

Magnetic resonance imaging pattern recognition in hypomyelinating disorders

Wzorzec diagnostyczny dla chorób istoty białej przebiegających z hipomielinizacją w badaniu metodą rezonansu magnetycznego

M.E. Steenweg, A. Vanderver, S. Blaser, A. Bizzi, T.J. de Koning, G.M. Mancini, W.N. van Wieringen, F. Barkhof, N.I. Wolf, M.S. van der Knaap

Brain 2010; 133: 2971-2982

W ostatnim dwudziestolecu wyodrębniono większą liczbę chorób uwarunkowanych genetycznie z leukodystrofią hipomielinizacyjną. Autorzy podjęli próbę określenia, czy na podstawie obrazowania metodą rezonansu magnetycznego można rozróżnić charakterystyczny typ zmian, pozwalający ułatwić proces diagnostyczny. Zbadano retrospektywnie 112 pacjentów z ustalonym rozpoznaniem, jak choroba Pelizaeusa-Merzbachera, zespół leukodystrofii z hipomielinizacją i zaćmą wrodzoną, zespół leukodystrofii z hipomielinizacją, hipodoncją oraz hipogonadyzmem hipogonadotropowym, choroba Pelizaeus-Merzbacher-like, choroba Salla, fukozydoza oraz postaci nie mówiące gangliozydoz GM1 i GM2.

Do przeprowadzenia badania nie ujawniono diagnozy. Obrazy MRI oceniano na podstawie standardowej skali zmian i podzielono na grupy. Wyodrębniono dziesięć podgrup pacjentów. Jako najbardziej różnicujące objawy ustalono: zanik mózdzku, homogenność sygnału z istoty białej w czasie T2, nieprawidłowe sygnały ze zwojów podstawy, nieprawidłowości sygnału w moście oraz obecność dodatkowych nieprawidłowości w obrębie istoty białej. Zmiany w ośmiu z tych podgrup odpowiadały określonym jednostkom chorobowym (chorobie Pelizaeusa-Merzbachera, leukodystrofii z hipomielinizacją i zaćmą wrodzoną, leukodystrofii z hipomielinizacją, hipodoncją i hipogonadyzmem hipogonadotropowym, chorobie Pelizaeus-Merzbacher-like, gangliozydozom GM1 i GM2, fukozydozie). Tylko dwie z wymienionych podgrup zawierały różne choroby. Choroba Pelizaeusa-Merzbachera uwzględniona była w dwóch podgrupach, a choroba Salla nie znalazła się w żadnej z nich.

Na podstawie tej pracy autorzy uważają, że pacjentów ze zmianami o charakterze hipomielinizacyjnym o znanej przyczynie można wyodrębnić na podstawie charakterystycznego zespołu zmian w badaniu MRI. Dotyczy to większości przypadków choroby Pelizaeusa-Merzbachera, leukodystrofii z hipomielinizacją i zaćmą wrodzoną, zespołu leukodystrofii z hipomielinizacją, hipodoncją oraz hipogonadyzmem hipogonadotropowym, choroby Pelizaeus-Merzbacher-like, fukozydozy oraz postaci nie mówiących gangliozydoz GM1 i GM2, w których określony typ zmian stanowi klucz do diagnozy.

Opracowała: Hanna Mierzevska

Epilepsy secondary to tuberous sclerosis: lessons learned and current challenges

Padaczka w przebiegu stwardnienia guzowatego: co wiemy a co pozostaje wyzwaniem

R. Moavero, C. Cerminara, P. Curatolo

Childs Nerv Syst 2010; 26: 1495-1504

Stwardnienie guzowate (*tuberous sclerosis* TS, *tuberous sclerosis complex*, TSC) jest wielonarządową przewlekłą i postępującą chorobą uwarunkowaną genetycznie. Charakteryzuje ją zróżnicowany obraz kliniczny, a do jej głównych objawów należą: padaczka, niepełnosprawność umysłowa, zmiany skórne oraz zmiany rozrostowe zarówno w układzie nerwowym, jak i narządach wewnętrznych. Choroba spowodowana jest mutacją w genach supresorowych nowotworów – *TSC1* (9q34) i *TSC2* (16p13) których produktami białkowymi są hamartyna i tuberyna. Oba białka funkcjonują w komórce jako kompleks Rheb-GTPazy zaangażowany w regulację podziałów komórkowych, hamujący szlak sygnalizacyjny mTOR (ang. *mammalian target of rapamycin*). Mutacje w którymkolwiek z genów *TSC1* lub *TSC2* powodują, że kompleks ten jest nieaktywny. Podziały komórek są zaburzone, co sprzyja powstawaniu guzów nowotworowych. Ponadto w wyniku nieprawidłowej ekspresji genu TSC w mózgu dochodzi do zaburzenia różnicowania neuronów, ich migracji oraz proliferacji.

Padaczka jest najczęstszą neurologiczną manifestacją stwardnienia guzowatego. U większości chorych z TSC (70%) pierwsze napady pojawiają się najczęściej w okresie wczesnego dzieciństwa. Początkowo mają charakter napadów zgięciowych, jednak nierzadko występują także napady ogniskowe. Padaczka jest często oporna na leczenie. Opóźnienie skutecznego leczenia, a także niepełna kontrola napadów prowadzi do zmian w OUN, których konsekwencją jest zaburzenie rozwoju dziecka pod postacią opóźnienia rozwoju psychoruchowego, niepełnosprawności intelektualnej, zaburzeń ze spektrum autyzmu, nadpobudliwości psychoruchowej, a niekiedy zaburzeń psychicznych.

Postępowaniem pierwszego rzutu w padaczce spowodowanej stwardnieniem guzowatym jest leczenie farmakologiczne wigabatryną. Jednak u osób z padaczką lekooporną stosowane są także inne metody terapeutyczne, takie jak dieta ketogenna, zabiegi neurochirurgiczne oraz stymulacja nerwu błędnego.

Omawiany artykuł ma charakter pracy pogładowej. Autorzy analizowali publikacje anglojęzyczne, jakie ukazały się w bazie Pub Med do roku 2009, ze szczególnym uwzględnieniem metod leczenia w TSC zarówno farmakologicznego, jak i chirurgicznego. Autorzy podkreślają, że obecnie dzięki badaniom prenatalnym (USG, ECHO, MRI) rozpoznanie TSC ustalane jest coraz częściej przed ujawnieniem się napadów padaczkowych. Wysokie ryzyko wystąpienia napadów subklinicznych w okresie wczesnoniemowlęcym uzasadnia wczesne monitorowanie tych

dzieci przy pomocy badań elektroencefalograficznych. Autorzy zwracają uwagę, że wigabatryna pozostaje nadal lekiem pierwszego rzutu w leczeniu napadów zgięciowych, a jej skuteczność ujawnia się już przy dawkach nieprzekraczających 50 mg/kg masy ciała/dobę. Podkreślają jej korzystny wpływ na ograniczenie rozprzestrzeniania się pobudzeń komórkowych w obrębie powstających dysplazji korowych. W przypadku nawrotu napadów konieczna staje się politerapia z zastosowaniem leków o różnorodnym mechanizmie działania przeciwdrgawkowego (topiramata, kwas walproinowy, levetiracetam, lamotrygina). Z przeglądu piśmiennictwa wynika, że chorzy, u których pomimo zastosowania dwóch lub trzech leków p/padaczkowych nie uzyskano ustąpienia napadów, powinni być jak najszybciej kwalifikowani do leczenia neurochirurgicznego. Szczegółowa diagnostyka przedoperacyjna uwzględniać powinna takie badania, jak video-EEG, AMP-PET, EEG-fMRI, MEG/MSI, ictal SPECT. Umożliwiają one korelowanie rejestrowanych zmian z ich korową lokalizacją oraz klinicznym obrazem napadów padaczkowych. Autorzy porównują wyniki leczenia chirurgicznego 266 chorych z TSC, podkreślając istotny wpływ postępu technicznego na dokładną lokalizację ogniska padaczkowego. W grupie 156 chorych operowanych w latach 2005–2008 tuberektomia okazała się skuteczną metodą leczenia u 63% pacjentów (I stopień wg klasyfikacji Engela – całkowita remisja napadów) w porównaniu do grupy 110 chorych operowanych w latach 1966–2003, gdzie skuteczność leczenia wyniosła 52%.

W przypadku chorych z padaczką lekooporną którzy nie zostali zakwalifikowani do leczenia chirurgicznego, należy według autorów rozważyć wszczepienie stymulatora nerwu błędnego (*Vagus nerve stimulation*, VNS). Jakkolwiek dotychczas ukazało się niewiele publikacji oceniających skuteczność tego leczenia u pacjentów z TSC, a wszystkie te badania ujmowały niewielkie grupy autorzy artykułu podkreślają, że ta metoda okazała się skuteczna w ograniczaniu częstości napadów u ponad 50% chorych. Kolejną omawianą metodą leczenia padaczki lekoopornej jest dieta ketogeniczna. Nabiera ona szczególnego znaczenia wśród chorych z TSC z napadami polimorficznymi, dla których politerapia okazała się nieskuteczna, a leczenie chirurgiczne jest obciążone znacznym ryzykiem powikłań. Dodatkową przesłanką stosowania diety ketogenicznej jest odkrycie, że niskie stężenie węglowodanów w OUN może pełnić podobną rolę, jak rapamycyna w hamowaniu szlaku przekazywania sygnałów z udziałem kinazy mTOR.

Opracował: Tomasz Mazurczak

Electronic media use and sleep in school-aged children and adolescents: A review

Elektroniczne media a sen u dzieci i młodzieży w wieku szkolnym: przegląd

N. Cain, M. Gradisar

Sleep Med 2010; 11: 735-742

Ostatnie dziesięciolecie obfitowały w badania dotyczące wzorców i przyzwyczajęń związanych ze snem u dzieci i młodzieży. W tych grupach wiekowych sen jest szczególnie ważny ze względu na wpływ na procesy nauki i zapamiętywania, a także na stan emocjonalny i zachowanie. Powszechnie wiadomo, że istnieje odwrotna zależność pomiędzy długością snu, a wiekiem. Stwierdzono, że średnia długość snu wraz z wiekiem dzieci maleje z 11 godzin u dzieci 6-letnich do 9,6 godzin u 11-latków i 8,1 godzin u 16-latków. Co ciekawe, ten zniżkowy trend dotyczy także całkowitej długości snu śledzonej na przestrzeni czasu; młodzi ludzie obecnie śpią krócej, niż ich rówieśnicy w poprzednich pokoleniach. Otwarta pozostaje kwestia, dlaczego dzieci i młodzież śpią krócej? Pod koniec lat 70. ubiegłego wieku uważano, że związane z wiekiem skrócenie czasu snu wynikało z biologicznie uwarunkowanego zmniejszonego zapotrzebowania na sen. Okazało się jednak, że długość snu osiąganego przez młodzież, której zapewniono możliwość 10-godzinowego snu każdego dnia nie różniła się znacząco w zależności od wieku i stadium dojrzewania. Wynika z tego, że na długość snu młodzieży znaczący wpływ mają czynniki środowiskowe (takie jak mniejszy nadzór rodziców) i psychosocjalne (użycie mediów elektronicznych). Celem obecnej pracy jest (1) opisanie rozwoju technologicznego i jego wpływu na sen u dzieci i młodzieży, (2) przegląd dotychczasowych prac badawczych dotyczących tego problemu, (3) sformułowanie zaleceń dotyczących przyszłych prac badawczych, jak i praktyki klinicznej.

Przegląd piśmiennictwa i kryteria włączenia

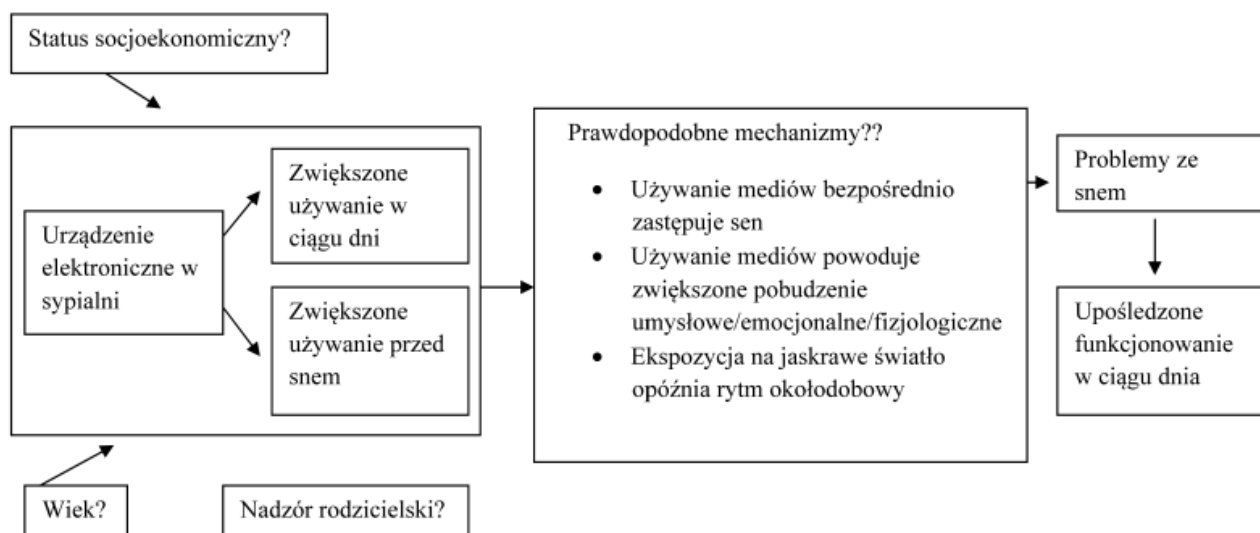
Poszukiwania artykułów naukowych do obecnego przeglądu prowadzono w bazach danych PsycInfo i PubMed używając różnych haseł (np. „media i sen”, komputer i sen”). Analizie poddano także piśmiennictwo wybranych artykułów. Zakwalifikowano tylko artykuły dostępne w języku angielskim, opisujące oryginalne projekty badawcze poświęcone jednocześnie aspektowi korzystania lub posiadania mediów elektronicznych oraz snu, których uczestnicy mieścili się w przybliżeniu w grupie wiekowej 5–17 lat. Kierując się powyższymi kryteriami zidentyfikowano 36 artykułów, z których 20 odnosiło się do oglądania telewizji, 15 do używania komputerów, gier elektronicznych i/lub internetu, 7 do używania telefonów komórkowych, a 2 do słuchania muzyki (niektóre z nich badały wpływ więcej niż jednego rodzaju mediów).

Dostęp do mediów w sypialni a sen

Wyniki sondażu przeprowadzonego w roku 2006 przez Narodową Fundację Snu wykazały, że prawie cała młodzież (97%) w Ameryce ma co najmniej jedno urządzenie

elektroniczne w sypialni (takie jak odtwarzacz muzyki, telewizor, konsola do gier, telefon stacjonarny lub komórkowy, komputer, dostęp do Internetu). Im starsze dziecko, tym więcej urządzeń. Chłopcy częściej niż dziewczynki posiadają w sypialni odbiornik telewizyjny lub konsolę do gier komputerowych.

Stwierdzono, że młodzież mająca w sypialni cztery lub więcej urządzeń śpi znacząco krócej w ciągu tygodnia i podczas weekendu niż rówieśnicy mający trzy lub mniej urządzeń w sypialni. Dzieci te łatwiej zasypiały podczas zajęć w szkole lub odrabiania lekcji nawet do kilku razy w tygodniu, czuły się senne i zmęczone w ciągu dnia i częściej uważały, że mają problem ze snem. Dzieci te piły w ciągu dnia więcej napojów zawierających kofeinę i częściej były typami „nocnych marków” (preferowały późne kładzenie się spać i późne wstawanie). Biorąc pod uwagę fakt, że odsetek dzieci oglądających telewizję oraz grających w gry wideo przed snem jest znacząco wyższy wśród dzieci posiadaczy odbiorników telewizyjnych lub konsoli do gier w sypialni, wydaje się prawdopodobne, że obecność urządzeń elektronicznych w sypialni ma pośredni wpływ na sen (ryc. 1).



Ryc. 1. Graficzne przedstawienie możliwego wpływu mediów elektronicznych na sen

Obecność urządzeń elektronicznych w sypialni jest również związana z zaburzeniami snu. Stwierdzono, że obecność telewizora w sypialni pociąga za sobą późniejszą porę położenia się do łóżka ze skróceniem czasu w nim spędzonego, skrócenie całkowitego czasu snu, zwiększony opór przed pójściem spać i generalnie bardziej zaburzony sen. Obecność komputera lub konsoli do gier w sypialni zaś jest związana z późniejszą porą położenia się do łóżka ze skróceniem czasu w nim spędzonego, skróceniem całkowitego czasu snu, zwiększonym oporem przed pójściem spać, opóźnionym początkiem snu, niespokojnym snem, występowaniem parasomni i zaburzeń oddychania podczas snu. Telefony komórkowe dodatkowo budzą posiadacza, sygnalizując połączenie lub nową wiadomość tekstową. Wynika z tego, że w celu zapewnienia zdrowego snu u dzieci i młodzieży urządzenia elektroniczne powinno się trzymać poza sypialnią.

Oglądanie telewizji a sen

Programy telewizyjne zaczęto nadawać w późnych latach 30. w Wielkiej Brytanii i na początku lat 40-tych w Ameryce. Po II wojnie światowej dynamiczny rozwój telewizji nastąpił w latach 50. i 60. w związku z obniżeniem cen odbiorników telewizyjnych. Od lat 80. na oglądalność telewizji wpływ miało pojawienie się nagrywarek wideo i późniejszy rozwój telewizji kablowej w latach 90. z poprawą jakości obrazu wynikającą z zastosowania technologii cyfrowej.

Istnieje wiele doniesień dokumentujących związek przedłużonego oglądania telewizji w ciągu dnia z pogorszeniem jakości snu. Stwierdzono również, że bierne oglądanie telewizji ma negatywny na niego wpływ, skracając całkowity czas snu i powodując trudności w zainicjowaniu i podtrzymaniu snu. Nie zawsze jednak związek ten jest zauważany przez rodziców. Oglądanie telewizji przed snem znacząco skracca całkowity czas snu w ciągu tygodnia i podczas weekendów i prowadzi do jego zaburzeń (zaburzeń przejścia sen-czuwanie, nadmiernej senności). Obecnie wydaje się, że oglądanie telewizji prowadzi do skrócenia całkowitego czasu snu, wydłużenia latencji

zasypiania i późniejszej godziny położenia się do łóżka. Większość prac badających wpływ oglądania telewizji na sen nie ma jednak charakteru empirycznego, polega jedynie na badaniu korelacji. Jeśli chodzi o konsekwencje manifestujące się w ciągu dnia, to większość prac donosi o zwiększonej senności i zmęczeniu w ciągu dnia; dotyczyło to także dzieci, które oglądają telewizję przed snem, aby szybciej zasnąć. Podsumowując, wydaje się, że oglądanie telewizji przez dzieci i młodzież, zwłaszcza wieczorem, powinno zostać ograniczone. Sugerowany dopuszczalny czas to 2 godziny dziennie dla dzieci w wieku szkolnym. W celu zapewnienia właściwej higieny snu w sypialni nie powinien znajdować się telewizor.

Używanie komputera lub gry elektronicznej a sen

Komputery i gry elektroniczne stały się powszechnie dostępne na początku lat 70.; ich popularność wzrosła pod koniec lat 80. i 90. wraz z szybkim rozwojem technologii i walką o dominację na rynku kilku głównych firm produkujących gry wideo. W latach 2000 wraz z rosnącym dostępem

pem do Internetu znaczenia nabrały gry internetowe.

Częste używanie komputera lub gier elektronicznych, zarówno w ciągu dnia, jak i przed snem, oraz korzystanie z internetu jest związane z późniejszym kładzeniem się do łóżka podczas weekendów, dłuższą latencją zasypiania, późniejszą godziną wstawania podczas weekendów i wcześniejszą w ciągu tygodnia, skróceniem całkowitego czasu snu i czasu spędzanego w łóżku oraz wyższym poziomem zmęczenia oraz wyższym poziomem subiektywnie odczuwanej bezsenności.

Wydaje się, że należy ograniczyć zarówno korzystanie z komputera, jak i z gier komputerowych, w ciągu dnia i przed snem. Podobnie jak w przypadku oglądania telewizji zalecany limit wynosi dwie godziny dziennie. Wyniki ostatnich badań eksperymentalnych sugerują jednak, że gry komputerowe niezawierające elementów przemocy przed snem mogą mieć tu pozytywny wpływ. Przedłużone korzystanie z Internetu niezależnie od pory dnia ma negatywny wpływ na sen, nie wysunięto jednak żadnych zaleceń odnośnie do częstości ani długości korzystania z tego medium.

Używanie telefonów komórkowych a sen

Od czasu pierwszych testów pod koniec lat 70. nastąpił gwałtowny rozwój technologii związanej z telefonami komórkowymi. Są one obecnie używane nie tylko do nawiązywania połączeń telefonicznych, ale także do przesyłania wiadomości tekstowych (od początku lat 90.), łączenia się z Internetem (od początku lat 2000.), używania gier, słuchania muzyki oraz przechowywania informacji osobistych (np. kalendarz). Ze względu na szybki rozwój technologii w tej dziedzinie badania poświęcone wpływowi telefonów komórkowych na sen mogły nie uwzględniać wszystkich aspektów ich zastosowania. Używanie telefonu komórkowego może być związane ze skróceniem czasu snu, późniejszym wstawaniem z łóżka podczas weekendów i częstszymi drzemkami w ciągu dnia. Badania wykazały, że 34% młodzieży w Ameryce wysyła wiadomości tekstowe, a 44% rozmawia przez telefon komórkowy po godz. 21. Co więcej, 1/3 badanych była budzona przez przychodzącą wiadomość tekstową co najmniej raz miesiącu, przy czym częstość zjawiska wzrastała wraz z wiekiem badanych. Wykazano związek korzystania z telefonu komórkowego po zgaszeniu światła z nasilonym zmęczeniem w momencie badania i po roku, co dotyczy zwłaszcza młodzieży korzystającej z telefonów komórkowych pomiędzy północą a 3 nad ranem.

Wpływ korzystania z telefonu komórkowego w ciągu dnia na sen i funkcjonowanie w ciągu dnia nie jest jasny. Biorąc pod uwagę szeroki zakres zastosowań telefonu komórkowego i możliwość ciągłego posiadania go przy sobie staje się on najczęściej używanym medium i powinien być głównym przedmiotem przyszłych badań.

Muzyka a sen

Wpływ słuchania muzyki na sen dzieci i młodzieży rzadko był przedmiotem badań, co zaskakuje, biorąc pod uwagę podobną dynamikę rozwoju telewizji i przekazu muzyki. Radiowe transmisje FM rozpoczęto w latach 60., w latach 80. dostępne stały się kasety i płyty kompaktowe, a w latach 90. przenośne odtwarzacze MP3.

Niedawne badania wykazały, że 42% młodzieży w Ameryce słucha muzyki z MP3 po godz. 21, a Narodowa Fundacja Snu stwierdziła, że 90% młodzieży posiada odtwarzacz muzyki w swojej sypialni. Wykazano, że słuchanie muzyki przed snem prowadziło do późniejszego kładzenia się do łóżka w ciągu tygodnia, zmniejszenia ilości snu w ciągu tygodnia i zwiększonego zmęczenia.

Biorąc pod uwagę rozpowszechnienie słuchania muzyki przed snem konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań w celu ustalenia wpływu słuchania różnych gatunków muzyki na sen.

Ograniczenia badania

Analizowane badania posiadają szereg ograniczeń. Jedynie trzy z nich miały charakter eksperymentalny, reszta polegała na badaniu korelacji, co utrudnia ustalenie związku przyczynowo-skutkowego. Możliwe, że dzieci i młodzież korzystające z mediów elektronicznych wieczorem robią to z powodu mniejszego zapotrzebowania na sen w porównaniu z rówieśnikami lub wzorca opóźnienia snu. Innym czynnikiem może być model rodzicielski lub zaburzenia zachowania u dziecka. Stwierdzono, że zaburzenia snu są częste w grupie dzieci z zaburzeniami zachowania, a dzieci z zaburzeniami emocjonalnymi i zachowania spędzają więcej czasu na oglądaniu telewizji.

W grupie 36 analizowanych prac 21 korzystało z danych pochodzących od dzieci, 10 z danych od rodziców, 5 z danych zarówno od rodziców, jak i dzieci, a 2 z obiektywnych danych uzyskanych metodą polisomnografii (w połączeniu z dzienniczkami prowadzonymi przez badanych). Dane zbierane od rodziców i dzieci uzyskiwano metodą ogólnych pytań (17 prac), pytań o oszacowanie określonych parametrów snu (13) lub podania parametrów snu dla określonych nocy (dzienniczek snu- 6 prac). Widać z tego, że metodyka prac jest niespójna. Co więcej, w przypadku starszych dzieci i młodzieży dane uzyskane od rodziców nie są dobrym źródłem informacji co do przyzwyczajęń związanych ze snem. W przyszłości sen należałoby oceniać na podstawie podanych bezpośrednio przez badanego parametrów snu lub korzystając z dzienniczek snu. Badania powinny także uwzględniać funkcjonowanie w ciągu dnia. Ponadto nie wiadomo, czy różnice istotne statystycznie wykazane w badaniach mają rzeczywiste znaczenie kliniczne.

W pracach uwzględniano dzieci w różnych grupach wiekowych. Biorąc pod uwagę wzorce i przyzwyczajenia związane ze snem u dzieci w różnym wieku, a zwłaszcza zmiany zachodzące w okresie dojrzewania, wskazane wydaje się zawężenie wieku w badanych grupach.

Badania zebrane w pracy pochodzą z różnych krajów i kultur. Możliwe, że istnieją kulturowe różnice we wpływie mediów na sen, tak jak istnieją kulturowe różnice w dostępie do mediów (np. w Stanach Zjednoczonych gospodarstwa domowe częściej mają telewizję kablową, a w Japonii uczniowie częściej mają nowoczesne telefony komórkowe z dostępem do Internetu i telewizji), a także w zwyczajach związanych ze snem. Wykazano różnice kulturowe w używaniu określonych mediów przez młodzież różnych płci (w Brazylii dziewczęta częściej niż chłopcy korzystają z komputerów, odwrotnie niż w Stanach Zjednoczonych).

Prawdopodobne mechanizmy

Zaproponowano szereg mechanizmów wpływu mediów na ilość lub jakość snu. Po pierwsze, media mogą bezpośrednio wypełniać czas potrzebny na sen lub inne aktywności związane z prawidłową higieną snu (jak aktywność fizyczna). Po drugie, korzystanie z mediów wieczorem może prowadzić do pobudzenia uniemożliwiającego zaśnięcie. Po trzecie, ekspozycja na jaskrawe światło z ekranu komputera lub telewizora przed snem może zahamować wydzielanie melatoniny i zaburzyć rytm okołodobowy.

Wnioski

Można stwierdzić, że korzystanie z mediów elektronicznych przez dzieci i młodzież wywiera negatywny wpływ na ich sen, choć dokładny charakter tego wpływu i jego mechanizm są nadal niejasne. Najczęściej powtarzającym się wspólnym dla nadużywania wszystkich rodzajów urządzeń wpływem było opóźnienie godziny kładzenia się spać oraz skrócenie całkowitego czasu snu. Badania w przyszłości powinny koncentrować się na opracowaniu i przetestowaniu modelu mechanizmów wpływu mediów na sen (takich jak ten na ryc. 1). Dostarczyłoby to danych będących podstawą informacji dla klinicyстів, rodziców i młodzieży oraz prasy, co będzie miało rosnące znaczenie wraz z rozwojem technologii w przyszłości.

Postęp technologiczny stanowi wyzwanie dla społeczności naukowej. Jak dotąd na przykład badania poświęcone telefonom komórkowym ograniczały się do połączeń i wiadomości tekstowych. Tymczasem technologia ewoluowała w takim stopniu, że obecnie wiele osób używa telefonów komórkowych do łączenia się z Internetem, otrzymywania i wysyłania e-maili, udziału w serwisach społecznościowych, odtwarzania muzyki i grania w gry elektroniczne. Co więcej, wraz z powiększaniem się rozmiarów ekranów telewizyjnych i komputerowych oraz rozważanym wpływem ekspozycji na jaskrawe światło na produkcję melatoniny, w przyszłych projektach badawczych należy uwzględnić także ten czynnik, dotąd niebrany pod uwagę.

Końcowym rezultatem powinno być opracowanie zaleceń dotyczących czasu i pór korzystania z mediów elektronicznych przez dzieci i młodzież w różnym wieku oraz przedstawienie ich opinii publicznej. Biorąc pod uwagę dotąd zebrane dane wydaje się, że oglądanie telewizji oraz korzystanie z innych mediów w porze snu powinno ogólnie być odradzane. Należy także uświadomić rodzicom, że sam fakt posiadania przez ich dzieci mediów elektronicznych w sypialni może niekorzystnie wpłynąć na ich sen.

Priorytetowe kierunki przyszłych badań

Przyszłe badania powinny się koncentrować na:

- Stosowaniu metod eksperymentalnych w celu ustalenia związków przyczynowo-skutkowych pomiędzy korzystaniem z mediów elektronicznych a snem.
- Uwzględnieniu najnowszych technologii (np. przenośne urządzenia elektroniczne) w przyszłych badaniach.
- Oszacowaniu statystycznego oraz klinicznego znaczenia wyników badań w odniesieniu do jakości, ilości oraz pór snu.
- Próbach testowania mechanizmów zaangażowanych w relacje pomiędzy korzystaniem z mediów elektronicznych a snem.

Opracowała: Hanna Mazurkiewicz

Favourable prognostic factors with infant ile spasm

Korzystne czynniki rokownicze w napadach zgięciowych

Raili S. Riikonen

Eur J Paed Neurol 2010; 14: 13-18

Autorka artykułu stawia kilka pytań związanych z możliwością określenia czynników, które pomogłyby w ustaleniu rokowania w napadach zgięciowych. Swoje wnioski opiera zarówno na własnych ponadtrzydziestoletnich obserwacjach, jak i pracach autorów z innych ośrodków.

Jako pierwsze stawia pytanie: czy etiologia wpływa na rokowanie w napadach zgięciowych? Napady zgięciowe mogą mieć charakter objawowy (obecnie poznanych jest ponad dwieście ich przyczyn), skrytopochodny (ok. 20%) oraz tzw. idiopatyczny (5%). Dzięki rozwojowi technik neuroradiologicznych można wykryć bardzo subtelne malformacje w obrębie mózgowia z jednej strony, z drugiej zaś strony postępy w dziedzinie genetyki molekularnej zmniejszają grupę przypadków skrytopochodnych na rzecz idiopatycznych. Ostatnio ustalono dwie nowe grupy mutacji w obrębie genów ARX i CDK związanych z napadami zgięciowymi.

Jeśli etiologia napadów należy do skryto pochodnych, napady zwykle ustępują i dalszy rozwój dziecka przebiega prawidłowo lub prawie prawidłowo (w 80%). Niektóre przypadki o objawowej etiologii mogą mieć także pomyślny przebieg (remisja napadów w 50%, prawidłowy rozwój w 20%). Może to dotyczyć dzieci z zespołem Downa, neurofibromatozą typ I, wcześniaków z leukomalacją okołokomorową czy niemowląt z hipoglikemia noworodkową.

Następnym tematem podjętym przez autorkę jest ocena wpływu leczenia na przebieg choroby (czas włączenia leku, wybór leku, skuteczność leczenia, działania niepożądane).

Na podstawie analizy ponad 50 badań stwierdzono, że lekami pierwszego rzutu w napadach zgięciowych są steroidy i wigabatryna (VGB). W przypadku napadów zgięciowych związanych ze stwardnieniem guzowatym lekiem pierwszego rzutu pozostaje VGB. W krótkoterminowych badaniach leczenie hormonalne wydaje się bardziej skuteczne niż stosowanie VGB, chociaż liczba pacjentów wolnych od napadów po 3-4-miesięcznej obserwacji jest podobna: 42 i 43%. Objawy niepożądane występują przy zastosowaniu obydwu leków. Niepokój, rozdrażnienie, senność, zaburzenia snu są częste zarówno podczas stosowania ACTH, jak i VGB. Leczenie ACTH ma swoje specyficzne działania niepożądane. Do najpoważniejszych należą zakażenia, nadciśnienie tętnicze i niewydolność kory nadnerczy. U dzieci z częstymi infekcjami dróg oddechowych do rozważenia jest zastosowanie profilaktyki (np. trimetoprim-sulfametaxozol).

Zalecana jest substytucja hydrocortisonem po odstawieniu ACTH do momentu osiągnięcia odpowiedniego stężenia kortyzolu (150-200nmol/l). Konieczna jest

zwłaszcza podczas infekcji i innych sytuacji stresowych.

Objawy niepożądane leczenia ACTH, pod warunkiem ścisłego monitorowania określonych parametrów w tym wartości ciśnienia tętniczego, mają charakter przemijający. W przypadku VGB podnoszony jest problem utrwalonych zmian w polu widzenia (VFDs). Pojawiają się one u 33 % dzieci starszych leczonych VGB. Brak jest badań co do częstości występowania tego typu uszkodzeń u dzieci leczonych VGB w okresie niemowlęcym. Obniżenie ostrości widzenia i kontrastowego widzenia stwierdzano u 15-30% dzieci otrzymujących VGB z powodu napadów zgięciowych (Nousiainen 2000) Najmłodsze niemowlę z zaburzeniami w obrębie siatkówki miało 3 miesiące. Badania na zwierzętach wykazały, że leki powodujące wzrost stężenia GABA, jak VGB, mogą przyczyniać się do zmian zwyrodnieniowych w mechanizmie apoptozy w rozwijającym się mózgu. Nowo opisanymi objawami niepożądanymi leczenia VGB są przemijające zmiany w obrębie jąder podkorowych, wzgórze czy pnia mózgu.

Na podstawie długoterminowej (20-35-letniej lub do śmierci dziecka) obserwacji 214 dzieci fińskich, dziecko z napadami zgięciowymi można zaliczyć do grupy o dobrym rokowaniu jeśli: • etiologia jest skrytopochodna, • rozwój dziecka przed wystąpieniem napadów był prawidłowy, • nastąpiło szybkie wprowadzenie leczenia, • uzyskano dobrą odpowiedź na leczenie, • występowała mała liczba nawrotów, • nie występowały napady podczas dalszej obserwacji.

Kolejne pytanie postawione przez autorkę dotyczyło zagadnienia możliwości prewencji napadów zgięciowych czy też wpływu na poprawę rokowania. Odpowiedź jest mało pocieszająca. Jest ich niewiele i dotyczą one niewielkiej grupy dzieci. Oto propozycje autorki: • Zapobiegania i efektywne leczenie hipoglikemii u noworodków, • Wczesne wykrywanie i leczenie zapalenia mózgu w przebiegu zakażenia HSV, • Sugestie leczenia tzw. stanów przedhypsarytmicznych, np. u niemowląt z leukomalacją okołokomorową, TS. Podejmowanie leczenia w przypadku niewystępowania napadów zgięciowych? napady subkliniczne? (konieczność badań wideo EEG), • Szybkie włączanie leczenia w przypadkach napadów zgięciowych, • W przypadkach skrytopochodnych wybór ACTH jako leku pierwszego rzutu, • Stosowanie jak najmniejszych skutecznych dawek ACTH. Autorka proponuje 0,06mg/kg co drugi dzień, max 0,5mg/co drugi dzień przez 2-6 tygodni.

Wśród wymienionych propozycji wydaje się szczególnie ważny problem szybkiego rozpoznania napadów zgięciowych i włączenia leczenia. Badanie z roku 2004, przeprowadzone przez Kivity i WSP., wykazało, że 100% pacjentów z grupy skrytopochodnej miało prawidłowe IQ jeśli leczenie podjęto w czasie krótszym niż cztery tygodnie od wystąpienia napadów, podczas gdy w pozostałej grupie podobnie korzystny przebieg miał miejsce tylko u 40%.

Wnioski. Czynniki związane z dobrym rokowaniem w napadach zgięciowych to: • Niewspółwystępowanie innych typów napadów, • Niewystępowanie nietypowych napadów zgięciowych czy asymetrycznej hypsarytmii, • Początek napadów po 4mż, • Wczesna i trwała odpowiedź

na leczenie, • Krótki czas występowania hypsarytmii (do 4 tygodni).

Do przyszłości należy odpowiedź, jak długo prowadzić leczenie. Konieczna jest też dalsza obserwacja dzieci leczonych w niemowlęctwie ACTH lub VGB w celu ustalenia długoterminowego ryzyka związanego ze stosowaniem wymienionych leków.

Opracowała: Anetta Jeziorek

Role of Zinc in the Pathogenesis of Attention Deficit Hyperactivity Disorder. Implications for Research and Treatment

Rola cynku w patogenezie zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi

Peter Lepping, Markus Huber

CNS Drugs 2010; 24: 721-728.

We wrześniowym numerze czasopisma CNS Drugs autorzy Peter Lepping i Markus Huber opublikowali interesujący artykuł na temat roli cynku w patogenezie ADHD (Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi). W przebiegu tego zespołu mamy do czynienia z zaburzeniem funkcji transportera dopaminy. Transporter ten jest białkiem względnie swoistym i uczestniczy w wychwycie zwrotnym uwolnionej z zakończeń presynaptycznych dopaminy. Jego funkcja jest regulowana przez jony cynku.

Jak wiadomo, ADHD jest częstym i jednocześnie zróżnicowanym klinicznie zespołem o początku w okresie dzieciństwa. Występuje u około 4% dzieci w wieku szkolnym. Nieleczona lub źle leczona ciężka jego postać ma złe długoterminowe rokowanie, co więcej nie jest jasne, dlaczego u 15% pacjentów leki stymulujące nie wykazują działania. Dane pochodzące z badań u zwierząt i ludzi wskazują wyraźnie na udział niedoboru cynku w rozwoju ADHD. U bardzo wielu dzieci mamy do czynienia z obniżonym poziomem cynku, stwierdzanym we krwi, moczu czy też paznokciach. W dwóch badaniach kontrolowanych placebo (Bilici i wsp. 2004 i Akhondzadeh i wsp. 2004) wykazano, iż suplementacja cynkiem lub terapia dodana z psychostymulantami może być skuteczna w leczeniu ADHD. Inne badania wskazują, iż optymalna reakcja na leki stymulujące może być zależna od odpowiedniego poziomu tego jonu. Pomimo tych obserwacji klinicznych neurobiologiczny mechanizm działania cynku w ADHD pozostaje niejasny. Cynk jest drugim po żelazie kluczowym mikroelementem w organizmie człowieka. Jest kofaktorem ponad 100 różnych enzymów w mózgu. Bierze udział min. w produkcji i wydzielaniu melatoniny, uczestniczącej z kolei w procesie regulacji funkcji dopaminy.

Jak wspomniano, transporter dopaminy jest presy-

naptycznym białkiem błonowym. Występuje głównie w prążkowie i jest odpowiedzialny za regulację pozakomórkowego poziomu dopaminy. Jednocześnie jest też miejscem uchwytu dla wielu leków, np. metylfenidatu, bupropionu. Ten pierwszy lek wywołuje hamowanie transportera dopaminy, co zostało potwierdzone w badaniach PET. Najwyższe stężenie metylfenidatu w mózgu stwierdzone jest po około 60–90 minutach od podania doustnego, a efektem jest blokowanie ponad połowy transporterów dopaminy z wyraźnym wzrostem stężenia pozakomórkowego dopaminy.

Arnold i wsp. wykazali, iż niedobór cynku był związany z bardziej nasilonym przebiegiem ADHD. Podobnie prof. Tadeusz Kozielec z Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego wykazał obniżony poziom cynku u dzieci z tym zespołem w porównaniu z grupą kontrolną. Także badacze brytyjscy wskazują na niski poziom cynku w moczu, włosach, paznokciach i we krwi u dzieci z ADHD. Jak się wydaje, w wyniku obniżonego poziomu tego jonu mamy do czynienia ze wzmożoną aktywnością transportera dopaminy, co prowadzi do zmniejszenia stężenia pozakomórkowej dopaminy w prążkowie. Autorzy omawianej pracy są zdania, iż suplementacja cynkiem u pacjentów z obniżonym jego poziomem powinna zmniejszać aktywność transportera dopaminy, a tym samym zwiększać dostępność dopaminy w szczelinie synaptycznej. W badaniach *in vitro* Norregaarda i wsp. wykazano, iż pełne nasylenie miejsc wiązania się cynku z transporterem dopaminy wywołuje 60–70% zahamowanie wychwytu zwrotnego dopaminy. Uwzględniając ten fakt, można podejrzewać, iż u dzieci, które słabo reagują na leki stymulujące, mamy do czynienia z niedoborem cynku. W takim przypadku dla poprawy odpowiedzi na psychostymulanty niezbędna może być suplementacja cynkiem. Autorzy opisywanej pracy wskazują, iż do chwili obecnej suplementacja cynkiem nie jest uwzględniana w obowiązujących algorytmach i standardach leczenia ADHD, co więcej przywołują tylko dwa kontrolowane badania. Niemniej jednak wszystkie dotychczasowe wyniki wskazują na konieczność przeprowadzenia dalszych badań (zaślepionych i kontrolowanych placebo) celem pełnego wykazania wartości suplementacji cynkiem w ADHD. Powinny one uwzględniać także badania obrazowe. Potwierdzenie działania cynku jako inhibitora transportera dopaminy (*in vivo*) i jego interakcji z psychostymulantami powinno być przedmiotem dalszych zainteresowań badaczy.

Opracowała: Iwona Terczyńska

Gluten sensitivity: from gut to brain

Nadwrażliwość na gluten – od jelita do mózgu

Marios Hdjivassiliou, David S. Sanders

Lancet Neurology 2010; 9: 318-330

Nadwrażliwość na gluten jest autoimmunologiczną, uogólnioną chorobą o różnorodnych objawach. Charakteryzuje ją nieprawidłowa odpowiedź immunologiczna na gluten i zależy od indywidualnej genetycznej predyspozycji (układ HLA DQ2, DQ8 i DQ7). Celiakia czyli enteropatia gluteno zależna to tylko jedna z możliwych manifestacji klinicznych nadwrażliwości na gluten. W artykule autorzy przedstawiają epidemiologię, patogenezę, objawy kliniczne i zespoły objawów neurologicznych charakterystyczne dla uszkodzenia układu nerwowego w przebiegu nadwrażliwości na gluten. Prezentują także schemat: u których pacjentów i kiedy należy przeprowadzić diagnostykę w tym kierunku.

Celiakia występuje u ok. 1% populacji. Nie ma ścisłej oceny występowania objawów neurologicznych związanych z nadwrażliwością na gluten w ogólnej populacji. Ocenia się, że ok. 10-22% chorych na celiakię ma objawy neurologiczne (badania retrospektywne). Charakterystyczne objawy i zespoły neurologiczne, których jedną z przyczyn może być nadwrażliwość na gluten, opisane w tym artykule, to:

1) ataksja mózdkowa (najczęstsza) czyli izolowana, sporadyczna ataksja mózdkowa z obecnością markerów serologicznych w surowicy krwi (anty EMA- IgA, IgG, anty TG2 i TG6- IgG i IgA). Rzadko objawom ataksji mogą towarzyszyć mioklonie, drżenie podniebienia, opsoklonie, ruchy pływawicze). Objawy jelitowe występują tylko u ok. 10% chorych. U 60% pacjentów występuje zanik mózdku w badaniu rezonansu magnetycznego. Najczęściej występującymi markerami serologicznymi są przeciwciała anty TG2 i TG6 w klasie IgA i IgG oraz prezentują oni układ HLA DQ2(u 70% chorych);

2) neuropatia glutenowa – to izolowana, idiopatyczna neuropatia z obecnością markerów serologicznych. Należy wykluczyć inne przyczyny neuropatii. Najczęstsza postać to symetryczna czuciowo-ruchowa neuropatia aksonalna;

3) encefalopatia gluteno zależna, która obejmuje bóle głowy najczęściej o morfologii migreny oraz ogniskowe lub rozlane zmiany w istocie białej. Czasami także spotyka się zaburzenia funkcji poznawczych;

Inne rzadsze zespoły opisane w artykule to padaczka (najczęściej związana z ogniskowymi zwapnieniami w potylicy), miopatia, mielopatia, stwardnienie rozsiane, Stiff-men syndrom.

U których pacjentów przeprowadzić diagnostykę w kierunku celiakii? U chorych, którzy są na diecie z obecnością glutenu i jednocześnie prezentują objawy idiopatycznej ataksji i neuropatii lub encefalopatii glutenowej oraz u których nie ustalono innej przyczyny występujących zaburzeń. Powinni oni mieć wykonane badania serologiczne antyEMA – IgG i IgM, antyTG2, także w klasie IgM i IgG. Wyniki dodatnie kwalifikują pacjenta do

biopsji dwunastnicy, która u części pacjentów wykazuje zmiany charakterystyczne dla celiakii, u części obecne są nieznaczne nacieki limfocytarne lub obraz dwunastnicy w biopsji jest prawidłowy. W razie wyników ujemnych autorzy proponują rozszerzenie badań serologicznych o testy antyTG6 oraz HLA DQ2 i DQ8. Należy pamiętać o niedoborach immunoglobuliny A u około 6% populacji i badaniu p/ciał w klasie zarówno IgA i IgG. U większości pacjentów z „neurologiczną” postacią nadwrażliwości na gluten nie występują objawy jelitowe, dlatego ich brak nie ma znaczenia dla podjęcia diagnostyki serologicznej. Leczenie polega na stosowaniu przez całe życie diety bezglutenowej. Odpowiedź na leczenie dietą zależy od czasu trwania choroby do chwili rozpoznania oraz od restrykcyj-

nego przestrzegania diety. Autorzy opisują także chorych, u których stosowano dożylnie wlewy immunoglobulin uzyskując poprawę stanu neurologicznego – leczenie immunoglobulinami dotyczyło głównie pacjentów z ataksją.

Obecnie tylko ok. 15 % chorych z nadwrażliwością na gluten ma objawy klasycznej celiakii, u pozostałych dominują objawy pozajelitowe, w tym neurologiczne. W związku z powyższym przyszłe badania powinny się skoncentrować na badaniu nietypowych postaci celiakii, co może pomóc w lepszym zrozumieniu patogenezy i leczenia nadwrażliwości na gluten.

Opracowała: Alicja Goszczańska-Ciuchta