążą się z ryzykiem wystąpienia operacyjnych powikłań.

W przypadku zabiegów rozłączeniowych, oprócz ogólnych powikłań pooperacyjnych, mogą wystąpić zdarzenia niepożądane, takie jak: uszkodzenie żylnych naczyń pomostowych, krwotok do zatoki strzałkowej górnej, żylny zator powietrzny, udar mózdzku. Pomimo iż są to relatywnie bezpieczne procedury, a wskaźnik stałych powikłań neurologicznych jest stosunkowo niski, przejściowe deficyty neurologiczne mogą trwać od kilku tygodni do kilku miesięcy po operacji. Obserwuje się także różne formy zaburzeń mowy (w szczególności mutyzm akinytyczny) oraz deficyty pamięci. Możliwe jest również wystąpienie nowych napadów – najczęściej częściowych (Schaller i Cabrilo, 2015). Pooperacyjne powikłania związane z chirurgią padaczki ogniskowej (zabiegi resekcyjne) szczegółowo opisano natomiast w przeglądzie opublikowanym przez Cochrane (West i wsp., 2016). Spośród 177 badań objętych przeglądem tylko w 74 zgłaszano komplikacje związane z zabiegami resekcyjnymi. Zdarzenia niepożądane odnotowano u 1 308 (14%) spośród 9 512 uczestników biorących udział w tych 74 badaniach. Zdarzenia te definiowano w następujący sposób (odsetek 1 308 zdarzeń ogółem): infekcja/gorączka (19,2%), zaburzenia ruchowe (16,8%), zaburzenia pola widzenia (13,2%), krwotok (4,3%), zaburzenia mowy (3,2%), zaburzenia funkcji poznawczych, w tym utrata pamięci (2,6%), wodogłowie (1,8%), różne, w tym: zakrzepica żył głębokich, obrzęk mózgu, nietrzymanie moczu (0,8%), nieokreślone (7,5%). Szczegóły powyższych doniesień, w tym czas trwania zdarzeń niepożądanych oraz stopień ich nasilenia (np. efekt przejściowy,

stały deficyt, zgon), jak również związek z operacją, nie zostały w większości tych prac precyzyjnie określone (West i wsp., 2016).

Z uwagi na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych zabiegi chirurgicznego leczenia padaczki należy przeprowadzać jedynie w wyspecjalizowanych ośrodkach neurochirurgicznych, a chorzy powinni być klasyfikowani do nich z bardzo dużą starannością. Ponadto operacje w leczeniu padaczki (wraz z konieczną przedoperacyjną diagnostyką) należą do najdroższych zabiegów neurochirurgicznych, co stanowi jedno z ograniczeń w ich przeprowadzaniu. Oldham i wsp. (2015) wykazali jednak na podstawie retrospektywnego badania kohortowego wśród dzieci z padaczką lekooporną, że koszty leczenia chirurgicznego oraz koszty leczenia farmakologicznego są podobne w pierwszych dwóch latach, natomiast w przypadku chorych, u których uzyskano całkowitą kontrolę napadów po operacji, koszty te były zdecydowanie niższe. Oceniano także różnicę w częstości występowania napadów pomiędzy tymi grupami i wykazano, że chorzy leczeni chirurgicznie mieli znacznie mniej napadów w stosunku do pacjentów leczonych nieoperacyjnie. Remisję objawów padaczki w odpowiedzi na leczenie chirurgiczne uzyskiwano u 45–80% pacjentów (Adelson i wsp., 1992; Morrison i wsp., 1992; Guldvog i wsp., 1994; Keene i wsp., 1997; Wyllie i wsp., 1998; Bellebaum i wsp., 2008; Cossu i wsp., 2008; Spencer i Huh, 2008; Hallbook i wsp., 2013; Ryvlin i wsp., 2014a). W związku z powyższym można przyjąć, że chirurgiczne leczenie padaczki u prawidłowo zdiagnozowanych pacjentów może zapobiegać osłabiającym napadom, poprawić jakość życia i potencjalnie zmniejszyć koszty leczenia w dłuższej perspektywie czasowej.

1.2. Metody neurostymulacyjne

Zabiegi neurostymulacyjne obejmują dwie metody: **stymulację nerwu błędnego** (VNS, ang. *vagus nerve stimulation*) oraz **głębką stymulację mózgu** (DBS, ang. *deep brain stimulation*). W przypadku VNS zabieg polega na podskórnej implantacji generatora oraz elektrod stymulujących nerwy błędne (aktywacja aferentnej części lewego nerwu błędnego), które następnie są cyklicznie drażnione (po zaprogramowaniu przez lekarza) prądem pulsacyjnym (w seriach trwających 30 sekund, naprzemiennie z 5-minutową przerwą), co ma działać profilaktycznie wobec napadu padaczkowego. Generator umożliwia także zahamowanie napadu (gdy zaczyna się jako napad częściowy prosty), dlatego zalecany jest przede wszystkim chorym z napadami tego typu (Kaczorowska i wsp., 2012; Wheless i wsp., 2018). Mechanizm przeciwpadaczkowego działania VNS nie został jednak dotąd w pełni poznany, a wskazania do stosowania tej metody wynikają przede wszystkim z doświadczenia zdobytego na podstawie wyników badań klinicznych, a nie ze zrozumienia jej fizjologicznego działania.

Dwa randomizowane kontrolowane badania kliniczne wykazały skuteczność VSN w porównaniu ze stymulacją pozorną u pacjentów z padaczką lekooporną. Jedno z tych badań objęło 114 chorych w wieku ≥ 12 lat, którym zaimplantowano to samo urządzenie do stymulacji VNS (Menachem i wsp., 1994). Podczas gdy grupa badana otrzymała standardowe parametry neurostymulacji, grupa kontrolna poddana została stymulacji pozorowanej. Ostatecznie oceniano średnie zmniejszenie częstości napadów w ciągu doby po 3 miesiącach terapii VNS, które osiągały 24,5% w grupie badanej, w porównaniu z 6,1% w grupie kontrolnej. W kolejnym badaniu, przy zachowaniu tych samych parametrów, średni spadek dobowej częstości napadów po 3 miesiącach terapii u pacjentów z grupy doświadczalnej (94 pacjentów, w wieku od 13 do 54 lat) i kontrolnej (102 pacjentów, w wieku 15–60 lat), wynosił odpowiednio: 28% i 15% (Handforth i wsp., 1998).

W reakcji na dużą liczbę niekontrolowanych badań sugerujących poprawę jakości życia w odpowiedzi na VNS przeprowadzono prospektywne, randomizowane, otwarte, kontrolowane badanie kliniczne, mające na celu wyjaśnienie tej kwestii (Ryvlin i wsp., 2014b). W badaniu wzięło udział 112 dorosłych pacjentów z lekooporną padaczką ogniskową, spośród których połowa poza najlepszą praktyką medyczną (BMP, ang. *best medical practice*) otrzymała jeszcze terapię VNS, a pozostali zostali przydzieleni do grupy BMP. Podstawowym punktem końcowym tego badania klinicznego była średnia zmiana w stosunku do wyniku wyjściowego badania jakości życia w padaczce (QOLIE-89, ang. *Quality of Life in Epilepsy Inventory-89*). U pacjentów otrzymujących terapię VNS stwierdzono istotnie większą poprawę w badaniu QOLIE-89 w stosunku do pozostałych. Badanie prowadzone przez Elliott i wsp. (2011) wykazało znaczne ograniczenie częstości napadów w odpowiedzi na terapię VNS w populacji pediatrycznej (średnia redukcja 58%). Nie wykazano istotnych różnic w skuteczności i bezpieczeństwie omawianej metody pomiędzy pacjentami dorosłymi oraz pacjentami pediatrycznymi (Helmerts i wsp., 2001; Alexopoulos i wsp., 2006; Cersosimo i wsp., 2011; Connor i wsp., 2012; Englot i wsp., 2017). Badania wykazują, że odpowiedź na terapię jest niezależna od wieku, rodzaju napadów oraz zespołu padaczkowego (Elliott i wsp., 2011; Wheless i wsp., 2018). Dodatkowo powikłania związane z implantacją nie występują często, a stymulacja nerwu błędnego jest bezpieczna i dobrze tolerowana. Rzadko uzyskiwano całkowitą kontrolę napadów. Metoda ta może być jednak stosowana jako leczenie wspomagające, ponieważ rodzaj oraz liczba stosowanych równolegle leków przeciwpadaczkowych, nie mają wpływu na efekt terapii z wykorzystaniem VNS (Wheless i wsp., 2018).

Inną popularną neurostymulacyjną metodą leczenia padaczki jest zabieg DBS, polegający na stymulacji głęboko położonych struktur mózgu – stymulowane struktury w większości należą do układu limbicznego. DBS jest akceptowanym sposobem leczenia objawów choroby

Parkinsona, drżenia samoistnego i dystonii, zatwierdzonym przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, ang. Food and Drug Administration), (Gardner, 2013). Zastosowanie tej metody w leczeniu padaczki jest natomiast w dalszym ciągu dyskutowane. Istnieją jednak liczne badania potwierdzające skuteczność DBS w redukowaniu częstości napadów padaczkowych. W badaniach SANTE (Stimulation on the Anterior Nucleus of the Thalamus of Epilepsy – Stymulacja Jądra Przedniego Wzgórza w Epilepsji) wzięła udział grupa 110 pacjentów, spośród których u 54% losowo włączono stymulację. Po 3 miesiącach badań z zaślepioną próbą obserwowano 29-proc. poprawę u chorych, u których zastosowano stymulację, w stosunku do grupy pacjentów, w której nie zastosowano stymulacji. Po 3 miesiącach wprowadzono stymulację u wszystkich uczestników badania. Po 25 miesiącach po DBS u 56% badanych osób obserwowano spadek liczby napadów (Laxpati i wsp., 2014; Potasz-Kulikowska, 2017). W przeciągu 13 miesięcy stwierdzono 808 rodzajów skutków ubocznych (m.in. parestezie, dodatkowe napady oraz wystąpienie *status epilepticus*), spośród których około 7% określano jako poważne, wymagające hospitalizacji. Ponadto chorzy, u których zastosowano stymulację, zdecydowanie częściej niż członkowie grupy kontrolnej deklarowali wystąpienie objawów depresji i zaburzeń pamięci, choć w obiektywnym badaniu neuropsychologicznym nie obserwowano istotnych różnic między grupami (Fisher i wsp., 2010). Głęboka stymulacja jądra przedniego wzgórza nie uzyskała ostatecznie akceptacji FDA jako metoda wspierająca leczenie padaczki, została natomiast zaakceptowana przez Europejską Agencję Leków (EMA, ang. European Medicines Agency) jako metoda wspomagająca leczenie dorosłych pacjentów z napadami częściowymi (Laxpati i wsp., 2014; Ben-Manachem, 2012; Potasz-Kulikowska, 2017). W leczeniu padaczki stosuje się stymulację o wysokiej częstotliwości (>100 Hz), ponieważ stymulacja o niskiej częstotliwości może wywołać efekt odwrotny do zamierzonego – indukować napady padaczkowe (Krishna i wsp., 2016).

Dla powodzenia zabiegu DBS kluczowa jest właściwa kwalifikacja pacjentów z padaczką, przy czym, inaczej niż w przypadku m.in. choroby Parkinsona, nie ma ustalonych rekomendacji co do kwalifikowania tych chorych (Potasz-Kulikowska, 2017). Do tego zabiegu mogą być kwalifikowani pacjenci doświadczający częściowych lub wtórnie uogólnionych napadów padaczkowych. Ponadto w momencie kwalifikacji napady powinny być odporne na działanie przynajmniej 3 różnych leków. Do kryteriów wykluczających należą natomiast m.in.: współwystępowanie innych chorób neurologicznych, obecność napadów innych niż padaczkowe, IQ < 70, niemożność wykonania testów neuropsychologicznych (Fisher i wsp., 2010; Potasz-Kulikowska, 2017). Kryteria kwalifikacji i wykluczenia pacjentów z padaczką do zabiegu DBS są w dalszym ciągu przedmiotem badań (Fisher i Velasco, 2014; Potasz-Kulikowska, 2017).

Choć dokładny mechanizm działania DBS nie został dotąd poznany, uważa się, iż stymulacja może wpływać na sygnały neuronalne w obrębie pętli nerwowych, które wywołują napady padaczkowe. Podejrzewa się także, że stymulacja może prowadzić do lokalnego zahamowania struktury zaangażowanej w wywołanie i przekazywanie wyładowań, może też modyfikować pętle neuronalne, w które zaangażowana jest stymulowana struktura (Boon i wsp., 2007; Laxpati i wsp., 2014). Rezultat działania stymulacji zależy jednak w dużym stopniu od parametrów stymulacji oraz struktury mózgu poddawanej stymulacji (Klinger i Mittal, 2016). Efektywność stymulacji poszczególnych struktur względem objawów padaczki w dalszym ciągu stanowi przedmiot badań. Liczne obszary będące celem DBS mają powiązania m.in. z układem limbicznym, w związku z czym ich stymulacja może wywołać objawy niepożądane w postaci zaburzeń funkcji poznawczych lub afektywnych. Z drugiej strony zaletą tej metody jest jej odwracalność i możliwość dostosowania parametrów stymulacji do potrzeb pacjenta, co odróżnia ją od zabiegów chirurgicznych. Należy przy tym mieć na uwadze, że DBS prawdopodobnie nie uwolni pacjentów od napadów padaczkowych, ale może wspierać leczenie padaczki i prowadzić do ograniczenia częstości napadów (Krishna i wsp., 2016).

1.3. Dieta ketogenna

Dieta ketogenna (KD, ang. *ketogenic diet*) zakłada zwiększenie podaży tłuszczów przy jednoczesnym znacznym ograniczeniu spożycia węglowodanów. W stanie niedoboru węglowodanów w diecie, energia pozyskiwana jest w procesie β -oksydacji poprzez katabolizm kwasów tłuszczowych w mitochondriach hepatocytów, co prowadzi do wytworzenia dużych ilości w acetylokoenzymu A (acetylo-CoA). Akumulacja tego związku skutkuje syntezą ciał ketonowych: kwasu β -hydroksymaślowego (w formie anionu – β -hydroksymaślan [ang. *β -hydroxybutyrate*, BHB]), kwasu acetylooctowego (w formie anionu – acetylooctan [ang. *acetoacetate*, ACA]) oraz acetonu. BHB oraz ACA syntetyzowane są bezpośrednio z acetylo-CoA, z kolei aceton wytwarzany jest w niewielkich ilościach w procesie spontanicznej dekarboksylacji ACA. Ciała ketonowe, produkowane głównie w wątrobie, przedostają się do krwi, a następnie do tkanek obwodowych i przenikają przez barierę krew-mózg. W mitochondriach komórek mózgu, omijając etap glikolizy, wchodzi bezpośrednio do cyklu Krebsa jako acetylo-CoA, co prowadzi do wytworzenia dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego (NADH), a ostatecznie – adenozyntrifosforanu (ATP) (Youngson i wsp., 2017; Barzegar i wsp., 2019; Arora i Mehta, 2020; Husari i Cervenka, 2020). Pomimo długiej historii stosowania KD w leczeniu padaczki oraz bezspornej terapeutycznej skuteczności tej diety mechanizm odpowiedzialny za jej przeciwdrgawkowe

właściwości nadal nie został w pełni poznany. Obecnie uważa się, że odpowiada za to wiele równoległych mechanizmów zachodzących na różnych poziomach funkcjonowania neuronów i astrocytów. Hipotezy dotyczące mechanizmu działania KD obejmują przede wszystkim: zwiększone wytwarzanie ciał ketonowych, modulację aktywności niektórych układów neuroprzekaznikowych i kanałów jonowych, poprawę bioenergetyki komórki, przeciwdrgawkowe działanie kwasów tłuszczowych oraz zwiększoną ekspresją błonowych białek rozprzegających (ang. *uncoupling proteins*, UCP). Obecnie sugerowane są także inne mechanizmy zaangażowane w kontrolę napadów, tj. obniżenie stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (ang. *insulin-like growth factor-1*, IGF-1) oraz kinazy mTOR (ang. *mammalian target of rapamycin kinase*), jak również zwiększenie stężenia sirtuin oraz kinazy aktywowanej 5'AMP (ang. *5'AMP-activated protein kinase*, AMPK), (Choraćiewicz i wsp., 2010; Azevedo de Lima i wsp., 2014; Dahlin i wsp., 2015; Winesett i wsp., 2015; Rho i wsp., 2017; Youngson i wsp., 2017; Barzegar i wsp., 2019; Poff i wsp., 2019; D'Andrea Meira, 2019; Aro-ra i Mehta, 2020).

W leczeniu padaczki lekoopornej stosowane są dwa zasadnicze typy KD: **klasyczna KD** (CKD, ang. *classic ketogenic diet*) oparta na długołańcuchowych kwasach tłuszczowych oraz **KD oparta na średniołańcuchowych kwasach tłuszczowych** (MCTD, ang. *medium chain triglycerides diet*). Dodatkowo stosowana jest dieta będąca modyfikacją MCTD, tzw. **modyfikowana dieta Atkinsa** (MAD, ang. *modified Atkins diet*) oparta na zmodyfikowanych średniołańcuchowych kwasach tłuszczowych (Winesett i wsp., 2015; Husari i Cervenka, 2020). CKD polega na ograniczeniu spożywanych kalorii do niezbędnego minimum wymaganego przy wzroście i rozwoju: 75–90% energii powinno pochodzić z tłuszczów, a pozostała część – z białek i węglowodanów. Natomiast wagowy stosunek tłuszczów do łącznej ilości białek i węglowodanów ogółem wynosi w tym przypadku 4:1 (Wildier, 1921; Winesett i wsp., 2015; deCampo i Kossoff, 2019; Husari i Cervenka, 2020). Niemowlęta, nastolatki oraz dzieci mające zwiększone zapotrzebowanie na białko leczone są CKD, w której proporcja tych składników wynosi 3:1 (Hartman i wsp., 2007; Kossoff i Shields, 2014; Sampaio, 2016; Barzegar i wsp., 2019; deCampo i Kossoff, 2019). Wyniki badania przeglądowego obejmującego 11 niekontrolowanych badań klinicznych w populacji dziecięcej wykazały całkowite ustąpienie napadów u 16% pacjentów stosujących CKD, ponad 90-proc. redukcję częstości napadów u 32% chorych, natomiast ponad 50-proc. ograniczenie liczby napadów stwierdzono u 56% badanych (Lefevre i Aronson, 2000). Pomimo braku kontrolnych prób klinicznych autorzy powyższego badania sugerują, że powyższe dane są wystarczające do uznania skuteczności CKD w leczeniu DRE (ang. *drug-resistant epilepsy*). Skuteczność CKD w leczeniu padaczki dziecięcej wykazano ponadto w randomizowanym badaniu klinicznym

z udziałem 145 pacjentów z DRE (Neal i wsp., 2009). Ponad 50-proc. ograniczenie częstości napadów obserwowano u 38% dzieci, w porównaniu z 6% pacjentów z grupy kontrolnej, w której nie stosowano diety. Istnieją także badania, które wykazały skuteczność CKD w leczeniu DRE u młodzieży (12–18 lat) oraz dorosłych powyżej 18. roku życia. Wyniki przeglądu badań dokonanego przez Payne i wsp. (2011) wskazują na ponad 50-proc. redukcję częstości napadów u 49% młodzieży i dorosłych oraz całkowitą kontrolę napadów u 13% z nich. Dodatkowo badanie przeprowadzone przez Schoeler i wsp. (2014) wykazało, że wskaźnik ograniczenia częstości napadów w populacji dorosłych (16–65 lat) pacjentów z DRE stosujących CKD przez dłuższy czas był podobny do powszechnie zgłaszanego w kohortach pacjentów pediatrycznych (Schoeler i wsp., 2014; Schoeler i Cross, 2016). Coppola i wsp. (2002) przeprowadzili badanie oceniające skuteczność KD w leczeniu dzieci, młodzieży i młodych dorosłych (w wieku od 1 roku do 23 lat) z DRE. Pomimo że nie zaobserwowano istotnej korelacji pomiędzy skutecznością a wiekiem w momencie rozpoczęcia CKD, to młodszy pacjenci mieli tendencję do lepszej reakcji na ten rodzaj diety. Zaobserwowano także, że wzrost koncentracji ciał ketonowych we krwi jest najbardziej wyraźny u pacjentów pomiędzy 1. a 12. rokiem życia (Husari i Cervenka, 2020).

Pomimo wysokiej skuteczności CKD stosowanie jej jest ograniczone ze względu na niską akceptację przez pacjentów. W związku z powyższym opracowano diety będące modyfikacją CKD. Zawierają one mniej tłuszczów, a więcej białka i węglowodanów, dzięki czemu są mniej restrykcyjne i bardziej akceptowane przez pacjentów. Najbardziej rozpowszechniona jest KD z zastosowaniem MCT. W tej formie diety około 40–60% zapotrzebowania kalorycznego powinno zostać pokryte olejami zawierającymi MCT, a głównymi składnikami tej diety są kwasy: oktanowy (C8) i dekanowy (C10) (Huttenlocher i wsp., 1971; Khabbush i wsp., 2017; Husari i Cervenka, 2020). MCT są bardziej ketogenne niż długołańcuchowe trójglicerydy, dzięki czemu MCTD nie wymaga utrzymania tak rygorystycznego reżimu żywieniowego jak CKD. Dodatkowo skuteczność MCTD jest porównywalna z uzyskiwaną przy zastosowaniu CKD, co potwierdzają liczne retrospektywne, prospektywne i randomizowane badania kliniczne (Neal i wsp., 2009; Liu i Wang, 2013; Chomtho i wsp., 2016; Gulati, 2018; Warren i wsp., 2018; Prasoppokakorn i wsp., 2019). Kolejną, mniej restrykcyjną, alternatywą dla CKD jest MAD. W tej formie diety około 65% kalorii jest pobierane z tłuszczu (Winesett i wsp., 2015; Barzegar i wsp., 2019). Skuteczność MAD i CKD porównywano w badaniu Kim i wsp. (2016) i wykazano mniejszy odsetek napadów u pacjentów stosujących CKD w stosunku do chorych leczonych MAD po 3 miesiącach (CKD – 38,6%; MAD – 47,9%; $p > 0,05$) oraz po 6 miesiącach (CKD – 33,8%; MAD – 44,6%; $p > 0,05$). W przypadku dzieci

poniżej 2. roku życia wynik był znacznie korzystniejszy w grupie CKD w porównaniu z grupą MAD. Jednocześnie tolerancja diety była lepsza w grupie MAD, mniej było efektów ubocznych. Dlatego autorzy pracy uznali MAD za lepszy wybór w leczeniu DRE u dzieci powyżej 2. roku życia i jednocześnie zarekomendowali stosowanie CKD w leczeniu młodszych pacjentów (Kim i wsp., 2016).

Stosowanie KD wymaga kontroli dietetycznej i medycznej ze względu na jej restrykcyjność i możliwe działania niepożądane. Spośród obserwowanych działań niepożądanych najczęściej wymieniane są zaburzenia żołądkowo-jelitowe, obejmujące ból brzucha, tłuste biegunki, zaparcia, głód i refluks żołądkowo-przełykowy (Francis i wsp., 2019; Harvey i wsp., 2019; Mahmoud i wsp., 2019; Park i Lee, 2019). Przy stosowaniu CKD częściej obserwowane są zaparcia, natomiast suplementacja olejem MCT w diecie MCTD może powodować biegunki, nudności i wymioty (Mahmoud i wsp., 2019; Husari i Cervenka, 2020). Objawy te obserwowane są najczęściej w czasie wprowadzania diety, choć mogą występować także w mniejszym stopniu, kiedy leczenie KD jest już ustalone. W początkowym okresie stosowania KD może wystąpić również odwodnienie i hiperglikemia (Kang i wsp., 2004; Francis i wsp., 2019; Mahmoud i wsp., 2019). Działania niepożądane mogą także obejmować dyslipidemię (hiperlipidemia, hipercholesterolemia, hipertriglicerydemia), zwiększając tym samym potencjalnie ryzyko chorób układu krążenia (Thakur i wsp., 2014; Cervenka i wsp., 2017). Przeciwwskazaniem do stosowania KD są: wady utleniania kwasów tłuszczowych, rodzinna hiperlipidemia, hipoglikemia, niedobory karnityny, kwasowość organiczna, wady ketogenezy i ketolizy, ciężki refluks żołądkowo-przełykowy, ciężkie choroby wątroby oraz choroby wymagające stosowania diety o wysokiej zawartości węglowodanów, takie jak ostra porfria przerywana (Francis i wsp., 2019; Mahmoud i wsp., 2019; Harvey i wsp., 2019; Husari i Cervenka, 2020; Li i Heber, 2020). Bardzo istotne jest również rygorystyczne

przestrzeganie KD, ponieważ nawet nieznaczne odstępstwa od jej założeń mogą doprowadzić do przerwania stanu ketozy. Konsekwencją tego jest nawrót aktywności drgawkowej w ciągu godziny od spożycia węglowodanów (lub dożylnego podania glukozy), w związku ze wzrostem stosunku insuliny do glukagonu, a ponowne osiągnięcie ketozy nie jest możliwe przez czas od kilku do kilkunastu godzin, co zwiększa ryzyko wystąpienia napadów (Prasad i Stafstrom, 1998).

Podsumowanie

Właściwe zdefiniowanie oporności na leczenie w padaczce, a co za tym idzie – prawidłowa identyfikacja pacjentów, są konieczne dla zoptymalizowania leczenia farmakologicznego, rozpoczęcia procesu oceny umożliwiającego kwalifikację do zabiegu operacyjnego lub znalezienia innej nefarmakologicznej alternatywnej metody leczenia. W pierwszej kolejności zalecane jest ustalenie możliwości usunięcia ogniska padaczkowego, bez spowodowania deficytów czynnościowych. W przypadku pacjentów, którzy nie kwalifikują się do zabiegów resekcyjnych, możliwe jest przeprowadzenie zabiegów chirurgii paliatywnej (zabiegi rozłączeniowe) oraz innych wspomagających metod leczenia, w tym przede wszystkim zabiegów neurostymulacyjnych. U niektórych pacjentów zalecane jest także stosowanie diety ketogenicznej. Zabiegi rozłączeniowe, metody neurostymulacyjne oraz postępowanie dietetyczne umożliwiają zmniejszenie częstości napadów, nie prowadząc zazwyczaj do uzyskania całkowitej i długotrwałej remisji napadów. Ponadto, ze względu na skomplikowaną etiologię oraz niejasną patogenezę padaczki opornej na leki, utrzymanie zadowalającego efektu terapeutycznego z wykorzystaniem tylko jednej z powyższych metod jest często trudne do osiągnięcia. W takiej sytuacji kompleksowe leczenie przeciwpadaczkowe opiera się na politerapii. ■

Conflict of interest non declared. / Nie zgłoszono konfliktu interesów.

Source of financing: National Science Centre, Poland, UMO-2016/21/B/NZ7/02066. / Informacja o źródle finansowania: Grant Nr. UMO-2016/21/B/NZ7/02066 Narodowe Centrum Nauki, Polska.

The work described in this article has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, and Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. / Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helseńskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Authors' contributions / Wkład autorów: BO – conceptual work, data collecting and interpretation, literature collection / koncepcja i projekt pracy, zebranie danych i ich interpretacja, zebranie piśmiennictwa; PM – conceptual work, acceptance of the final article version, reviewing / koncepcja i projekt pracy, akceptacja ostatecznej wersji, recenzja

References / Piśmiennictwo

- Adelson P, Peacock W, Chugani H i wsp. Temporal and extended temporal resections for the treatment of intractable seizures in early childhood. *Pediatr Neurosurg* 1992; 18: 169–178.

2. Alexopoulos AV, Kotagal P, Lodenkemper T, Hammel J, Bingham WE. Long-term results with vagus nerve stimulation in children with pharmacoresistant epilepsy. *Seizure* 2006; 15: 491-503.
3. Arora N, Mehta TR. Role of the ketogenic diet in acute neurological diseases. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2020; 192.
4. Azevedo de Lima P, Pereira de Brito Sampaio L, Texiera Damasceno NR. Neurobiochemical mechanisms of a ketogenic diet in refractory epilepsy. *Clinics (Sao Paulo)* 2014; 69(10): 699-705.
5. Barzegar M, Afghan M, Tarmahi V, Behtari M, Rihimi Khamaneh S, Raeisi S. Ketogenic diet: overview, types, and possible anti-seizure mechanisms. *Nutr Neurosci* 2019; 1-10.
6. Bellebaum C, Daum I. Learning-related changes in reward expectancy are reflected in the feedback-related negativity. *Eur J Neurosci* 2008; 27: 1823-1835.
7. Ben-Menachem E. Neurostimulation – past, present, and beyond. *Epilepsy Curr* 2012; 12: 188-191.
8. Berg AT. Identification of Pharmacoresistant Epilepsy. *Neurol Clin.* 2009; 27(4).
9. Boon P, Vonck K, De Herdt V, Van Dycke A, Goethals M, Goossens L i wsp. Deep brain stimulation in patients with refractory temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2007; 48(8): 1551-1560.
10. Cersosimo RO, Bartuluchi M, Fortini S, Soraru A, Pomata H, Caraballo RH. Vagus nerve stimulation: effectiveness and tolerability in 64 paediatric patients with refractory epilepsies. *Epileptic Disord* 2011; 13: 382-388.
11. Cervenka MC, Hocker S, Koenig M, Bar B, Henry-Barron B, Kossoff EH *et al.* Phase I/II multicenter ketogenic diet study for adult superrefractory status epilepticus. *Neurology* 2017; 88(10): 938-943.
12. 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* 2018; 75(3): 279-286.
13. Chomtho K, Suteerajitrakool O, Chomtho S. Effectiveness of Medium Chain Triglyceride Ketogenic Diet in Thai Children with Intractable Epilepsy. *J Med Assoc Thai* 2016; 99(2): 159-165.
14. Chorągiewicz Z, Żarnowska T, Gasior M, Żarnowski T. Anticonvulsant and neuroprotective effects of the ketogenic diet. *Przegl Lek* 2010; 67(3): 205-212.
15. Connor DE, Nixon M, Nanda A, Guthikonda B. Vagal nerve stimulation for the treatment of medically refractory epilepsy: a review of the current literature. *Neurosurg Focus* 2012; 32(3).
16. Coppola G, Veggiotti P, Cusmai R, Bertoli S, Cardinali S, Dionisi-Vici C *et al.* The ketogenic diet in children, adolescents and young adults with refractory epilepsy: an Italian multicentric experience. *Epilepsy Res* 2002; 48(3): 221-227.
17. Cossu M, Lo Russo G, Fancione S, Mai R, Nobili L, Sartori I *et al.* Epilepsy surgery in children: results and predictors of outcome on seizures. *Epilepsia* 2008; 49: 65-72.
18. Dahlin M, Martin DA, Hedlund Z, Jonsson M, von Döbeln U, Wedell A. The ketogenic diet compensates for AGC1 deficiency and improves myelination. *Epilepsia* 2015; 56(11): 176-181.
19. D'Andrea Meira I, Romao TT, Pirez do Prado HJ, Kruger LT, Paiva Pires ME, Oliviera da Conceicao P. Ketogenic diet and Epilepsy: What We Know So Far. *Front Neurosci* 2019; 13(5).
20. deCampo DM, Kossoff EH. Ketogenic dietary therapies for epilepsy and beyond. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2019; 22(4): 264-268.
21. Elliott RE, Rodgers SD, Bassani L, Morsi A, Geller EB, Carlson C *et al.* Vagus nerve stimulation for children with treatment-resistant epilepsy: a consecutive series of 141 cases. *J Neurosurg Pediatr* 2011; 7: 491-500.
22. Engel J. Epilepsy surgery. *Curr Opin Neurol.* 1994; 7: 140-147.
23. Englot DJ, Hassnain KH, Rolston JD, Harward SC, Sinha SR, Haglund MM. Quality-of-life metrics with vagus nerve stimulation for epilepsy from provider survey data. *Epilepsy Behav* 2017; 66: 4-9.
24. Fiest KM, Sajobi TT, Wiebe S. Epilepsy surgery and meaningful improvements in quality of life: results from a randomized controlled trial. *Epilepsia* 2014; 55(6): 886-892.
25. Fisher R, Salanova V, Witt T *et al.* SANTE Study Group: Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia* 2010; 51: 899-908.
26. Fisher RS, Velasco AL. Electrical brain stimulation for epilepsy. *Nature Reviews Neurology* 2014; 10: 261-270.
27. Francis BA, Fillenworth J, Gorelick P, Karanec K, Tanner A. The feasibility, safety and effectiveness of a ketogenic diet for refractory status epilepticus in adults in the intensive care unit. *Neurocrit Care* 2019; 30: 652-657.
28. Gardner J. A history of deep brain stimulation: Technological innovation and the role of clinical assessment tools. *Soc Stud Sci* 2013; 43: 707-728.
29. Gulati S. Dietary Therapies: Emerging Paradigms in Therapy of Drug Resistant Epilepsy in Children : Based on 6th Dr. I. C. Verma Excellence in Research Award Oration. *Indian J Pediatr* 2018; 85(11): 1000-1005.
30. Guldvog B, Loyning Y, Hauglie-Hanssen E, Flood S, Bjornaes H. Surgical treatment for partial epileps among Norwegian children and adolescents. *Epilepsia* 1994; 35: 554-565.
31. Hallbook T, Tideman P, Rosen I, Lundgren J, Tideman E. Epilepsy surgery in children with drug-resistant epilepsy, a long-term follow-up. *Acta Neurol Scand* 2013; 128: 414-421.
32. Handforth A, DeGiorgio CM, Schachter SC, Uthman BM, Naritoku DK, Tecoma ES *et al.* Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized active-control trial. *Neurology* 1998; 51: 48-55.
33. Hartman AL, Gasior M, Vining EP, Rogawski MA. Theneuropharmacology of the ketogenic diet. *Pediatr Neurol* 2007; 36(5): 281-292.
34. Harvey KL, Holcomb LE, Kolwicz SC. Ketogenic Diets and Exercise Performance. *Nutrients* 2019; 11(10).
35. Helters SL, Wheless JW, Frost M, Gates J, Levisohn P, Tardo C *et al.* Vagus nerve stimulation therapy in pediatric patients with refractory epilepsy: retrospective study *J Child Neurol* 2001; 16: 843-848.
36. Husari KS, Cervenka MC. The ketogenic diet all grown up-Ketogenic diet therapies for adults. *Epilepsy Res.* 2020.
37. Huttenlocher PR, Wilbourn AJ, Signore JM. Medium-chain triglycerides as a therapy for intractable childhood epilepsy. *Neurology* 1971; 21(11): 1097-1103.
38. Jędrzejczak J, Majkowska-Zwolińska B, Ryglewicz D *et al.* Zalecenia Polskiego Towarzystwa Epileptologii dotyczące leczenia napadów padaczkowych u dorosłych. Aktualizacja. *J Epileptol* 2019; 27(1): 5-12 .
39. Kaczorowska B, Pawełczyk M, Przybyła M. Chirurgiczne metody leczenia padaczki. *Aktualn Neurol* 2012; 12(3): 159-163.
40. Kang HC, Chung DE, Kim DW, Kim HD. Early - and late-onset complications of the ketogenic diet for intractable epilepsy. *Epilepsia* 2004; 4: 1116-1123.
41. Keene D, Higgins M, Ventureyra E. Outcome and life prospects after surgical management of medically intractable epilepsy in patients under 18 years of age. *Childs Nerv Syst* 1997; 13: 530-535.

42. Khabbush A, Orford M, Tsai YC, Rutherford T, O'Donnell M, Eaton S *et al.* 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(8): 1423-1429.
43. Kim JA, Yoon JR, Lee EJ, Lee JS, Kim JT, Kim HD *et al.* Efficacy of the classic ketogenic and the modified Atkinsdiets in refractory childhood epilepsy. *Epilepsia* 2016; 57(1): 51-8.
44. Klinger NV, Mittal S. Clinical efficacy of deep brain stimulation for the treatment of medically refractory epilepsy. *Clin Neurol Neurosurg* 2016; 140: 11-25.
45. Kossoff EH, Shields WD. Nonpharmacologic care for patients with lennox-gastaut syndrome: ketogenic diets and vagus nerve stimulation. *Epilepsia* 2014; 55(4): 29-33.
46. Krishna V, Sammartino F, King NKK, So RQY, Wennberg R. Neuromodulation for epilepsy. *Neurosurg Clin N Am* 2016; 27: 123-131.
47. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Hauser WA, Matheron 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; 51(6): 1069-1070.
48. Laxpati NG, Kasoff WS, Gross RE. Deep brain stimulation for the treatment of epilepsy: circuits, targets, and trials. *Neurotherapeutics* 2014; 11: 508-526.
49. Lefevre F, Aronson N. Ketogenic diet for the treatment of refractory epilepsy in children: a systematic review of efficacy. *Pediatrics* 2000; 105(4): 46.
50. Li Z, Heber D. Ketogenic Diets. *JAMA* 2020; 323(4): 386.
51. Liu YM, Wang HS. Medium-chain triglyceride ketogenic diet, an effective treatment for drug-resistant epilepsy and a comparison with other ketogenic diets. *Biomed J* 2013; 36(1): 9-15.
52. Mahmoud SH, Ho-Huang E, Buhler J. Systematic review of ketogenic diet use in adult patients with status epilepticus. *Epilepsia Open* 2019; 5(1): 10-21.
53. Menachem EB, Manon-Espaillet R, Ristanovic R, Wilder BJ, Stefan H, Mirza W *et al.* Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: 1. A controlled study of effect on seizures. First International Vagus Nerve Stimulation Study Group. *Epilepsia* 1994; 35(3): 616-626.
54. Morrison G, Duchowny M, Resnick T, Alvarez L, Jayakar P, Prats AR *et al.* Epilepsy surgery in childhood. *Pediatr Neurosurg* 1992; 18: 291-297.
55. Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, Lawson MS, Edwards N, Fitzsimmons G *et al.* A randomized trial of classical and medium-chain triglyceride ketogenic diets in the treatment of childhood epilepsy. *Epilepsia* 2009; 50(5): 1109-17.
56. Oldham MS, Horn PS, Tsevat J, Standridge S. Costs and Clinical Outcomes of Epilepsy Surgery in Children With Drug-Resistant Epilepsy. *Pediatr Neurol* 2015; 53(3): 216-220.
57. Park EG, Lee J. The ketogenic diet for super-refractory status epilepticus patients in intensive care units. *Brain Dev* 2019; 41: 420-427.
58. Payne NE, Cross JH, Sander JW, Sisodiya SM. The ketogenic and related diets in adolescents and adults – A review. *Epilepsia* 2011; 52(11): 1941-1958.
59. Poff AM, Rho JM, Agostino DP. Ketone Administration for Seizure Disorders: History and Rationale for Ketone Esters and Metabolic Alternatives. *Front Neurosci* 2019; 13: 1041.
60. Potasz-Kulikowska K. Wpływ głębokiej stymulacji mózgu na funkcje poznawcze i emocjonalne u chorych na epilepsję – przegląd badań. *Aktualn Neurol* 2017; 17(2): 87-95.
61. Prasad AN, Stafstrom CE. Dietary therapy of epilepsy in the nineties; renewed experience with the ketogenic diet. *Nutrition Research* 1998; 18(2): 403-416.
62. Prasoppokakorn T, Jirasakuldej S, Lakananurak N. Medium-chain triglyceride ketogenic diet is effective for treatment of an adult with super-refractory status epilepticus: a case report and literature review. *Eur J Clin Nutr* 2019; 73(12): 1594-1597.
63. Rejdak K, Rola R, Mazurkiewicz-Beldzińska M, Halczyk I, Błaszczuk B, Rysz A *et al.* Diagnostyka i leczenie padaczki u osób dorosłych – rekomendacje Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2016; 12(1): 15-27.
64. Rho JM. How does the ketogenic diet induce anti-seizure effects? *Neurosci Lett* 2017; 637: 4-10.
65. Ryvlin P, Cross JH, Rheims S. Epilepsy surgery in children and adults. *The Lancet Neurology* 2014; 13(11): 1114-1126 (a).
66. Ryvlin P, Gilliam FG, Nguyen DK, Colicchio G, Iudice A, Tinuper P *et al.* The long-term effect of vagus nerve stimulation on quality of life in patients with pharmacoresistant focal epilepsy: the PuLsE (open prospective randomized long-term effectiveness) trial. *Epilepsia* 2014; 55: 893-900 (b).
67. Sampaio LP. Ketogenic diet for epilepsy treatment. *Arg Neuropsiquiatr* 2016; 74(10): 842-848.
68. Schaller K, Cabrilo I. Corpus callosotomy. *Acta Neurochirurgica* 2015; 158: 155-160.
69. Schoeler NE, Cross JH. Ketogenic dietary therapies in adults with epilepsy: a practical guide. *Practical Neurology* 2016; 16(3): 208-214.
70. Schoeler NE, Wood S, Aldridge V, Sander JW, Cross JH, Sisodiya SM. Ketogenic dietary therapies for adults with epilepsy: feasibility and classification of response. *Epilepsy Behav* 2014; 37: 77-81.
71. Sheng J, Liu S, Qin H, Li B, Zhang X. Drug-Resistant Epilepsy and Surgery 2018; 16(1): 17-28.
72. Spencer S, Huh L. Outcomes of epilepsy surgery in adults and children. *Lancet Neurol* 2008; 7: 525-537.
73. Szczerbicki M, Maksymowicz W, Bacia T, Barczewska M. Chirurgiczne leczenie padaczki. *Problemy Lekarskie* 2006; 45(1): 27-30.
74. Thakur KT, Probasco JC, Hocker SE, Roehl K, Henry B, Kossoff EH *et al.* Ketogenic diet for adults in super-refractory status epilepticus. *Neurology* 2014; 82(8): 665-670.
75. Warren EC, Walker MC, Williams RSB. All You Need Is Fats for Seizure Control: Using Amoeba to Advance Epilepsy Research. *Front Cell Neurosci* 2018; 12: 199.
76. West S, Nolan SJ, Newton R. Surgery for epilepsy: a systematic review of current evidence. *Epileptic Disord*. 2016; 18(2): 113-121.
77. Wheless JW, Gienapp AJ, Ryvlin P. Vagus nerve stimulation (VNS) therapy update. *Epilepsy Behav*. 2018; 88: 2-10.
78. Wiebe S, Blume W.T., Girvin J.P., Eliasziw M. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345(5): 311-318.
79. Wilder RM. High fat diets in epilepsy. *Mayo Clin. Bull.* 1921; 2: 308.
80. Winesett SP, Kordecki Bessone S, Kossoff EHW. The ketogenic diet in pharmacoresistant childhood epilepsy. *Expert review of neurotherapeutics* 2015; 15(6): 621-628.
81. Wyllie E, Comair YG, Kotagal P, Bulacio J, Bing-Aman W, Ruggieri P. Seizure outcome after epilepsy surgery in children and adolescents. *Ann Neurol* 1998; 44: 740-748.
82. Xue-Ping W, Hai-Jiao W, Li-Na Z, Xu D, Ling L. Risk Factors for Drug-Resistant Epilepsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98(30): 16402.
83. Youngson NA, Morris MJ, Ballard WO. The mechanisms mediating the antiepileptic effects of the ketogenic diet, and potential opportunities for improvement with metabolism-altering drugs. *Seizure* 2017; 52: 15-19.