

Zbigniew Jankowski, Roman Hauser, Tomasz Gos, Krzysztof Wiśniewski

Padaczka: patogeneza, przyczyny śmierci

Epilepsis: pathogenesis, causes of death

Z Katedry i Zakładu Medycyny Sądowej AM w Gdańsku

Kierownik Katedry: prof. dr hab. R. Hauser

Z problematyką padaczki medyk sądowy w swojej praktyce spotyka się dość często. Dotyczy to przypadków badań sądowo-lekarskich osób żywych oraz badań pośmiertnych. W artykule przedstawiono istniejące obecnie poglądy na temat epileptogenezy. Wyszczególniono także przyczyny zgonów w stanie padaczkowym oraz przyczyny nagłej śmierci u osób cierpiących na padaczkę.

Specialists of forensic medicine have a quite often deal with epilepsy in their practice. This concerns medico-legal examination as well as autopsies. In this article the recent view concerning epileptogenesis is reported. Causes of death in the epileptic state and sudden unexpected death in an epileptic were underlined.

Słowa kluczowe: padaczka, patomechanizm, przekaźnictwo glutaminergiczne i gaba-ergiczne

Key words: epilepsy, pathogenesis, glutamatergic and gaba-ergic transmission

I. EPILEPTOGENEZA

Istota padaczki polega na napadowym, nawracającym, samopodtrzymującym się zaburzeniu funkcji mózgu, charakteryzującym się nadmiernymi, synchronicznymi wyładowaniami elektrycznymi grup neuronów. Stan padaczkowy cechuje występowanie napadu drgawek padaczkowych przez odpowiednio długi czas lub powtarzających się w bardzo krótkich odstępach czasu, sprawiając wrażenie przedłużającego się napadu padaczkowego. Wielu badaczy uważa, że stan padaczkowy jest utrzymującą się co najmniej 1 godzinę aktywnością drgawkową lub powtarzającymi się w tym czasie kolejnymi napadami drgawek bez powrotu świadomości. Niektórzy czas ten zawężają do 30 min. Oczywiście jest, że taki

napad może trwać dłużej (31,34).

Uważa się, że patogeneza pierwotnej padaczki związana jest ściśle z zaburzeniami, głównie genetycznymi, rozwoju centralnego układu nerwowego (21,26). W warunkach prawidłowych, po zakończeniu proliferacji neuronów w przykomorowym nabłonku nerwowym migrują one do ściśle określonych okolic mózgu, w których zachodzi ich ostateczne różnicowanie (6). Zaburzenie migracji neuronów powoduje, że ich różnicowanie następuje poza tymi okolicami, w nie zawierających normalnie neuronów tzw. heterotopowych ogniskach korowych. Najczęstszym tego skutkiem są zaburzenia psychomotoryczne i oporne w leczeniu ciężkie postaci padaczek (3,9,21). Wśród zaburzeń rozwojowych kory mózgu odpowiedzialnych za wyzwalanie pierwotnych napadów padaczkowych wyróżnia się odmienności w cytoarchitektonice kory określane jako mikrodysogeneze bądź dysplazja kory (2,19,29), występowanie grup neuronów w oponie miękkiej mózgu, w brzeżnej strefie mózgu tuż pod oponą miękką, w polu CA 1 hipokampa i wysuwający się na czoło tzw. zespół podwójnej kory, którego wyrazem jest obecność w istocie białej podkorowej dodatkowej, heterotopowej strefy neurocytów wyraźnie widocznej z zastosowaniem nowoczesnych technik obrazowania (25,27). Gen *DUBLECORTINE* został zlokalizowany na chromosomie X (11,24,25).

Kluczową rolę w wyzwalaniu pierwotnych napadów padaczkowych odgrywają heterotopowe ogniska korowe umiejscowione w polu CA 1 hipokampa. Tworzą one bezpośrednio, jednosynaptyczne, wzajemne połączenia z neocortex, z którą w warunkach prawidłowych pole CA 1 połączone jest jedynie drogą pośrednią, wielosynaptyczną poprzez sklepienie, pole przegrody, podwzgórze i wzgórze (7,10). Pobudzenia docierające do hipokampa drogą skroniowo-hipokampową oraz biegnące z kory śródwęchowej za pośrednictwem zakrętu zębatego do pola CA 3 hipokampa i dalej bocznikami Schaffera indukują w heterotopowych ogniskach pola CA 1 powstanie wyładowań przekazywanych bezpośrednio do neocortex, która z kolei zwrótnie generuje impulsację heterotopowych ognisk korowych pola CA 1 (6,32). Przedstawiony mechanizm rozprzestrzeniania się wyładowań prowadzi bezpośrednio do uogólnionych napadów padaczkowych.

Na uwagę zasługuje „spektakularna” rola wzgórza w wyzwalaniu pierwotnie uogólnionych napadów padaczkowych typu „petit mal” (absence). W warunkach fizjologicznych obwodowe pobudzenia czuciowe przekazywane są z udziałem glutaminianu za pośrednictwem synaps akso-dendrytycznych neuronom wzgórzowo-korowym. W przekazywaniu impulsów z aksonów na dendryty neuronów wzgórzowo-korowych pośredniczą także zlokalizowane w jądrach czuciowych wzgórza dendryty GABA-ergicznych interneuronów hamujących (22). Połączenia synaptyczne: akson/dendryt interneuronu/dendryt neuronu wzgórzowo-korowego tworzą tzw. triady, będące ściśle wydzielonymi mikroanatomicznymi strukturami (15). Uwalnianie w triadach z aksonów glutaminian powoduje depolaryzację rezerwuarów GABA dendrytów interneuronów, co skutkuje uwolnieniem z nich GABA, który poprzez pobudzenie receptorów GABA_A i GABA_B dendrytów neuronów wzgórzowo-korowych powoduje ostatecznie ich natychmiastową, silną repolaryzację (5,8). Znaczenie tego mechanizmu polega na opóźnionym o milisekundy blokowaniu impulsów przekazywanych

w jądrach czuciowych wzgórza wspomnianymi wyżej bezpośrednimi połączeniami akso–dendrytycznymi, a jego celem jest utrzymanie neuronów wzgórzowo–korowych w ciągłej gotowości do przekazywania korze kolejnych impulsów pobudzających (22). W warunkach patologicznych ma miejsce zwiększenie liczby i aktywności receptorów GABA_B wobec receptorów GABA_A, czego skutkiem jest zachodząca w obrębie triad hiperpolaryzacja dendrytów neuronów wzgórzowo–korowych (22). W efekcie tego dochodzi w triadach do generacji patologicznych prądów wapniowych „T”, które oscylując w sposób ciągły, przekazywane neuronami wzgórzowo–korowymi ku korze mózgu i zwrótnie z kory przez jądro siatkowate do wzgórza, powodują występowanie napadów typu absence (13).

Pierwotne napady padaczkowe towarzyszą często wrodzonym naczyniakom, zwłaszcza jeżeli są one zlokalizowane w przestrzeni nadnamiotowej, przy czym bardzo rzadko naczyniakom włóścińcowym i żylnym. Najczęściej padaczka współistnieje z naczyniakami jamistymi i tętniczo–żylnymi. Czynnikiem sprzyjającymi napadom jest towarzysząca im gliozą, niedokrwiennie uszkodzenie neurocytów w przylegającej korze, a zwłaszcza wylewy krwawe w ich otoczeniu. Odkładanie się w podścielisku hemosyderyny ma być istotnym czynnikiem epileptogenezy w związku z indukcją przez żelazo powstawania wolnych rodników oraz peroksydacji lipidów (16).

Padaczka jest także częstym, wtórnym następstwem toksycznych uszkodzeń OUN, zapalenia opon miękkich mózgu i rdzenia kręgowego, zapalenia mózgu zarówno w ostrej fazie choroby jak i po wyzdrowieniu, ropni mózgu oraz ziarniakowych zapaleń mózgu. Przez porównanie do zespołu Rasmusena uważa się, że u podłoża padaczki w przypadkach zapaleń w ośrodkowym układzie nerwowym może leżeć mechanizm autoimmunologiczny związany z obecnością przeciwciał, reagujących z jonotropowymi receptorami glutaminianowymi (28).

Do częstych typów padaczki wtórnej należy padaczka pourazowa. Czynniki zwiększającymi ryzyko wystąpienia padaczki po przebytych urazach czaszkowo–mózgowych są: złamania kości czaszki z wgnieceniem odłamów, uszkodzenie opony twardej, laceracja mózgu bądź ubytek tkanki mózgowej, krwiaki śródmózgowe oraz tkwiące w mózgu ciała obce np. pociski. Najczęściej padaczka pourazowa występuje po uszkodzeniach płata ciemieniowego mózgu i kory ruchowej. Z opracowań statystycznych wynika, że u osób, u których uraz spowodował uszkodzenie opony twardej mózgu padaczka występuje w 20%–57% przypadków, a bez takiego uszkodzenia w 7%–39% przypadków (14,37).

Do czynników epileptogennych w tych przypadkach należą: obecność w bliznach kolagenu oraz związana z pourazowymi wylewami krwi znaczna zawartość żelaza w neuropilu indukującego, podobnie jak w padaczce towarzyszącej naczyniakom, powstawanie rodników nadtlenkowych i nadmierne utlenianie lipidów.

W mechanizmach molekularnych epileptogenezy zasadnicze znaczenie przypisuje się zaburzeniom funkcji dwóch najważniejszych systemów przekąźnikowych OUN: glutaminergicznemu (pobudzającemu) i GABA–ergicznemu (hamującemu) (13). Nie należy jednak w uproszczony sposób przypuszczać, że

jedynie wzmożenie aktywności pierwszego z nich i osłabienie drugiego prowadzi do aktywności padaczkowej sieci neuronalnych. W epileptogenezie zaangażowane są oba typy glutaminianowych receptorów jonotropowych (iGluR): NMDA i non-NMDA (kainianowe oraz AMPA) jak również receptory metabotropowe (mGluR). Receptory iGluR, zwłaszcza NMDA i kainianowe, oddziałują niekorzystnie, nasilając i synchronizując patologiczne wyładowania. Ich liczba wzrasta w następstwie powtarzającej się stymulacji padaczkorodnej (13,17). Receptory mGluR posiadają działanie modulujące: mogą zarówno nasilać jak i przeciwstawiać się efektom powodowanym przez pobudzenie receptorów iGluR (23). Niezależnie od typu receptora glutaminianowego, jego pobudzenie prowadzi do wzrostu stężenia jonów Ca^{2+} w neuronie postsynaptycznym, co przy nasilonej i powtarzającej się stymulacji może dawać efekty ekscytotoksyczne prowadzące do martwicy komórki bądź jej apoptozy (36). Bardzo dużą rolę w tych procesach odgrywa tlenek azotu (NO), najważniejszy z czynników powodujących uwolnienie glutaminianu z neuronów i astrocytów (4). Biosynteza NO w tych komórkach jest z kolei ściśle uzależniona od wyrzutu glutaminianu (12). NO, uwalniany ponadto z neuronów i nerwów okołonaczyniowych, uważany jest także za główny czynnik wzrostu przepływu mózgowego, w którym następuje towarzyszące aktywności drgawkowej zwiększenie zużycia tlenu i glukozy. Stąd panuje pogląd, że zmiany podrgawkowe w mózgu, zlokalizowane najczęściej w składowych zespołu hipokampa: podkładce, sektorach CA 1, CA 3 i CA 4 hipokampa, ponadto w ciele migdałowatym, w wzgórzu, prążkowie i mózdzku są następstwem efektu ekscytotoksycznego glutaminianu oraz hipoksji ze zużycia potęgującej dodatkowo efekt ekscytotoksyczny (18,36). Znaczenie hamującego przekazywania GABA-ergicznego w epileptogenezie przekonywująco podkreśla fakt, że dla synchronicznych wyładowań w neocortex wystarcza blokada 20% receptorów GABA_A (13). Jednak z drugiej strony rytmiczne zmiany potencjału postsynaptycznego przekazywane dzięki pobudzeniu tych receptorów w interneuronach hamujących działają jak synchronizujący oscylator na komórki piramidowe hipokampa. Z kolei przewaga pobudzenia receptorów GABA_B (zlokalizowanych również presynaptycznie) prowadząc do hiperpolaryzacji neuronu wywołuje w tych warunkach powstanie rytmicznych prądów T, które – jak już wspomniano – posiadają także znaczenie padaczkorodne (13).

II. 1. PRZYCZYNY ŚMIERCI W STANIE PADACZKOWYM

Długotrwała, nadmierna aktywność mózgu i dużej masy mięśni szkieletowych jest przyczyną niżej wymienionych układowych powikłań stanu padaczkowego:

- **hipoksja i hiperkapnia** będące główną przyczyną śmierci, są spowodowane: upośledzeniem wentylacji w związku z bezdechem bądź z utrzymującym się w czasie napadu skurczem przepony towarzyszącym tonicznej fazie drgawek oraz nadmiernym zużyciem tlenu przez kurczące się mięśnie szkieletowe i mięsień serca;
- **kwasicca** jest następstwem wysokiego stężenia mleczanów we krwi uwalnianych z kurczących się mięśni szkieletowych oraz tkanek obwodowych

- w następstwie uruchomienia związanej z hipoksją glikolizy;
- **hiperkaliemia** – skurcze mięśni szkieletowych mogą być tak intensywne, że dochodzi do wtórnego ich uszkodzenia pod postacią rhabdomyolizy, czemu towarzyszy uwalnianie się do krwi z uszkodzonych komórek mięśni prążkowanych dużych ilości jonów potasu;
 - **hipoglikemia** – towarzyszące drgawkom pobudzenie współczulnej części autonomicznego układu nerwowego stymuluje nadmierne wydzielanie przez trzustkę insuliny oraz nadmierne zużywanie glukozy przez pracujące mięśnie szkieletowe;
 - **hyperpyrexia (hypertermia)** – jest następstwem uwalniania dużych ilości energii cieplnej wytwarzanej podczas nadmiernej aktywności dużej masy mięśni szkieletowych w czasie przedłużającej się czynności drgawkowej.
 - **nadciśnienie tętnicze** towarzyszące drgawkom spowodowane w głównej mierze wyrzutem dużej ilości katecholamin do krwi, osiągające często wartości obserwowane w encefalopatii nadciśnieniowej. Może ono powodować zarówno wystąpienie ostrej niewydolności hemodynamicznej lewej komory serca z obrzękiem płuc jak i obrzęk mózgu z wtórnym jego uogólnionym niedokrwieniem wywołanym nagłym, dużym wzrostem ciśnienia śródczaszkowego oraz wgłobieniami, zwłaszcza do otworu potylicznego wielkiego. Uszkodzeniu mózgu często towarzyszy tzw. neurogeny obrzęk płuc;
 - **spadek ciśnienia tętniczego krwi** może towarzyszyć kwasicy mleczanowej, a według niektórych „odczuleni” receptorów katecholaminowych;
 - **wysokie stężenie katecholamin we krwi** nakładając się na niedotlenienie i kwasicę w mięśniu serca jest przyczyną generowanych w komorach zaburzeń rytmu serca, do migotania komór włącznie;
 - **ostra, niezapalna niewydolność nerek** w przebiegu martwicy kanalików nerkowych spowodowanej uwalnianiem się dużej ilości mioglobiny do krwi podczas intensywnej aktywności skurczowej mięśni szkieletowych, zwłaszcza gdy dochodzi do rhabdomyolizy (34,35).

Wyżej omówione zaburzenia metaboliczne i układowe ze względu na ich nasilenie oraz bardzo szybkie tempo narastania uniemożliwiają włączenie się mechanizmów kompensacyjnych, są przyczyną niepowodzeń terapeutycznych i śmierci. Chorzy w stanie padaczkowym najczęściej giną wskutek ostrej niewydolności krążenia oraz tzw. śmierci mózgowej.

II. 2. PRZYCZYNY NAGŁEJ ŚMIERCI U OSÓB CIERPIĄCYCH NA PADACZKĘ

Z opracowań statystycznych, zwłaszcza amerykańskich wynika, że 0,5% – 2% osób cierpiących na padaczkę umiera nagle podczas zwykłego napadu padaczkowego. Określa się to w piśmiennictwie terminem nagłej niespodziewanej śmierci u osób cierpiących na padaczkę – sudden unexpected death in epileptic person (SUDEP) (20). Nie stwierdzenie w czasie sekcji zwłok oraz

podczas badania histopatologicznego jakichkolwiek zmian zwłaszcza w sercu, które wyjaśniałyby przyczynę i mechanizm śmierci wskazuje na tzw. śmierć czynnościową wskutek zaburzeń czynności elektrycznej serca. Obserwacje kliniczne oraz badania na zwierzętach wykazały, że zaburzenia elektrycznej czynności mózgu podczas napadu padaczkowego są przewodzone do ośrodków wegetatywnych mózgu, a stąd drogą układu współczulnego do serca, gdzie powodują wystąpienie zaburzeń rytmu serca pod postacią najczęściej częstoskurczu prowadzącego do powstania bezpośrednio odpowiedzialnego za nagły zgon migotania komór. Są opisane przypadki, w których zmianom w EEG u osób z drgawkami toniczno–klonicznymi towarzyszyły zmiany w zapisie EKG pod postacią zmian zespołu QRS i odcinka T. Uważa się także, iż obecność w mięśniu serca subtelnych zmian o cechach ogniskowego, wczesnego zapalenia może stanowić ognisko ektopowe będące źródłem śmiertelnej arytmii po uprzedniej intensywnej stymulacji współczulnej. Inny mechanizm ma polegać na obserwowanej w przebiegu intensywnej stymulacji współczulnej zwiększonej ogniskowej wrażliwości mięśnia serca w związku z wydłużoną jego repolaryzacją, manifestującą się w EKG wydłużeniem odcinka Q–T (1,30,33). Prowadzi to do nawracającego migotania komór stanowiącego zwiększone ryzyko zagrożenia nagłym zgonem zarówno u osób z napadem padaczkowym jak i bez niego.

PIŚMIENICTWO:

1. Annegers J.F.: Cardiac death in epilepsy. *Epilepsia*, 1997, 38 (suppl 11), 23–25.
- 2. Armstrong D.D.: The neuropathology of temporal lobe epilepsy. Experience with 216 cases. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 1993, 52, 499–506.
- 3. Battaglia G., Granata T., Farina L., D'Incerti L., Franceschetti S., Avanzini G.: Periventricular nodular heterotopia: epileptogenic findings. *Epilepsia*, 1997, 38, 1173–82.
- 4. Bidmon H.–J., Wu J., Buchkremer–Ratzmann I., Mayer B., Witte O. W., Zilles K.: Transient changes in the presence of nitric oxide synthases and nitrotyrosine immunoreactivity after focal cortical lesions. *Neuroscience*, 1998, 82, 377–395.
- 5. Bloomfield S.A., Sherman S.M.: Dendritic current flow in relay cells and interneurons of the cat's lateral geniculate nucleus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1989, 86, 3911–3914.
- 6. Chevassus–au–Louis N., Congar P., Ben–Ari Y., Gaiarsa J. L., Represa A.: Epilepsie et troubles de la migration neuronale: les heterotopies forment des ponts entre structures normalement non connectees. *Medecine sciences*, 1998, 14, 1260–1261.
- 7. Chevassus–au–Louis N., Congar P., Represa A., Ben–Ari Y., Gaiarsa J.L.: Neuronal migration disorders: heterotopic neocortical neurons in CA1 form a bridge between the hippocampus and the neocortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1998, 95, 10263–10268.
- 8. Cox C.L., Zhou Q., Sherman M.S.: Glutamate locally activates dendritic outputs of thalamic interneurons. *Nature*, 1998, 394, 478–482.
- 9. Dubeau F., Tampieri D., Lee N., et al.: Periventricular and subcortical nodular heterotopia. A study of 33 patients. *Brain*, 1995, 118, 1273–1287.
- 10. Fix J.D.: *Neuroanatomy*. 2–nd ed. Baltimore Williams and Wilkins (I wyd. pol. pod red. Moryś J.), 1997.
11. Gleeson J.G., Allen K.M., Fox J.W., Lamperti E.D., Berkovic S., Scheffer

- I., Cooper E.C., Dobyns W.B., Minnerath S.R., Ross M.E., Walsh C.A.: Doublecortin, a brain-specific gene mutated in human X-linked lissencephaly and double cortex syndrome, encodes a putative signaling protein. *Cell*, 1998, 92, 63–72. –12. Hauser R., Gos T., Krzyżanowski M., Goyke E.: The concentration of glutamate in cerebral tissue as a factor for the assessment of the emotional state before death. A preliminary report. *Int. J. Legal Med.*, 1998, in press. –13. Jeffreys J.G.R.: Experimental neurobiology of epilepsies. *Curr. Opin. Neurol.*, 1994, 7, 113–122. –14. Jennet W.B., Miller J.D., Braakman R.: Epilepsy after non-missile depressed skull fracture. *J. Neurosurg.*, 1974, 41, 108–216. –15. Jones E.G.: *The thalamus*. Plenum Press, New York, 1985. –16. Kraemer D.L., Awad I.A.: Vascular malformations and epilepsy: clinical considerations and basic mechanisms. *Epilepsia*, 1994, 35 (suppl 6), 30–43. –17. Malva J.O., Carvalho A.P., Carvalho C.M.: Kainate receptors in hippocampal CA3 subregion: evidence for a role in regulating neurotransmitter release. *Neurochem. Int.*, 1998, 32, 1–6. –18. Minervini M., Atlante A., Gagliardi S., Ciotti M. T., Marra E., Calissano P.: Glutamate stimulates 2-deoxyglucose uptake in rat cerebellar granule cells. *Brain Research*, 1997, 768, 57–62. –19. Morchal G., Anderman F., Tampieri D et al.: Generalized cortical dysplasia manifested by diffusely thick cerebral cortex. *Arch. Neurol.*, 1989, 46, 430–434. –20. O'Donoghue M.F., Sander W.A.S.: The mortality associated with epilepsy, with particular reference to Sudden Unexpected Death: a review. *Epilepsia*, 1997, 38 (suppl 11), 15–19.
21. Palmieri A., Andermann E., Andermann F.: Prenatal events and genetic factors in epileptic patients with neuronal migration disorders. *Epilepsia*, 1994, 35, 965–973. –22. Penschanski M.: A quoi servent les neurones inhibiteurs dans les systemes de transmission sensorielle? *Medecine sciences*, 1998, 14, 1257–1259. –23. Pin J.–P., Duvoisin R.: Review: Neurotransmitter receptors I. The metabotropic glutamate receptors: structure and functions. *Neuropharmacology*, 1995, 34, 1–26. –24. Pinard J. M., Motte J., Chiron C., Brian R., Andermann E., Dulac O.: Subcortical laminar heterotopia and lissencephaly in two families: a single X linked dominant gene. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.*, 1994, 57, 914–920. –25. Portes V., Pinard J. M., Francis F., Chelly J.: Doublecortine, un nouveau gene exprime dans le cerveau foetal, est implique dans les heterotopies laminaires sous-corticales et les lissencephalies liees au chromosome X. *Medecine sciences*, 1998, 14, 241–243. –26. Portes V., Pinard J.M., Billuart P. et al.: Identification of a novel CNS gene required for neuronal migration and involved in X-linked subcortical laminar heterotopia and lissencephaly syndrome. *Cell*, 1998, 92, 51–61. –27. Richardson M.P., Koepp M.J., Brooks D.J., et al.: Cerebral activation in malformations of cortical development. *Brain*, 1998, 121, 1295–1304. –28. Rogers S.W., Andrews P.I., Gahring L.C.: Autoantibodies to glutamate receptor Glu3 in Rasmussen's encephalitis. *Science*, 1994, 265, 648–651. –29. Russel D.S., Rubinstein L.J.: *Tumorous and tumour-like lesions of maldevelopmental. {w;} Pathology of tumours of the nervous system*. 5–th ed. Baltimore: Williams and Wilkins 1989, 664–765. –30. Simon R.P.: Epileptic sudden death: animal models. *Epilepsia*, 1997, 38 (suppl 11), 35–37.

31. Sperling M.R.: Introduction: Status epilepticus. *Epilepsia*, 1993, 34 (suppl 1), 1. –32. Squier M., Hannan A., Servotte S., Katsnelson A, Blakemore C., Molnar Z.: Characterization of subcortical neuronal heterotopias in children with epilepsy. *Neurosci. Abstr.*, 1997, 320, 819. –33. Tomson T., Kenneback G.: Arrhythmia, heart rate variability and antiepileptic drugs. *Epilepsia*, 1997, 38 (suppl 11), 48–51. –34. Treiman D. M.: Generalized convulsive status epilepticus in adult. *Epilepsia*, 1993, 24 (suppl 1), 2–11. –35. Wasterlain C.G., Fujikawa D.G., Penix La Roy, Sankar R.: Pathophysiological mechanisms of brain damage from status epilepticus. *Epilepsia*, 1993, 34 (suppl 1), 37–53. –36. Whetsell W.O.: Current concepts of excitotoxicity. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 1996, 55, 1–13. –37. Willmore L. J.: Post-traumatic epilepsy – mechanisms and prevention. {w:} Pedey T.A., Meldrum B.S. eds. *Recent advances in epilepsy*. Churchill Livingstone, Edinburgh 1992, 107–117.

Adres pierwszego autora:

Katedra i Zakład Medycyny Sądowej AM w Gdańsku
80–210 Gdańsk
ul. Skłodowskiej-Curie 3A