

Postępy w rozpoznawaniu i leczeniu padaczki w przeszłości oraz wyzwania współczesnej epileptologii

History of advances in the diagnosis and treatment of epilepsy and new challenges of modern epileptology

Monika Słowińska^{1,2}, Sergiusz Józwiak^{1,2}

¹ Klinika Neurologii Dziecięcej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Żwirki i Wigury 63A, 02–091 Warszawa

² Klinika Neurologii i Epileptologii, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Al. Dzieci Polskich 20, 04–730 Warszawa

DOI:10.20966/chn.2017.53.405

STRESZCZENIE

Padaczka jest najczęstszą chorobą neurologiczną wieku dziecięcego towarzyszącą ludziom od początku ich historii. Pierwszy opis napadu padaczkowego sięga około 2000 lat p.n.e. Od tego czasu na przestrzeni wieków w znaczący sposób zmieniło się postrzeganie padaczki, jak również metody jej leczenia oraz znaczenie społeczne. Od wiary w pochodzenie padaczki jako kary od bogów lub opętania przez złe duchy i związanej z tym dyskryminacji społecznej do odkrycia w XX wieku leków przeciwpadaczkowych, wzorców w badaniu EEG aż do współczesnych, zaawansowanych badań molekularnych nad epileptogenezą. Jednakże pomimo znacznego postępu i dostępności nowych metod leczenia wciąż u 1/3 pacjentów nie udaje się osiągnąć remisji napadów. Około 50–70 mln ludzi cierpi z powodu padaczki, a roczne koszty opieki i leczenia pacjentów z padaczką sięgają w obrębie Unii Europejskiej blisko 20 bilionów euro, czyniąc tę chorobę jednym z największych współczesnych wyzwań medycznych i socjo-ekonomicznych. Coraz większą nadzieję wiąże się z odkrywaniem wczesnych biomarkerów rozwoju padaczki i opracowaniem strategii jej zapobiegania, zatrzymywania i wyleczenia. Czy zatem możliwe będzie w przyszłości rozpoznawanie i leczenie padaczki jeszcze przed wystąpieniem napadu padaczkowego? Jest to zapewne jedno z wielu pytań i wyzwań dla współczesnej epileptologii.

W prezentowanej pracy przedstawiliśmy historię badań nad padaczką oraz ich wpływ na zmianę definicji, klasyfikacji oraz zaleceń dotyczących leczenia.

Słowa kluczowe: padaczka, epileptologia, epileptogeneza, historia neurologii, stwardnienie guzowate.

ABSTRACT

Epilepsy is the most common neurological disease in children. Its origin is inherent in human history. The first description of seizure attack was reported nearly 4000 years ago. Since then, over the centuries, the perception and knowledge about epilepsy as well as treatment methods and social meaning have significantly changed. From faith in the origin of epilepsy as a punishment from the gods or demonic possession resulting in social isolation and discrimination, to the discoveries of antiepileptic drugs in the 20th century, EEG patterns and, finally, to modern, advanced molecular studies on epileptogenesis. However, despite significant progress in science and the development of new therapies, still about 1/3 of epileptic patients suffer from intractable seizures. An estimated 50 – 70 mln people are affected with epilepsy and the costs of annual management of epilepsy run up to 20 billion euro in the European Union. Therefore, epilepsy is one of the contemporary most challenging medical and socio-economical issue. In recent years much attention is being paid to the discovery of early biomarkers of epileptogenesis and establishing new strategies for prevention, inhibition and cure of epilepsy. Will it be possible to diagnose and treat epilepsy early, before clinical seizure occurs? Undoubtedly, it is one of the questions and challenges for modern epileptology.

In the article we summarized the history of epilepsy researches and their impact on recent studies on definitions, classifications and treatment recommendations.

Key words: epilepsy, epileptology, epileptogenesis, neurology history, tuberous sclerosis complex.

WSTĘP

Padaczka jest jedną z najczęstszych chorób neurologicznych [1, 2]. Na świecie jest około 50 – 70 mln chorujących na nią ludzi, większość w krajach rozwijających się [2, 3]. Szacuje się, że w Europie 6 milionów osób choruje na padaczkę, a co roku rozpoznawanych jest około 400 000 nowych przypadków (jedno nowe rozpoznanie w niemalże każdej minucie), zaś koszty opieki i leczenia pacjentów z padaczką w obrębie Unii Europejskiej sięgają 20 bilionów euro rocznie [1, 2]. Ponadto, pomimo stosowania leczenia u 1/3 pacjentów nie udaje się osiągnąć całkowitej remisji napadów [2, 4].

Poza aspektem finansowym postawienie rozpoznania padaczki wiąże się również nieraz z obniżeniem jakości życia pacjentów, stygmatyzacją, ograniczeniami społecznymi i zawodowymi (dyskryminacja w podjęciu pracy, ograniczenie prowadzenia pojazdów, uprawiania sportów) oraz rodzinnymi (niekiedy ograniczenia w zawarciu małżeństwa, wpływ teratogeny niektórych leków przeciwpadaczkowych oraz ich wpływ na skuteczność środków antykoncepcyjnych) [2, 3]. Ponadto leczenie padaczki jest długotrwałe, niekiedy trwające całe życie, co zwiększa ryzyko działań niepożądanych i negatywnego wpływu leków

przeciwpadaczkowych na stan ogólny chorych. Pacjenci z padaczką mają również zwiększone ryzyko rozwoju innych, współwystępujących chorób obniżających jakość życia (depresja, urazy głowy, zaburzenia ze spektrum autyzmu, niepełnosprawność intelektualna), większe ryzyko przedwczesnego zgonu oraz o 2 – 10 lat mniejszą oczekiwaną długość życia [1–3].

Spoleczne, jak i medyczne obciążenia związane z padaczką są szczególnie wyraźne w krajach o niskim lub umiarkowanym dochodzie, w których nierzadko dostępność do leków przeciwpadaczkowych i pomocy lekarskiej jest znacznie ograniczona [5].

Ze względu na częstość występowania, widoczne i spektakularne objawy oraz znaczący wpływ na życie chorych padaczka od zawsze była na przestrzeni wieków przedmiotem zainteresowań oraz badań. Obecnie padaczka również stanowi jedno z największych wyzwań zarówno medycznych i naukowych, jak i socjo-ekonomicznych na świecie, a badania nad jej prewencją oraz nowymi możliwościami terapeutycznymi są jednym ze światowych oraz europejskich priorytetów [2–5].

W prezentowanej pracy przedstawiliśmy historię badań nad padaczką, zmianę jej postrzegania na przestrzeni lat, a także jak wyniki dotychczasowych badań wpłynęły na zmianę definicji, klasyfikacji oraz zaleceń dotyczących leczenia na przykładzie znaczenia badania EEG w leczeniu padaczki w przebiegu stwardnienia guzowatego.

PADACZKA I JEJ LECZENIE NA PRZESTRZENI WIEKÓW

Historia padaczki oraz jej wpływu na codzienne życie jest nierozdzielnie związana z historią ludzkości. Już w tekście pochodzącym sprzed około 4000 lat z rejonu Mezopotamii opisane zostały objawy odpowiadające najprawdopodobniej napadom padaczkowemu: „jego głowa zwróciła się w lewo, ręce oraz stopy są napięte, oczy szeroko otwarte, a z ust wydobywa się spieniona ślina bez żadnej świadomości” [6–8]. Autor tego opisu określił to schorzenie jako „*antasubbu*” (the hand of sin – ręka grzechu), a jego przyczynę upatrywał w działaniu boga księżycy [7, 8].

Na przestrzeni wielu wieków przyczyn padaczki upatrywano m.in. w działaniu sił nadprzyrodzonych oraz bogów, którzy najczęściej zsyłali chorobę jako karę za przewinienia i grzechy lub była ona utożsamiana z owładnięciem przez złe duchy, wpływem księżycy lub chorobami psychicznymi [6–8]. Różne domniemane podłoże padaczki pociągało za sobą stosowanie przed odkryciem leków przeciwpadaczkowych różnego rodzaju terapii takich jak nacieranie stóp krwią menstruacyjną (Pliniusz Starszy, starożytność), stosunki seksualne dla chłopców, a w opornych przypadkach ciepła krew zabitych gladiatorów (Aulus Cornelius Celsus, starożytność), egzorcyzmy (średniowiecze), upusty krwi, trepanacje czaszki, tracheotomie (Marshall Hall, XIX w.) lub kauteryzacje krtani azotanem srebra (Charles Brown-Sequard, XIX w.) – w odpowiedzi na teorię, że zamknięcie krtani powoduje ostre przekrwienie i „zator” mózgu [6–8].

Wzmiankę na temat padaczki oraz związanej z nią swego rodzaju dyskryminacji społecznej możemy również odnaleźć w pochodzącym z XVIII wieku p.n.e Kodeksie

Hamurabiego [7]. Zgodnie z zapisem Kodeksu można było odzyskać zapłacone pieniądze i zwrócić niewolnika, u którego bennu (określenie padaczki) wystąpiła w ciągu miesiąca od jego zakupu [7].

Pierwszy zaś opis padaczki jako choroby zawierający określenie możliwej etiologii i leczenia przypisywany jest ojcowi medycyny, Hipokratesowi z Kos (460–370 p.n.e) [7, 8]. W swoim dziele „*On the sacred disease*” (O świętej chorobie) Hipokrates opisał padaczkę jako schorzenie fizyczne związane z dysfunkcją mózgu oraz podkreślił znaczenie czynników dziedzicznych [6–8]. Jako pierwszy użył określenia „*great disease*”, od którego w późniejszych wiekach pochodziło określenie „*grand mal*” opisujące napad padaczkowy [6]. Hipokrates uważał również, że choroba rozpoczyna się jeszcze w życiu łonowym, a spośród czynników predysponujących do jej rozwoju wymieniał m.in.: zmiany wiatrów i temperatury, ekspozycję głowy na słońce, płacz oraz strach [7]. Jedną z ciekawszych obserwacji, która znalazła swoje potwierdzenie we współczesnych badaniach była obserwacja wiążąca początek napadów we wcześniejszym wieku z gorszym rokowaniem oraz związek urazów głowy z rozwojem padaczki [4, 7].

W późniejszych czasach średniowiecza wiązano padaczkę przede wszystkim ze sferą duchową i opętaniem przez złe duchy, co sprawiało, że główną metodą leczenia było odprawianie egzorcyzmów [6, 7]. Uznawano także padaczkę za chorobę zakaźną, związaną z „zaraźliwym, złym oddechem” chorych, którzy następnie ze względów „epidemiologicznych”, aby nie sprofanować świętej ofiary, byli wykluczani z uczestnictwa w Eucharystii [7]. Jedną z teorii wiązała także rozwój padaczki z fazą księżycy między nowiem a pełnią, co powodowało ogrzewanie atmosfery wokół ziemi i następnie roztopianie ludzkiego mózgu i prowokowanie napadów [8]. Na początku XIV wieku francuski lekarz Bernard de Gordon jako jedną z terapii padaczki proponował recytację przez księdza wersetów Ewangelii, które następnie miały zostać spisane i noszone przez pacjenta jako rodzaj swoistego amuletu [7]. Wielu chorych szukało także pomocy u świętych. Głównym patronem epileptyków stał się żyjący w III wieku n.e. rzymski lekarz i biskup – święty Walenty [6, 9]. Obecnie patronuje padaczce i jej leczeniu łącznie ponad 40 świętych, m.in. również Jan Chrzciciel oraz św. Mateusz, co zaraz po czarnej śmierci (dżumie) czyni ją drugą chorobą z największą ilością świętych patronów [9].

CZASY NOWOŻYTNE

Okres nowożytności, renesansu i oświecenia przyniosły ze sobą postęp w wielu dziedzinach nauki, również w badaniach nad padaczką.

Paracelsus (1493 – 1541 n.e.), zwany ojcem nowożytnej medycyny, uważał, że padaczka jest chorobą organiczną, a jej początki upatrywał w pięciu organach: w mózgu, wątrobie, sercu, jelitach i kończynach [7, 10]. Zauważył ponadto, że choroba występuje nie tylko u ludzi, ale również u zwierząt, choć wspólne podłoże padaczkowe przypisywał również trzęsieniom ziemi [10].

W kolejnych latach wskutek sformułowania koncepcji objawowej padaczki spowodowanej urazami głowy oraz

kiłą coraz częściej odchodzono od poglądu jakoby padaczka wynikała z działania złych duchów i sił nadprzyrodzonych [6, 7].

W XVII wieku anatomowie Franciscus Sylvius oraz Thomas Willis w swoich koncepcjach uwzględniali rozprzestrzenianie się napadu od mózgu, wzdłuż rdzenia do kończyn [6, 7, 11]. Przypisywali etiologię napadu padaczkowego zwierzęcemu duchowi wędrującemu wzdłuż rdzenia kręgowego do nerwów oraz szkodliwej reakcji chemicznej pewnych obszarów mózgu rozprzestrzeniającej się wzdłuż rdzenia kręgowego i nerwów, która powodowała reakcję mięśniową [6, 7, 11].

W XVIII wieku szwajcarski lekarz Samuel Auguste Tissot opublikował pierwszą współczesną książkę na temat padaczki „Le Traite de l’Epilepsie”, opisując różne formy napadów, ich cechy oraz przebieg kliniczny [6, 7]. Jednocześnie odrzucił on wpływ księżyca na powstawanie padaczki, opowiedział się za dziedzicznością niektórych form padaczki oraz postulował, że jest obowiązkiem, aby osoba cierpiąca na padaczkę nie zawierała związku małżeńskiego [6, 7]. W swojej pracy Tissot wiązał również masturbację z chorobami psychicznymi i padaczką, a mit ten przetrwał do początków XX wieku [6]. W osiemnastym stuleciu holenderski lekarz Herman Boerhaave sformułował definicję padaczki jako: „nagle zniesienie wszystkich funkcji życiowych z towarzyszącym wzrostem ruchomości i konwulsjami wszystkich mięśni ciała” [7].

Wiek XIX uznawany jest za „złoty erę” w szczególności francuskiej i brytyjskiej szkoły medycznej [7]. Na początku XIX wieku coraz częściej wiązano uszkodzenie mózgu z padaczką oraz w mniejszym stopniu przypisywano ją etiologii psychiatrycznej, co owocowało również dalszym prowadzeniem badań nad jej etiologią i możliwością leczenia. Swoje prace i teorie opisywali tacy lekarze jak Jean-Etienne Dominique Esquirol, Charles-Edouard Brown-Sequard, Theodore Herpin, Jean Martin Charcot [6–8, 11]. W tych latach żył i pracował również John Hughlings Jackson nazywany ojcem współczesnej epileptologii [6–8, 11]. W badaniach prowadzonych nad pacjentami z kiłą, zauważył on, że w niektórych przypadkach drgawki są ograniczone do jednej strony ciała, zaś w badaniach autopsyjnych powiązał występowanie napadów ogniskowych ze zmianami strukturalnymi kory półkuli przeciwnej do strony drgawek [7]. Wysnuł teorię o anatomicznym i fizjologicznym podłożu różnych funkcji mózgu, które umiejscowione są w odpowiednim porządku [6, 7]. Jackson rozróżnił także cztery czynniki zaangażowane w powstawanie i rokowanie padaczki: (I) lokalizacja „wewnętrznej zmiany chorobowej”, (II) zmiana funkcjonalna jaką powodowała zmiana strukturalna, (III) proces patologiczny prowadzący do zmian funkcjonalnych (zator, guz, kiła i inne), (IV) różnorodne okoliczności wyzwalające napady [7]. W swoich pracach podzielił układ nerwowy na trzy części, pomiędzy którymi napady rozpoczynające się w niższych częściach przez połączenia mogły rozprzestrzeniać się na wyższe części oraz na sąsiadujące komórki [7]. Od jego nazwiska pochodzi także określenie „napad Jacksonowski” określające drgawki rozpoczynające się w jednej części kończyny i następnie rozprzestrzeniające się dalej, tzw. „marsz

drgawkowy/marsz Jacksonowski” [11]. Hughlings Jackson był również jednym z założycieli czasopisma Brain [6].

Pracujący razem z Jacksonem, David Ferrier, zainspirowany teorią Hughlingsa na temat początku objawów padaczkowych w korze mózgowej rozpoczął w 1873 roku badania elektrostymulacyjne kory na zwierzętach [6]. Teoria Jacksona oraz wyniki badań Ferriera oraz innych badaczy zaowocowały powstaniem koncepcji chirurgicznego leczenia padaczki [6]. W listopadzie 1884 roku Rickman Godlee przeprowadził operację usunięcia epileptogennego guza mózgu i choć czas życia pacjenta po zabiegu nie był zbyt długi interwencja chirurgiczna w leczeniu padaczki zaczęła być coraz częściej rozważana jako metoda leczenia [6].

Druga połowa XIX wieku zaowocowała również sukcesami terapeutycznymi farmakoterapii. W 1857 roku Sir Charles Locock lekarz-położnik królowej Wiktorii opisał sukces terapeutyczny bromku potasu w leczeniu „histerycznej padaczki”, w przebiegu której napady pojawiały się w skojarzeniu z miesiączką [6, 12]. W 1860 roku w Londynie powstał pierwszy szpital dla osób ze schorzeniami neurologicznymi (National Hospital for the Paralysed and Epileptic) – dla osób sparaliżowanych i chorych na padaczkę, a bromek potasu stał się w tym ośrodku głównym lekiem stosowanym w leczeniu tej choroby [6, 12].

Pod koniec XIX wieku William Letchworth oraz Frederic Peterson założyli pierwsze Narodowe Stowarzyszenie badań nad padaczką, opieką i leczeniem nad pacjentami z padaczką w Stanach Zjednoczonych (National Association for the Study of Epilepsy and the Care and Treatment of Epileptics in the US) [7].

ODKRYCIA XX WIEKU

XX wiek przyniósł kolejne znaczące postępy w badaniach nad epileptogenezą i leczeniem padaczki. W 1909 roku podczas konferencji medycznej w Budapeszcie założono Międzynarodową Ligę Przeciwpadaczkową (International League Against Epilepsy, ILAE), która do dnia dzisiejszego skupia lekarzy i naukowców z całego świata w walce z padaczką [13].

W 1912 roku Alfred Hauptmann, niemiecki psychiatra i neurolog, odkrył właściwości przeciwpadaczkowe pierwszego leku antyepileptycznego – fenobarbitalu [5–7, 14]. Punktem wyjścia do tego skądinąd przypadkowego odkrycia było życzenie znane każdemu dyżurującemu w szpitalu lekarzowi, aby dyżur, a w szczególności noc była spokojna [5–7, 14]. Będąc młodym lekarzem Hauptmann dyżurował w oddziale psychiatrycznym, gdzie przebywali również pacjenci z padaczką, którzy w ciągu nocy budzili młodego doktora upadkami z łóżka spowodowanymi tonicznie-klonicznymi drgawkami [14]. Jako że sedatywne właściwości fenobarbitalu były znane już wcześniej, Hauptmann podawał swoim pacjentom Luminal z powodu prozaicznej chęci spokojnego przespania nocy [14]. Z czasem zauważył jednak, że pacjenci otrzymujący fenobarbital nie tylko mieli mniej napadów w ciągu nocy, lecz również w ciągu następnego dnia [14].

Na pierwsze lata XX wieku przypada okres rozwoju diety ketogennej. Amerykanin Bernarr Macfadden propa-

gował głódówkę jako sposób na odzyskanie zdrowia. Jego uczeń, osteopata, Hugh Conklin, jako pierwszy zastosował dietę ketogenną do kontrolowania napadów padaczkowych [15]. Według jego hipotezy napady padaczkowe są spowodowane toksynami wydzielanymi do jelit i głódówka w ciągu 18–25 dni powoduje wypłukanie toksyn z jelit. Conklin podawał, że stosowana przez niego „dieta wodna” powoduje ustąpienie napadów u 90% dzieci i 50% dorosłych pacjentów. Prace nad dietą ketogenną kontynuowane były przez Dr McMurraya oraz Dr Wildera z Kliniki Mayo, a następnie w Johns Hopkins Hospital w Baltimore. [15]

Lata trzydzieste i dwudzieste XX wieku przyniosły również postępy w badaniach nad elektroencefalografią (EEG). Swoje badania nad zapisem EEG prowadził wówczas Hans Berger, przedstawiając pod koniec lat dwudziestych przezczaszkowy zapis EEG zdrowego człowieka, opisując także fale w ludzkim mózgu oraz sekwencje ponapadowe, choć prace nad badaniami EEG były prowadzone już wcześniej m.in. przez polskich naukowców Adolfa Becka oraz Napoleona Nikodema Cybulskiego [6, 16]. Prace Bergera były później kontynuowane przez Frederica Gibbsa, Erna Gibbsa oraz Williama Lennox'a i zaowocowały opracowaniem korelacji między zmianami EEG a napadami padaczkowymi [6].

Lata trzydzieste zaowocowały również odkryciem przez H.Houston'a Merritt'a oraz Tracy'ego Putnam'a właściwości antyepileptycznych fenytoiny, która stała się następnie lekiem pierwszego wyboru w leczeniu padaczki i stanu padaczkowego [6, 7, 11, 14].

Postępu dokonano również w chirurgicznym leczeniu padaczki. Wilder Penfield, kanadyjski neurochirurg, wykorzystywał metodę stymulacji różnych punktów kory do określenia rozległości epileptogennych ognisk [7]. Technikę tę wykorzystał również do opracowania czynnościowej mapy mózgu, określając poprzez stymulację różnych punktów kory obszary odpowiedzialne za różne funkcje [7, 8, 17]. W późniejszych latach Penfield ugruntował opracowaną procedurę chirurgiczną jako leczenie z wyboru w opornej padaczce, a w 1954 roku razem z Herbert'em Jasper'em opublikował jedną z bardziej znaczących książek w historii neurologii, „Epilepsy and the Functional Anatomy of the Human Brain”, której wersje elektroniczne, jak i książkowe można nabyć do dzisiaj za kwotę od kilkudziesięciu do nawet kilkuset dolarów [17].

Postęp dokonywał się również w społecznym postrzeganiu padaczki, a eugeniczna koncepcja leczenia traciła na znaczeniu. W 1936 roku Neurological Association Committee for the Investigation of Eugenical Sterilization opublikowała raport, w którym opowiedziano się za stanowiskiem, aby sterylizacja osób chorujących na padaczkę była dobrowolna, przeprowadzana pod nadzorem i tylko za zgodą pacjenta [18].

Następne lata XX wieku przyniosły dalsze postępy. Odkrywano nowe leki: prymidon – 1949 r., etosuksymid – 1958 r., karbamazepinę – 1963 r. (zsyntetyzowana w 1953 r.), kwas walproinowy – 1963 r. [14]. Pracowano również nad lepszym zrozumieniem elektroencefalografii, a swoje prace prowadzili wówczas m.in. David A. Prince i Henri Gastaut [7]. Lata osiemdziesiąte przyniosły również

znaczny postęp w technikach neuroobrazowania takich jak tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny, pozytonowa emisyjna tomografia, video-EEG [7].

Postępów dokonano również w zakresie lepszego zrozumienia podłoża genetycznego i wykorzystania badań molekularnych w diagnostyce i leczeniu padaczki. Druga połowa XX wieku i dokonane w 1953 roku przez Jamesa Watsona i Francis'a Crick'a, przy wykorzystaniu zdjęć rentgenowskich wykonanych przez Rosalind Franklin, odkrycie nici DNA było jednym z przełomowych odkryć przyczyniających się do dalszego rozwoju genetyki i badań molekularnych [19]. W kolejnych latach opracowane zostały nowe metody sekwencjonowania kwasów nukleinowych (1977 r. – odkrycie sekwencjonowania metodą Sangera; 1980 r. – opracowanie metody sekwencjonowania Maxama-Gilberta (odkrycie nagrodzone Nagrodą Nobla); 1982 r. – odkrycie fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (FISH); 1987 r. – użycie w USA pierwszej maszyny do automatycznego sekwencjonowania), a ich szybki rozwój pozwolił na rozpoczęcie w 1990 roku i zakończenie w 2003 roku projektu poznania ludzkiego genomu (ang. Human Genom Project) mającego na celu poznanie sekwencji wszystkich komplementarnych par zasad ludzkiego genomu, zaś badania genetyczne i rosnąca ich dostępność zaczęły zyskiwać coraz większe znaczenie w diagnostyce i leczeniu padaczki [19, 20].

W XX wieku rozpoczęto także prowadzenie badań nad aspektami psychologicznymi i społecznymi padaczki [7].

W 1997 roku światowa kampania przeciw padaczce (Global Campaign against Epilepsy – out of the shadows) podjęta przez Światową Organizację Zdrowia (WHO), ILAE oraz International Bureau for Epilepsy (IBE) przeniosła padaczkę na światło dzienne, poza temat tabu, co zaowocowało przyspieszeniem dalszych badań, diagnostyki, leczenia, prewencji i akceptacji społecznej [21].

WYZWANIA WSPÓŁCZESNEJ EPILEPTOLOGII I ROLA BIOMARKERÓW PADACZKI

Pomimo upływu ponad 4000 lat pomiędzy pierwszym znany opisem napadu padaczkowego a chwilą obecną oraz pomimo wielu badań, postępu nauki, zmian poglądów, teorii i terapii padaczka, jej prewencja i leczenie, wciąż pozostają jednym z największych wyzwań medycznych i socjo-ekonomicznych w Europie i na świecie [2, 5, 21].

Od czasu odkrycia i wprowadzenia do użytku kwasu walproinowego w latach sześćdziesiątych XX wieku został odkryty szereg nowych leków przeciwpadaczkowych, w szczególności w ostatnich kilkunastu latach, m.in. wiga-batryna, lamotrygina, topiramata, okskarbazepina, lewetyracetam, lakozamid, rufinamid i inne [14]. Udoskonalono również techniki chirurgicznego leczenia padaczki, coraz szersze zastosowanie w terapii zyskała odradzająca się po 50 latach pozostawiania w cieniu dieta ketogenna oraz wprowadzono stymulatory nerwu błędnego (VNS).

Jednakże nowe leki, choć nierzadko powodują mniej działań niepożądanych i są lepiej tolerowane, nie spełniły pokładanych w nich nadziei na bardziej efektywne leczenie padaczki [1]. Większość obecnie dostępnych leków wykazuje raczej działanie antyepileptyczne (hamujące

napady) niż antyepileptogenne (hamujące epileptogenezę – rozwój padaczki) [1, 22]. Pomimo zatem wprowadzenia nowych możliwości terapeutycznych nadal u 1/3 pacjentów występuje lekooporna padaczka, w której napady są obecne, pomimo politerapii [1, 2, 14].

Z tego względu w ostatnich latach Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) ogłosiła opracowanie strategii prewencji, opieki i leczenia padaczki jako priorytetowe dziedziny badań [2, 5, 21]. Priorytet ten odnalazł swoje odzwierciedlenie również w Unii Europejskiej. Obecnie w ramach 7 Programu Ramowego Unii Europejskiej oraz z innych funduszy unijnych finansowanych jest kilka wielośrodkowych projektów badawczych skupionych wokół padaczki, jej prewencji i leczenia, m.in. projekty Desire, EpiRNA, EpiPGX, EPISTOP, EPITARGET, Epixchange [23–28].

Coraz więcej uwagi poświęca się epileptogenezie (proces powstawania padaczki) oraz jej biomarkerom. Wyniki wielu ostatnich badań zaowocowały zdefiniowaniem epileptogenezy jako dynamicznego procesu, nie zaś jednorazowego, stabilnego, wydarzenia objawiającego się napadem padaczkowym [20]. Proces rozwoju padaczki rozpoczyna się od zadziałania czynnika uszkadzającego (wada metaboliczna, genetyczna, uraz, itd.), który w czasie okresu latentnego, wyzwała zmiany najpierw na poziomie molekularnym w ekspresji genów i syntezie białek, które następnie pociągają za sobą zmiany w funkcjonowaniu kanałów jonowych oraz neuronów i w konsekwencji manifestację kliniczną w postaci napadu padaczkowego [22]. Jednakże proces i zachodzące przemiany nie kończą się wraz z pierwszym napadem, lecz trwają dalej zmieniając się i utrwalając [22].

Z tego względu lepsze poznanie procesu epileptogenezy celem jej zapobiegania i prewencji padaczki stało się priorytetem dalszych badań, z których wiele poświęconych jest określeniom biomarkerów rozwoju padaczki. Biomarkerem określa się każdy obiektywnie mierzalny czynnik, który jest wskaźnikiem procesów biologicznych, patologicznych lub odpowiedzi na interwencję terapeutyczną np. pomiar poziomu glukozy na czczo w diagnostyce cukrzycy [29]. Obecne badania koncentrują się nad zdefiniowaniem różnorodnych biomarkerów z zakresu genetyki, proteomiki, metabolomiki, neuroobrazowania, elektrofizjologii [27]. Jednakże postęp badań nad padaczką niesie za sobą również nowe wyzwania. Niektóre z potencjalnych pytań i wyzwań dla współczesnej epileptologii i nauki przedstawiono w Tabeli I.

Jednym z takich wyzwań jest fakt, iż ze względu na trudność w przewidzeniu, u których pacjentów rozwinię się padaczka badania prowadzone wśród ludzi rozpoczynane są dopiero po wystąpieniu napadu padaczkowego, bez możliwości prospektywnej oceny procesu epileptogenezy, jeszcze przed napadem klinicznym. Z tego względu wiele badań prowadzonych jest na modelach zwierzęcych, co pociąga za sobą co najmniej dwa wyzwania: jak określić najlepszy zwierzęcy model do badań oraz jak następnie przenieść uzyskane wyniki na ludzi. Pod tym względem wyjątkiem jest unikalny model stwardnienia guzowatego wykorzystywany w ramach jednego z największych wielo-

środkowych, badających biomarkery padaczki projektów – EPISTOP [26].

Stwardnienie guzowate (SG) jest chorobą skórno-nerwową, w której na skutek mutacji genetycznej dochodzi do nadaktywności szlaku kinazy mTOR i powstawania mnogich, łagodnych guzów w wielu narządach m.in. w ośrodkowym układzie nerwowym [30]. Dzieci z SG mają bardzo duże, dochodzące do 80–90% ryzyko rozwoju padaczki, a u zdecydowanej większości chorych rozwija się ona w pierwszych dwóch latach życia, najczęściej około 4 – 6 miesiąca życia [30, 31]. Dzięki możliwości wczesnej diagnostyki stwardnienia guzowatego jeszcze przed wystąpieniem napadów padaczkowych, a niekiedy nawet jeszcze przed urodzeniem się dziecka, oraz związanej z tym możliwości obserwacji tych dzieci i prospektywnego badania wczesnych biomarkerów epileptogenezy, SG jest doskonałym ludzkim modelem do badań procesu rozwoju padaczki [30].

Szczególną rolę w ramach projektu EPISTOP oraz w przewidywaniu rozwoju, a co za tym idzie również możliwości prewencji padaczki w modelu stwardnienia guzowatego odgrywa badanie elektroencefalograficzne (EEG). W przeprowadzonych dotychczas badaniach udokumentowano, iż zmiany napadowe w zapisie EEG u dzieci ze stwardnieniem guzowatym wyprzedzają pojawienie się napadów klinicznych [33–36]. Wnioski te stały się podstawą do podjęcia prób zapobiegania rozwojowi padaczki w SG i podjęcia interwencji terapeutycznej w chwili zarejestrowania zmian w zapisie EEG, jednak przed wystąpieniem napadów klinicznych (model prewencyjny) [36]. W naszym poprzednim badaniu na modelu stwardnienia guzowatego u dzieci, u których zastosowaliśmy prewencyjną strategię leczenia padaczka rozwinęła się u znacznie mniejszej liczby dzieci w porównaniu do grupy kontrolnej, leczonej według standardowego schematu, po wystąpieniu dwóch napadów klinicznych [36]. Ponadto dzieci leczone prewencyjnie w wieku 24 miesięcy osiągnęły lepsze wyniki w zakresie rozwoju intelektualnego, a u części z nich zapis EEG uległ normalizacji [36]. Wyniki tych badań znalazły swoje odzwierciedlenie również w ostatnich europejskich rekomendacjach leczenia padaczki w przebiegu stwardnienia guzowatego sugerujących rozpoczęcie leczenia wigaBATRYną u dzieci do 24 miesiąca życia, u których w zapisie EEG występują zmiany napadowe, nawet jeśli nie pojawiły się jeszcze napady kliniczne [37]. Jednakże, aby móc rozpocząć wczesne, prewencyjne leczenie w chwili pojawienia się zmian elektrofizjologicznych konieczne jest regularne monitorowanie zapisu EEG. Ze względu na duże ryzyko rozwoju padaczki, u dzieci, u których wcześniej rozpoznano stwardnienia guzowate zaleca się wykonywanie badań EEG co 4 tygodnie w pierwszym półroczu życia, a następnie co 6–8 tygodni [32, 37].

Unikalność modelu stwardnienia guzowatego została również wykorzystana w rozpoczętym obecnie w Stanach Zjednoczonych i wzorowanym na badaniu EPISTOP projekcie PREVeNT [38]. Dalsze badania na tym modelu są także kontynuowane i rozszerzane w ramach polskiego badania EPIMARKER koordynowanego przez Klinikę Neurologii Dziecięcej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

WPŁYW BADAŃ NA ZMIANĘ DEFINICJI PADACZKI I NAPADÓW PADACZKOWYCH

Zmiana podejścia do leczenia i postęp w badaniach znalazły swoje odzwierciedlenie także w zmianie definicji padaczki i klasyfikacji napadów padaczkowych. Obecnie napadem padaczkowym określa się przejściowe występowanie objawów spowodowanych nieprawidłową nadmierną aktywnością neuronalną mózgu [39]. Padaczkę zaś definiuje się jako chorobę, w przebiegu której doszło do napadu padaczkowego i w której mózg przejawia patologiczną i trwałą skłonność do nawrotowych napadów padaczkowych [40].

Pierwsza współczesna klasyfikacja napadów padaczkowych została opublikowana w 1964 roku na łamach czasopisma „Epilepsia” przez Henri’ego Gastaut i współautorów [41]. Następnie wraz z coraz lepszym zrozumieniem zapisu EEG oraz rozpowszechnieniem tej metody diagnostycznej w 1981 roku ILAE zaproponowało nową klasyfikację, w której wprowadzono takie określenia jak napad: „częściowy prosty, „częściowy złożony”, „napad częściowy wtórnie uogólniony”, „uogólniony” i „niesklasyfikowany” [42]. Klasyfikacja ta z niewielkimi zmianami była stosowana aż do roku 2017, w którym wprowadzono nową klasyfikację napadów, zastępując m.in. określenie „częściowy” terminem „ogniskowy”, zaś napady „proste” i „złożone” określeniami odpowiednio „z zachowaną” i „z zaburzoną świadomością” [43].

Na przestrzeni ostatnich lat zmieniły się również kryteria rozpoznania padaczki. Zgodnie z dotychczasowym wieloletnim podejściem padaczkę rozpoznawano dopiero wówczas, gdy w ciągu co najmniej 24 godzin wystąpiły co najmniej dwa nieprovokowane napady [44]. Kryterium to obowiązywało przez wiele lat aż do roku 2014, w którym opublikowano nową praktyczną definicję padaczki. Zgodnie z najnowszą definicją padaczkę można rozpoznać w trzech sytuacjach: (1) w przypadku wystąpienia co najmniej dwóch nieprovokowanych napadów w odstępie co najmniej 24 godzin, (2) wystąpienia jednego nieprovokowanego napadu, jeśli ryzyko kolejnego napadu wynosi co najmniej 60% (jest to ryzyko zbliżone do pojawienia się kolejnych napadów po wystąpieniu 2 nieprovokowanych napadów), (3) rozpoznanie zespołu padaczkowego [40].

Warto również wspomnieć o rosnącym na przestrzeni ostatnich lat znaczeniu badań genetycznych w diagnostyce padaczki. W swoim raporcie opublikowanym w 2010 roku ILAE wyodrębniło osobną grupę genetycznych padaczek, w których napady wynikają ze znanej lub przypuszczalnej przyczyny genetycznej [20]. W chwili obecnej poznanych jest już wiele genów związanych z padaczką i wobec rosnącej dostępności do badań molekularnych diagnostyka genetyczna padaczki znajduje coraz szersze zastosowanie w określeniu etiologii napadów, ocenie ryzyka ich nawrotu, poradnictwie genetycznym, wpływając niekiedy również na decyzję o zastosowaniu leczenia przeciwpadaczkowego, jak również na wybór optymalnej metody leczenia.

Jest rzeczą bardzo prawdopodobną, że wyniki kolejnych badań, lepsze zrozumienie epileptogenezy i padaczki, jak i zwiększenie dostępności do różnych molekularnych

technik badawczych zaowocuje w przyszłych latach kolejną zmianą spojrzenia na padaczkę oraz zmianą jej definicji, w której swoją rolę mogą odegrać różnego rodzaju biomarkery, w szczególności wśród pacjentów ze schorzeniami predysponującymi do rozwoju padaczki. Jeśli zostaną odkryte czułe i swoiste wczesne biomarkery padaczki jednym z kolejnych wyzwań będzie określenie optymalnego czasu rozpoczęcia leczenia oraz wyważenie pomiędzy potencjalnymi korzyściami a ryzykiem i ekspozycją na działania niepożądane leków.

Zgodnie jednak z powiedzeniem „im dalej w las, tym więcej drzew” jest rzeczą naturalną, że nowe odkrycia i postęp poza poszerzeniem wiedzy nieodłącznie niosą ze sobą również kolejne pytania i wyzwania, którym współczesna nauka i epileptologia, a wraz z nią także lekarze, muszą lub wkrótce będą musieli stawić czoła (Tab.I).

Tabela I. Wyzwania współczesnej i przyszłej epileptologii.

Table I. The challenges of present and future epileptology.

- opracowanie metod leczenia zmniejszających odsetek pacjentów z lekooporną padaczką
- bardziej precyzyjne oszacowanie ryzyka nawrotu po pierwszym napadzie padaczkowym
- określenie wczesnych biomarkerów epileptogenezy i strategii jej zapobiegania i zatrzymania jeszcze przed wystąpieniem napadów klinicznych
- określenie biomarkerów rozwoju chorób często współwystępujących z padaczką m.in. niepełnosprawności umysłowej, zaburzeń zachowania, zaburzeń ze spektrum autyzmu
- opracowanie nowej definicji padaczki uwzględniającej rolę biomarkerów
- padaczka nie jest chorobą jednorodną – trudności w przeniesieniu wyników badań z jednego modelu padaczki na drugi
- poza stwardnieniem guzowatym (projekt EPISTOP) brak obecnie ludzkiego modelu padaczki, w którym można byłoby prospektywnie badać proces epileptogenezy, jeszcze przed wystąpieniem napadu padaczkowego. Z tego względu wiele badań prowadzonych jest na modelach zwierzęcych, co może nieść za sobą problem z ich bezpośrednią, jak i pośrednią ekstrapolacją na ludzi
- znalezienie nowych, ludzkich modeli do badań nad epileptogenezą
- badanych i odkrywanych jest wiele nowych czynników genetycznych, białkowych, wzorów metylacji, znaczenia miRNA i innych, jednakże nie do końca jeszcze poznane jest ich znaczenie kliniczne
- prowadzone są różne, wielośrodkowe projekty badawcze posiadające różne bazy danych – jak połączyć te dane w jedną, ogólnodostępną bazę i zabezpieczyć je, jak również jak prowadzić bazy danych po zakończeniu projektów, których dotyczą
- jeśli zostaną odkryte czułe i swoiste biomarkery padaczki wyzwaniem będzie określenie momentu rozpoznania padaczki i rozpoczynania leczenia

PODSUMOWANIE

Padaczka towarzyszy ludziom od samego początku historii. Pomimo upływu wieków i wielu odkryć, nadal pozostaje ona wielkim wyzwaniem współczesnej neurologii. W ostatnich latach prowadzonych jest wiele wielośrodkowych, zaawansowanych projektów nad tą chorobą i choć odkrywamy nowe czynniki i poznajemy odpowiedzi na nowe pytania, to jednak dużo z nich pozostaje wciąż pod znakiem zapytania.

Czy zatem w przyszłości będziemy mogli z chirurgiczną precyzją wcześniej rozpoznać i leczyć padaczkę jeszcze całkowicie przed wystąpieniem napadów? Biorąc pod uwagę historię ostatnich 4000 lat można w odpowiedzi na to pytanie zacytować słowa autorstwa Jacka Cygana z utworu wykonywanego przez Grażynę Łobaszewską – „wiele dni, wiele lat, czas nas uczy (...), tak od lat, tak od lat” [45].

OŚWIADCZENIE O FINANSOWANIU

Badania autorów były częściowo finansowane z grantu 7 Ramowego Programu UE (FP7/2007–2013; EPISTOP, grant agreement no. 602391) oraz z grantu Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego ze środków finansowych na naukę w latach 2013 – 2019 przyznanych na realizację projektu międzynarodowego, a także z grantu EPIMARKER finansowanego ze środków Narodowego Centrum Rozwoju i Badań (No STRATEGMED3/306306/4/2016).

PIŚMIENNICTWO

- [1] Forsgren L., Beghi E., Oun A., et al.: The epidemiology of epilepsy in Europe – a systematic review. *Eur J Neurol.* 2005; 12(4): 245–253.
- [2] Baulac M., de Boer H., Elger Ch., et al.: Epilepsy priorities in Europe: A report of the ILAE-IBE Epilepsy Advocacy Europe Task Force. *Epilepsia.* 2015; 56(11): 1687–1695.
- [3] Executive Board, 136. (2015). Global burden of epilepsy and the need for coordinated action at the country level to address its health, social and public knowledge implications: draft resolution proposed by Maldives, People's Republic of China and Russian Federation. World Health Organization. <http://www.who.int/iris/handle/10665/251859>
- [4] Kwan P., Sander J.: The natural history of epilepsy: an epidemiological view. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004; 75(10): 1376–1381.
- [5] Thurman D.J., Begley Ch.E., Carpio A., et al.: The primary prevention of epilepsy: A report of the Prevention Task Force of the International League Against Epilepsy
- [6] Brumback R.: Epilepsy: Brief Historical Perspective. [w.] *Advanced Therapy in Epilepsy.* Wheless J.W., Willmore L.J., Brumback R.A. [red.], PMPH-USA, Shelton, 2009.
- [7] Magiorkinis E., Sidiropoulou K., Diamantis A.: Hallmarks in the History of Epilepsy: From Antiquity Till the Twentieth Century. [w.] *Novel Aspects on Epilepsy.* Foyaca-Sibat H. [red.], InTech, Rijeka, 2011.
- [8] Temkin O.: *The Falling Sickness. A History of epilepsy from Greeks to the beginnings of modern neurology.* Johns Hopkins Press, Baltimore, 1971.
- [9] Palacios-Sánchez L., Diaz-Galindo L.M., Botero-Meneses J.S.: Saint Valentine: Patron of lovers and epilepsy. *Repert Med Cir.* 2017; 2 6(4): 253–255.
- [10] Chillemi S.: *Live, Learn, and Be Happy with Epilepsy. The history of epilepsy.* Stacey Chillemi, Morrisville, 2010.
- [11] Haynes S.D., Bennett T.L.: *Historical Perspective and Overview.* [w.] *The Neuropsychology of Epilepsy.* Bennett T.L. [red.] Springer Science+Business Media, New York, 1992.
- [12] Pearce J.M.: Bromide, the first effective antiepileptic agent. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002; 72(3): 412.
- [13] Meinardi H.: *International League Against Epilepsy and its Journal, Epilepsia. ILAE History: The Onset.* <https://www.ilae.org>
- [14] Brodie M.J.: Antiepileptic drug therapy the story so far. *Seizure.* 2010; 19(10): 650–655

- [15] Kossoff E.H., Freeman J.M., Turner Z., et al.: *Ketogenic diets – treatments for epilepsy and other disorders.* Demos Health, New York, 2011.
- [16] Kulak W., Sobaniec W.: Historia odkrycia EEG. *Neurol Dziec.* 2006; 15(29): 53–56.
- [17] Avoli M.: Herbert H. Jasper and the Basic Mechanisms of the Epilepsies. [w.] *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies.* Noebels J.L., Avoli M., Rogawski M.A., et al. [red.] NCBI Bookshelf, Bethesda, 2012.
- [18] Meyerson A.: Summary of the report of the American Neurological Association Committee for the Investigation of Sterilization. *Am J Psychiatry.* 1935; 92:3: 615–625.
- [19] Durmaz AA., Karaca E., Demkow U., et al.: Evolution of Genetic Techniques: Past, Present, and Beyond. *Biomed Res Int.* 2015; 461524: 1–7.
- [20] Berg AT., Berkovic SF., Brodie M.J., et al.: Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia.* 2010; 51: 676–685.
- [21] World Health Organization: *Global Campaign Against Epilepsy. Out of the Shadows.* 1997. 1–32. http://www.who.int/mental_health/management/globalpilepsycampaign/en/
- [22] Pitkänen A., Lukasiuk K., Dudek F.E., et al.: Epileptogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015; 5(10): 1–17.
- [23] <http://epilepsydesireproject.eu/>
- [24] <https://www.epimirma.eu/>
- [25] <https://www.epipgx.eu/>
- [26] <http://www.epistop.eu/>
- [27] <https://www.epitarget.eu/>
- [28] <http://www.epixchange.eu/project>
- [29] Engel J. Jr, Pitkänen A., Loeb J.A., et al.: Epilepsy biomarkers. *Epilepsia.* 2013; Suppl 4: 61–69.
- [30] Curatolo P., Bombardieri R., Jozwiak S.: Tuberous sclerosis. *Lancet.* 2008; 372: 657–668.
- [31] Chu-Shore C.J., Major P., Camposano S., et al.: The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia.* 2010;51(7):1236–1241.
- [32] Stowińska M., Józwiak S., Peron A., et al.: Early diagnosis of tuberous sclerosis complex: a race against time. How to make the diagnosis before seizures? *Orphanet J Rare Dis.* 2018; 13(11):25: 1–10.
- [33] Domanska-Pakiela D., Kaczorowska M., Jurkiewicz E., et al.: EEG abnormalities preceding the epilepsy onset in tuberous sclerosis complex patients. A prospective study of 5 patients. *Eur J Pediatr Neurol.* 2014; 18: 458–468.
- [34] Wu J.Y., Peters J.M., Goyal M., et al.: Clinical Electroencephalographic Biomarker for Impending Epilepsy in Asymptomatic Tuberous Sclerosis Complex Infants. *Pediatr Neurol.* 2016; 54: 29–34.
- [35] Whitney R., Jan S., Zak M., et al.: The utility of surveillance electroencephalography to guide early antiepileptic drug therapy in infants with tuberous sclerosis complex *Pediatr Neurol.* 2017; 72: 76–80.
- [36] Jozwiak S., Kotulska K., Domanska-Pakiela D., et al.: Antiepileptic treatment before the onset of seizures reduces epilepsy severity and risk of mental retardation in infants with tuberous sclerosis complex *Eur J Pediatr Neurol.* 2011; 15: 424–431.
- [37] Curatolo P., Jozwiak S., Nabbout R., et al.: Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex (TSC): Clinical recommendations. *Eur J Pediatr Neurol.* 2012; 16: 582–586.
- [38] PREVeNT project – Preventing Epilepsy Using Vigabatrin In Infants With Tuberous Sclerosis Complex. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02849457>
- [39] Fisher R.S., van Emde Boas W., Blume W., et al.: Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia.* 2005; 46(4): 470–472.
- [40] Fisher R.S., Acevedo C., Arzimanoglou A., et al.: ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia.* 2014; 55(4): 475–482.
- [41] Gastaut H., Caveness W.F., Landolt W., et al.: A Proposed International Classification of Epileptic Seizures. *Epilepsia.* 1964; 5: 297–306
- [42] Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electrographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981; 22: 489–501.
- [43] Fisher R.S., Cross J.H., French J.A., et al.: Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2017; 58(4): 522–530.
- [44] Hauser W.A., Annegers J.F., Kurland L.T.: Prevalence of Epilepsy in Rochester, Minnesota: 1940–1980. *Epilepsia.* 1991; 32(4): 429–445.
- [45] Cygan J.: Czas nas uczy pogody. 1984. Utwór pierwotnie wykonywany przez Grażynę Łobaszewską.

Adres korespondencyjny:

Monika Słowińska, ul. Konstruktorska 10C/44, 02–673 Warszawa, e-mail: monikaslowinska91@gmail.com

