

EPILEPSIA A PORFÝRIA

MUDr. Darina Buranová, PhD., prof. MUDr. Pavel Varsik, DrSc., MUDr. Marek Baláž,
MUDr. Branislav Kollár

I. neurologická klinika FN a LFUK, Bratislava

Podľa literárnych údajov patrí výskyt epileptických záchvatov medzi významné prejavy funkčnej poruchy a poškodenia centrálného nervového systému (CNS) u akútnej intermitentnej porfýrie (AIP). Podarilo sa nám zozbierať literárne údaje o tridsiatich prípadoch výskytu epileptických záchvatov u pacientov s akútnou intermitentnou porfýriou. Súbor sme rozdelili do troch skupín, podľa možnej kauzálnej súvislosti epilepsie s AIP: skupina s nepravdepodobnou, možnou a istou súvislosťou medzi oboma skupinami ochorení.

Kľúčové slová: epilepsia, akútna intermitentná porfýria, antiepileptika.

Analýza prípadov publikovaných v rôznych literárnych prameňoch ukázala, že v skutočnosti nie je výskyt epileptických záchvatov u pacientov s AIP taký veľký, ako sa pôvodne udáva v literatúre a nepresahuje 5 % prípadov AIP.

Klinicky inaparentná AIP je veľmi často provokovaná najmä antiepileptickou medikáciou. Epileptické záchvaty sa objavujú často so značným časovým predstihom pred diagnostikovaním AIP a až v 40 % prípadov bývajú parciálne (fokálne) záchvaty, čo tiež znižuje pravdepodobnosť kauzálnej súvislosti s AIP. Výsledky analýzy upozorňujú na význam monitorovania hepatálnych funkcií u epileptikov.

Úvod

Epilepsia, lepšie povedané epileptické syndrómy, sa môžu vyskytnúť v klinickom obraze ako prejav mnohých, etiológicky rôznych ochorení. Epileptické syndrómy sa podľa veľkých štatistík vyskytujú približne u 1 % populácie. Výskyt provokovaných, akútnych alebo solitárnych záchvatov nepočítaných medzi epileptické syndrómy je samozrejme vyšší.

Epileptické záchvaty sa môžu vyskytnúť i u metabolických ochorení a porucha metabolizmu hemu, najmä akútna intermitentná porfýria je jedným z týchto ochorení. Ide o enzýmový defekt porfobilinogén deaminázy, v poradí tretieho enzýmu v reťazci syntézy hemu, geneticky autozomálne dominantne podmienená porucha na 11. chromozóme (11q 24.1-24.2). Podľa údajov McKussicka a iných prameňov (24) sa AIP vyskytuje v celosvetovom priemere v 0,8–1 prípade na 100 000 obyvateľov. Podľa štatistických údajov zo švédskeho a finskeho referenčného centra pre porfýriu je výskyt (prevalencia) približne 4 prípady na 100 000 obyvateľov (4,6), avšak Pulman (2001) udáva dokonca výskyt 5–10 prípadov na 100 000 obyvateľov (23). Ak zohľadníme, že ide o autozomálne dominantné ochorenie, potom je reálny predpoklad, že počet genetických nositeľov tejto poruchy je minimálne 2násobne vyšší.

Rovnaká nejednotnosť je i v udávaní frekvencie výskytu epileptických prejavov ako manifestného príznaku u tejto poruchy. V polovici minulého storočia sa udávalo zvyčajne 10–20 % prípadov AIP s epileptickými záchvatmi (10). McKussick v deväťdesiatych rokoch udáva 5–10 % výskyt epilepsie, avšak štatistiky švédskeho a finskeho referenčného centra pre porfýriu ukazujú, že tento výskyt nedosahuje ani 5 % (Bylesjö a spol., 1996, udávajú 3,6 %)

a dokonca Kaupinnen a Mustajoki (1992) sa o pacientoch s AIP a epilepsiou ani nezmiňujú (6, 14).

Tieto fakty nás motivovali ku podrobnej analýze pre nás dostupných literárnych prameňov, opisujúcich súčasný výskyt porfýrie a epilepsie a postavili sme si otázku, aký je výskyt epileptických prejavov v obraze AIP a aké sú kauzálne súvislosti týchto dvoch klinických jednotiek.

Materiál a metodika

V literatúre sa nám podarilo nájsť 27 publikovaných prípadov súčasného výskytu epilepsie a AIP, v našich materiáloch máme rodinu – troch súrodencov s myoklonickou epilepsiou, u ktorých sa po antiepileptickej terapii manifestovala AIP. Je potrebné pripustiť, že môže ísť o súbor selektovaný, limitovaný získaním literárnych údajov.

Ako materiál pre sledovanie príčinnej súvislosti medzi akútnou intermitentnou porfýriou a epilepsiou sme použili súbor pacientov (n=30, 14 mužov a 16 žien vo veku 1–79 rokov), ktorých kazuistiky boli publikované rôznymi autormi v súvislosti s výskytom epileptických záchvatov a súčasnej prítomnosti akútnej intermitentnej porfýrie (tabuľka 1).

Súbor týchto pacientov sme rozdelili do troch skupín:

- 1) príčinná súvislosť medzi AIP a epilepsiou **nepravdepodobná** – kritériom pre začlenenie prípadov do tejto skupiny bol fakt, že etiológia vzniku epileptických záchvatov bola viac-menej nespochybniteľná: perinatálne alebo posttraumatické cerebrálne poškodenie, alebo jasne preukázaný hereditárny faktor (samozrejme to v absolútnom dôsledku nevylučuje i podiel metabolickej poruchy pri AIP)
- 2) príčinná súvislosť definovaná ako **možná** – prítomnosť jasného etiologického faktoru nebola dostatočne preukázaná, alebo súvislosť medzi výskytom epileptických paroxyzmov a porfýriou nebola jasná.
- 3) príčinná súvislosť označovaná ako **istá** – nenašiel sa žiaden iný spoľahlivo preukázateľný etiologický faktor; v prevažnej časti prípadov bola časová koincidencia vzniku paroxyzmov epilepsie a AIP do jedného roka, alebo vznik epilepsie až po diagnostikovaní AIP (v prvej a druhej skupine výskyt epileptických paroxyzmov obvykle predchádzal diagnostikovaniu AIP o viac ako jeden rok).

Prakticky všetky prípady AIP boli zachytené v akútnom ataku, ktorý sa manifestoval u takmer všetkých prí-

padov abdominálnou a vegetatívnou krízou (AK, VK), hypertenziou (HT), parézami končatín (P), psychoorganickým syndrómom (POS) a vo všetkých prípadoch sa vyskytli epileptické záchvaty (E). Dôkazom AIP bola porfyrinúria a zvýšená hladina kyseliny delta-aminolevulovej (ALA). Spúšťacím faktorom – *ataku AIP* – vo väčšine prípadov bola antiepileptická medikácia (AEM), narkóza a operácia (N, O), infekčné ochorenie (I), menštruácia alebo hladovanie (M, H). V niektorých prípadoch ostal spúšťací faktor neobjasnený (?).

Hodnotili sme aj časovú súvislosť vzniku AIP a evidencie vzniku epileptických záchvatov; výskyt paroxyzmov u nepravdepodobnej alebo možnej príčinnej súvislosti predchádzal diagnostikovaniu AIP (+), u skupiny istej príčinnej súvislosti bola časová zhoda vzniku epilepsie

a diagnostikovania AIP, respektíve epileptické záchvaty sa vyskytli neskôr – až po diagnostikovaní AIP.

Kvôli zjednodušeniu sme záchvaty rozdelili do dvoch skupín:

1. parciálne (fokálne záchvaty) s prípadnou sekundárnou generalizáciou
2. generalizované záchvaty: tonicko-klonické záchvaty (TKZ) a eventuálna prítomnosť iných typov – absencie (A) a myoklonické záchvaty (MKZ).

Výsledky

Analýza súboru ukázala, že výskyt prípadov epilepsie a porfýrie nie je významnejšie viazaný na mužské alebo ženské pohlavie. Diagnostická záchytnosť prípadov AIP,

Tabuľka 1. Súbor publikovaných prípadov

autor	pohlavie	vek (roky)	epilepsia			AIP				
			vek vzniku	typ	etiológia	vek pri vzniku	provo- kujúci faktor	akútny atak	príc. súvislosť	klinický obraz
Gretter a spol., 1963	Ž	33	33	A+PE	AIP	33	AEM	+	+	P+PO+E
Davidson a spol., 1963	M	52	19	A,TKZ	?	52	AEM (PB, PHT)	+	?	E, AK
Nielssen, Thorn a spol., 1965	Ž	32	32	TKZ	AIP	32	AEM (PHT)	+	+	AK, PO+E
	M	21	21	TKZ	AIP	21	AEM	+	+	AK, PO+E
Birchfield, Cowger a spol., 1965	Ž	7	3?	PE+G	PCP, chorea	7	AEM	+	-	kóma, AK+VK, E
Magnussen a spol., 1975	M	36	20	TKZ	?	36	AEM+OP (PHT+PB)	+	?	AK+P, E
Larson a spol., 1978	M	35	35	PE	trauma	35	AEM	+	-	E, AK
Biagini a spol., 1979	M	14	3	TKZ+A+MKZ	PCP	14	AEM (PB+PHT+VPA)	+	-	E, AK
Wirtschafter a spol., 1980	Ž	16	15	PE+G, status epil.	trauma	16	AEM	+	-	
Bonkowski a spol., 1980	M	38	38	TKZ	AIP	21	AEM (PHT+CBZ)	+	+	E, AK
Lei a spol., 1981	Ž	21	21	TKZ	AIP	21	AEM (CBZ)	+	+	AK+P+E
Herrick a spol., 1989	Ž	40	2	TKZ	PCP	40	AEM (VPA+CBZ)	+	-	E, AK
	M	50	6	TKZ	PCP	50	AEM (PHT+VPA+CPZ)	+	-	E, AK
Sadeh a spol., 1991	Ž	16	16	PE+G	AIP	16	AEM+inf. ochorenia	+	+	E, AK
Suzuki a spol., 1992	Ž	13	6	MKZ	heredit.	13	AEM	+	-	E, AK
Bylesjö a spol., 1996	M	9	1	PE+G	?	1	AEM (PHT+VPA)	+	?	E
	M	29	3	TKZ	PCP ?	27	AEM	?	?	E+
	Ž	60	58	PE+G	trauma	?	?	?	?	E+
	Ž	61	52	PE+G	?	79	AEM (PHT)	?	?	E
	Ž	50	41	PE+G	AIP	27	AEM+hládovanie	+	+	E, AK
	Ž	63	24	TKZ	AIP	24	AEM+operácia	+	+	E, AK, HT
	Ž	51	25	TKZ	AIP	22	AEM	+	+	E, AK
	Ž	48	24	TKZ	AIP	24	menštruácia	+	+	E, AK, HT
	Ž	50	49	TKZ	AIP	45	hlad., men., infekcia	+	+	AK, E
Buranová a spol., 2001	Ž	30	26	TKZ	AIP	21	men., infekcia	+	+	AK, HT, PO, P, E
	Ž	25	8	MKZ	heredit.	24	AEM+operácia	+	-	E, AK
	Ž	26	9	MKZ	heredit.	25	AEM+operácia	+	-	E, AK
Sykes a spol., 2001	M	28	9	MKZ	heredit.	27	AEM	+	-	E, AK
	M	3	1	TKZ	PCP	3	AEM (PB)	+	-	E, AK
Gaida, Hommerwith a spol., 2001	M	28	3	PE+G	PCP	28	AEM (OCBZ)	+	-	AK

Vysvetlivky: T – trauma, H – hereditárna etiológia, IE – iná etiológia, PE+G – parciálna epilepsia+generalizácia, TKZ – tonicko-klonický záchvat, MKZ – myoklonický záchvat, AEM – antiepileptická medikácia, N+O – narkóza a operácia, PCP – perinatálne cerebrálne poškodenie, M – menzes, ? – nejasná etiológia, +E – epil. záchvaty skôr ako AIP, -E – epil. záchvaty po diagnóze AIP, AK+VK – abdominálne a vegetatívne krízy, HT – hypertenzia, P – paréza, PO – psychoorganický syndróm, E – epileptický záchvat, PB – pentobarbital, PHT – fenytoín, VPA – valproát, CBZ – karbamazepín

t.j. důkaz AIP v důsledku klinických a biochemických projevů byla až u 25 případů (83,3 %) v období prvních troch dekád a u 27 případů (90 %) v období akutního ataku AIP, tedy AIP v kludovém, intervalárním období se nedokázala. Podobně i provokující faktor ataku AIP byla v 25 případech antiepileptická medikace (83,3 %). Toto procento svědčí pro fakt, že ostatní faktory jako operace, narkóza, infekce, hladování nebo menstruační bolesti jako hlavní příčina ataku AIP zriedkavejšie, a že vo veľkej väčšine prípadov epileptické záchvaty predchádzali alebo sa vyskytli v ataku AIP.

Za významný fakt možno považovať, že až u 15 prípadov (50 %) sa vyskytol prvý epileptický záchvat v prvých dvoch vekových dekádach u prípadov, kde príčinná súvislosť medzi epilepsiou a AIP bola nepravdepodobná alebo možná. U prípadov, kde kauzálna súvislosť bola označovaná ako istá, bolo až 11 prípadov z 12 vo veku viac ako 20 rokov.

Typ záchvatov mal tiež svoju charakteristickú skladbu: u istej kauzálnej súvislosti epilepsie a AIP dominovali generalizované tonicko-klonické záchvaty (75 %), u nepravdepodobnej a možnej súvislosti epilepsie s AIP bolo generalizovaných tonicko-klonických záchvatov menej (7 z 18 prípadov). Myoklonické záchvaty boli prítomné len u 4 prípadov, kedy epilepsia predchádzala AIP a príčina záchvatov bola hereditárne podmienená alebo nejasná (tabuľka 2).

Diskusia

Problém epilepsie a AIP sa odvíja v podstate od dvoch hlavných bodov:

- 1) komorbidita (asociácie) dvoch paroxysmálnych ochorení odlišnej etiológie
- 2) výskyt epileptických paroxysmov ako symptómu základného ochorenia AIP.

Podstata tohoto problému pravdepodobne spočíva v tom, že epileptický syndróm je etiologicky rôznorodá neurologická porucha, manifestujúca sa v paroxysmoch rôznym spôsobom v zmysle prechodnej klinickej senzomotorickej symptomatológie i s prípadnou poruchou vedomia. Vyskytuje sa pomerne často, väčšina štatistík udáva výskyt okolo 1 % populácie.

AIP je na rozdiel od tohto syndrómu v podstate zriedkavým ochorením: veľké štatistiky udávajú v celosvetovom priemere výskyt AIP približne 0,8–1 prípad na 100 000 obyvateľov (24), niektorí autori však prinášajú aj údaje o vyššej frekvencii výskytu – 5–10 prípadov na 100 000 obyvateľov (23). V pomerne rozsiahlych a dôkladne vedených súboroch švédskeho a finskeho referenčného centra pre porfýriu vychádza výskyt AIP na 4,0–4,3 prípadov na 100 000 obyvateľov (6, 14). Tieto údaje ukazujú, že v niektorých oblastiach je výskyt AIP v populácii vyšší.

Epileptické prejavy sa považujú za jeden zo známych symptómov poškodenia NS u tejto poruchy. V minulosti sa udávalo, že až u 10–20 % prípadov AIP sú súčasťou klinického obrazu epileptické záchvaty (10, 27), v poslednej dobe McKusick (2001) udáva 5–10 % výskyt epileptických záchvatov AIP. V údajoch z finskeho referenčného centra pre porfýriu (14) zo súboru 158 prípadov udávajú výskyt neuropsychiatrickej symptomatológie u 30 pacientov bez toho, aby sa výslovne zmieňovali o výskyte epilepsie. Bylesjö

Tabuľka 2. Príčinná súvislosť epilepsie a AIP (n=30)

			nepravdepodobná (n = 12)	možná (n=6)	istá (n=12)
pohlavie	muži		7	5	2
	ženy		5	1	10
epilepsia	vek vzniku (r.)	muži	3–35	1–58	21–38
		ženy	2–15	52	16–49
	etiológia		T 2 PCP 6 H+IE 4	T 1 PCP 1 IE 4	AIP 12
	typ záchvatov		PE+G 4 TKZ(+) 4 (+1) MKZ 4	PE+G 3 TKZ (+) 3 (+1)	PE+G 3 TKZ 9
AIP	vek stanovenia diagnózy	muži	3–50	1–52	21–38
		ženy	7–40	79	79
	akútny atak		12	3 (+3?)	12
	provokujúci faktor		AEM 12	AEM 5 N+O 1 IO 1 ? 1	AEM 8 N+O 1 M 3 ? 1
	časová súvislosť Epi– AIP	0–1r.	2	1 (+E)	8
		1–5 r.	2 (+E)	1 (+E)	3 (–E)
		> 5 r.	8 (+E)	1 (+E)	1 (–E)
	klinický obraz		AK+VK 11 HT 0 P 0 PO 1 E 12	AK+VK 2 bez symptomatológie 4 E 6	AK+VK 12 HT 1 P 3 PO 3 E 12

a spol. (1996) zo švédskeho referenčného centra pre porfýriu udávajú výskyt epilepsie u 10 prípadov z 294 pacientov (3,6 %), pričom u 4 z týchto pacientov popierajú kauzálnu súvislosť epileptických záchvatov a AIP (6).

V určitej zhode s týmto pozorovaním je i štúdia Mustajokiho a Nordmanna (1993) pacientov s atakmi AIP, kde zo súboru 51 prípadov v akútnom ataku sa epileptický záchvat vyskytol iba u jedného pacienta (21). Na druhej strane Stein a Tschudy (1970) sledovali vo svojej štúdii EEG záznamy u 24 symptomatických a 22 asymptomatických pacientov s AIP. V skupine symptomatických pacientov pozorovali až 14 difúzných a 3 fokálne abnormálne EEG nálezy. U asymptomatických pacientov bol EEG nálež difúzne abnormálny len v jednom prípade (27). Tieto pozorovania vzbudzujú oprávnené podozrenie, že klinická symptomatológia AIP je jednoznačne sprevádzaná prejavmi poruchy funkcie nervového systému a tým sa vlastne potvrdzuje i možnosť kauzálnej súvislosti vzniku epileptického záchvatu ako dôsledku metabolickej poruchy.

Osobitne chceme komentovať spúšťačiaci efekt sprostredkovaný antiepileptickou medikáciou. Z nášho súboru sa v tomto smere javí ako najnebezpečnejší fenytoín (PHT), menej valproát (VPT) a karbamazepín (CBZ). Niektorí autori udávajú relatívnu bezpečnosť podávania klonazepamu (26) a magnézium sulfátu. Experimentálna štúdia vplyvu nových antiepileptík v pokuse „in vitro“ na hepatocytoch pacientov s AIP ukázala, že iba gabapentín má minimálne hepatotoxické účinky (11).

Najčastejším symptómom u AIP sú abdominálne a vegetatívne krízy, ktoré podobne ako autonómne neuropatie u iných metabolických ochorení sú diagnostikovateľné i v interparoxysmálnom období (15, 16, 17). Podľa náleзов Steina a Tschudyho (1970) je frekvencia abnormálnych EEG náleзов v tomto období malá a pravdepodobne narastá v období akútnej metabolickej dekompenzácie. Pravdepodobne je to dôkaz, ktorý potvrdzuje i výskyt od ataku AIP kauzálne závislých epileptických záchvatov (27).

Literatúra

1. Aggarwal A, Quint DJ, Lynch JP. MR imaging of porphyric encephalopathy. *AJR* 1994; 162: 1218-1220.
2. Biagini R, Tignani R, Fifi AR, Nappini L. Acute intermittent porphyria and epilepsy. *Arch Dis Child* 1979; 54: 644-645.
3. Birchfield RI, Cowger ML. Acute intermittent porphyria with seizures. *Am J Dis Child* 1966; 112: 561-565.
4. Bonkowsky HL, Sinclair PR, Emery S, Sinclair JF. Seizure management in acute hepatic porphyria: risk of valproate and clonazepam. *Neurology* 1980; 30: 558-592.
5. Buranová D, Varsík P, Baláž M, Božek P. Akútna intermitentná porfýria a prejavy poškodenia nervového systému. *Neurologie pro praxi* 2001; 3 (2): 147-152.
6. Bylesjö I, Forsgren L, Lithner F, Boman K. Epidemiology and Clinical Characteristics of Seizures in Patients with Acute Intermittent Porphyria. *Epilepsia*, 1996, 37 (3): 230-235.
7. Davidson R. Acute porphyria and epilepsy: safety of clonazepam. *Epilepsia* 1991; 33: 108-111.
8. Gaida-Hommernick B, Rieck K, Runge U. Oxcarbazepine in focal epilepsy and hepatic porphyria: a case report. *Epilepsia* 2001; 42 (6): 793-795.
9. Gatterer T, Danner P, Nibelink D, Green D, Sahs AL. The effect of diphenylhydantoin (Dilantin) on acute intermittent porphyria. *Trans Am Neurol Assoc* 1963; 88: 176-178.
10. Goldberg A. Acute intermittent porphyria. *Quart J Med* 1959; 28: 183-189.
11. Hahn M, Gildemeister OS, Krauss GL, Pepe JA, Lambrecht RW, Donohue S, Bonkowsky HL. Effects of new anticonvulsant medication on porphyrin synthesis

Tieto konštatovania vlastne len potvrdzujú tú skutočnosť, že dôsledne dodržiavaný diagnostický algoritmus etiologickej diagnostiky epileptických syndrómov vedie ku zníženiu výskytu tzv. idiopatickej alebo etiologickej neobjasnenej epilepsie a v podstate len potvrdzuje teóriu, že vlastne príčinou vzniku epilepsie môžu byť mikroskopické lézie v kortiko-subkortikálnych štruktúrach (31) a súčasne otvára často diskutovaný problém epileptogenézy v patoplastickom teréne prostredníctvom spúšťačieho faktoru. Túto myšlienku podporuje i fakt, že až v 60 % prípadov tohto súboru výskyt epilepsie predchádzal diagnostikovanie a objavenie sa AIP a výskyt parciálnych (fokálnych) záchvatov samostatne alebo spolu s inými typmi bol až 40 % prípadov AIP.

Suarez a spol. (1997) u 37 autopsií z rôznych literárnych prameňov opisali difúzne neuronálne zmeny v kortexe, kmeni i hypotalame a dokonca cytolýzu Betzových buniek, ischemické a demyelinizačné ložiská v CNS (28). Aggarwal a spol. (1994) opisali v MRI štúdii reverzibilnosť zmien pri AIP označovaných ako ischemická vaskulopatia, ktoré v interparoxysmálnom období medzi atakmi nemusia byť prítomné (1).

Záverom teda možno zhrnúť naše pozorovanie nasledovne:

1. výskyt epileptických paroxysmov ako symptómu AIP je v skutočnosti nižší ako sa v minulosti udávalo, a že i u veľkých súborov prípadov zvyčajne nepresahuje hranicu 5 % prípadov AIP
2. dlhodobé predchádzanie objavenia sa epileptických záchvatov pred diagnostikovaním AIP a výskyt parciálnych (fokálnych) záchvatov v asymptomatickom období genetických nositeľov AIP znižuje percento kauzálnej súvislosti prípadov epilepsie a porfýrie
3. laboratórne monitorovanie hepatálnych funkcií u každého epileptika má svoj význam a opodstatnenie.

in cultured liver cells: Potential implications for patients with acute porphyria. *Neurology* 1997; 49: 97-105.

12. Herrick AL, McColl KEL, Moore MR, Brodie MJ, Adamson AR, Goldberg A. Acute intermittent porphyria in two patients with anticonvulsant therapy and with normal erythrocyte porphobilinogen deaminase activity. *Br J Clin Pharmacol* 1989; 27: 491-497.
13. Kaplan PW, Lewis DV. Juvenile acute intermittent porphyria with hypercholesterolemia and epilepsy: a case report and review of the literature. *J Child Neurol* 1986; 1: 38-45.
14. Kaupinnen R, Mustajoki P. Prognosis of acute intermittent porphyria: occurrence of acute attacks, precipitating factors and associated diseases. *Medicine* 1992; 71: 1-13
15. Kučera P. Elektrodiagnostické sledovania nervu a svalu. In: Varsík P, Černáček J (Eds.). *Neurologia I*, Lufema, Bratislava 1997: 341-365.
16. Kučera P, Krahulec B, Štrbová L. Skin sympathetic response in subclinical diabetic neuropathy diagnosis. In: Program and abstracts, Fifth Diabetic Neuropathy Satellite San Jose (s.n.), 2000; 64 s.
17. Kurča E, Kučera P, Štolc S, Štefek M, Solníková R, Gajdošík A. Medial plantar nerve conduction study in diabetic neuropathy diagnosis. Book of abstracts of Neurodiab XI, Aberdeen, Sept 7-9, 2001.
18. Lai C-W. Carbamazepine in seizure management in acute intermittent porphyria. *Neurology* 1981; 31: 232.
19. Larson AW, Wasserstrom WR, Felsher BF, Shih JC. Posttraumatic epilepsy and acute intermittent porphyria: effects of phenytoin, carbamazepine and clonazepam. *Neurology*, 1978; 28: 824-828.

20. Magnussen CR, Doherty JM, Hess RA, Tschudy DP. Grand mal seizures and acute intermittent porphyria. *Neurology* 1975; 25: 1121–1125.
21. Mustajoki P, Nordman Y. Early administration of heme arginate for acute intermittent porphyria attacks. *Arch Int Med* 1993; 153: 2004–2008.
22. Nielsen B, Thorn NA. Transient excess urinary excretion of antidiuretic material in acute intermittent porphyria. With hyponatremia and hypomagnesemia. *Am J Med* 1965; 38: 345–358.
23. Pulman R. Porfýrie, In: Ďuriš I, Hulin I, Bernadič M (Eds.). *Principy internej medicíny*, Bratislava, SAP 2001; 2951 s.
24. Rowland LP (Edit.). *Meritt's neurology*. 10th Ed. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia USA, 2001, 1002.
25. Sadeh M, Blatt I, Martonovits I, Karmi A, Goldhammer V. Treatment of porphyric convulsions with magnesium sulfate. *Epilepsia*, 1991, 32: 712–715.
26. Suzuki A, Aso K, Ariyoshi C, Ishimaru M. Acute intermittent porphyria and epilepsy: safety of klonazepam. *Epilepsia* 1991; 33: 108–111.
27. Stein JA, Tschudy DP. Acute intermittent porphyria. A clinical and biochemical study of 46 patients. *Medicine* 1970; 49: 1–16.
28. Suarez JJ, Cohen ML, Larkin J, Kernich CA, Hricik DE, Daroff RB: Acute intermittent porphyria: clinicopathologic correlation. Report of case and review of the literature. *Neurology* 1997; 48: 1678–1683.
29. Sykes RM. Acute intermittent porphyria, seizures and antiepileptic drugs: a report on 3-years old Nigerian boy. *Seizure*, 2001; 10 (1): 64–66.
30. Wirtschafter JD, Turner FW, Dow RS. Convulsive seizures as the presenting manifestation of intermittent porphyria. *Neurology*, 1960, 10: 787–792.
31. Wyllie E (Ed.) *The treatment of Epilepsy. Principle and practice*. Lea & Febiger, Philadelphia, London, 1996; 1238.