

Dziecięce zespoły okresowe — badanie populacyjne

Childhood Periodic Syndromes: A Population-Based Study

Marco A. Arruda, Vincenzo Guidetti, Federica Galli,
Regina C.A.P. Albuquerque, Marcelo E. Bigal

Pediatr Neurol 2010; 43: 430–424

Określenie „dziecięce zespoły okresowe” stosowane jest w stosunku do wielu nawracających, przejściowych, niewyjaśnionych w inny sposób objawów, opisywanych jako poprzedzające wystąpienie migreny u dzieci. Należą do nich: nawracające wymioty, bóle brzucha, gorączka, parasomnie, choroba lokomocyjna, łagodny napadowy kręcz szyi, pseudodusznica, zespół Tourette’a, nadpobudliwość ruchowa i łagodne dziecięce zawroty głowy. Pewne jest powiązanie tych dolegliwości z migreną, natomiast nieliczne są doniesienia dotyczące ich związku z innymi rodzajami bólów głowy. Międzynarodowa Klasyfikacja Bólów Głowy (ICHD-2) podaje kryteria diagnostyczne wymiotów cyklicznych oraz migreny brzusznej jako prekursorów migreny u dzieci, nie wspominając o innych prawdopodobnych dziecięcych zespołach okresowych. Ponadto zaburzenia te klasyfikowane są jako podtypy migreny, w założeniu z wykluczeniem ich związku z innymi typami samoistnych bólów głowy.

Brak badań populacyjnych stanowi utrudnienie w opracowaniu charakterystyki dziecięcych zespołów okresowych. Autorzy postanowili wypełnić tę lukę. Próbowali oni ocenić częstość występowania kilku objawów sugerujących dziecięce zespoły okresowe w populacji dzieci w wieku wczesnoszkolnym, w tym w grupie dzieci z migreną (z uwzględnieniem migreny prawdopodobnej i przewlekłej) oraz z napięciowymi bólami głowy. Badanie wykonano w ramach szerokiego, prospektywnego badania populacyjnego oceniającego zdrowie psychiczne dzieci i młodzieży w Brazylii. Grupą docelową była populacja wszystkich dzieci w wieku 5–12 lat uczęszczających do jednej z pięciu szkół państwowych w Santa Cruz das Palmeiras, SP w Brazylii w 2008 roku (n=2173). Dla celów badania analizę ograniczono do dzieci z dostępnymi kompletnymi danymi, u których rozpoznano migrenę, napięciowe bóle głowy oraz dzieci bez bólów głowy (wykluczono dzieci z innymi typami bólów głowy i z niesklasyfikowanymi bólami głowy). Ostatecznie oceniano grupę 1113 dzieci. Przeprowadzono wywiad z rodzicami z użyciem ustandaryzowanego kwestionariusza. Oceniano cechy charakterystyczne bólów głowy zgodnie z kryteriami diagnostycznymi ICHD-2. Specjalną uwagę zwrócono na ocenę objawów międzynaopadowych niezwiązanych z bólami głowy, takich jak trudności w nauce, choroba lokomocyjna, nawracające bóle kończyn, bóle brzucha, występowanie parasomni, jak: mówienie przez sen, lunatykowanie, bruksizm i moczenie nocne. Po przeprowadzeniu analizy statystycznej stwierdzono, że w ocenianej grupie częstość migreny wynosiła 3,76% (z aurą lub bez), prawdopodobnej migreny 17,1%, przewlekłej migreny 0,8%, epizodycznych napięciowych bólów głowy rzadkich i częstych odpowiednio 2,3% i

1,6%, prawdopodobnych napięciowych bólów głowy 13,5%, przewlekłych napięciowych bólów głowy 0,1%.

Spośród przebadanych objawów międzynaopadowych w całej grupie dzieci (n=1113) najczęściej występowały nawracające bóle brzucha (32,9%), mówienie przez sen (26,8%) i nawracające bóle kończyn (23,8%). Wykazano, że względne prawdopodobieństwo (*relative risk* – RR) występowania objawów międzynaopadowych wskazujących na dziecięce zaburzenia okresowe u dzieci z migreną (z aurą lub bez), migreną prawdopodobną oraz migreną przewlekłą, z wyjątkiem moczenia nocnego, jest znacznie podwyższone w stosunku do dzieci bez bólów głowy. W migrenie epizodycznej: choroba lokomocyjna występowała u 33,0% dzieci w porównaniu do 16% bez migreny, RR=2,1; nawracające bóle kończyn u 62,6/12%, RR=5,2; nawracające bóle brzucha u 58,6/22,9%, RR=2,7; parasomnie, jak: mówienie przez sen u 54,6/23,7%, RR=2,3; lunatykowanie u 36,0/10,9%, RR=3,4; bruksizm u 44,0/18,4%, RR=2,4. Zbliżone rezultaty obserwowano w migrenie prawdopodobnej i przewlekłej. Wszystkie oceniane objawy z wyjątkiem moczenia nocnego występowały znacznie częściej i o większym nasileniu u dzieci z migreną w porównaniu do dzieci bez bólów głowy. U dzieci z napięciowymi bólami głowy, z wyjątkiem moczenia nocnego i choroby lokomocyjnej, obserwowano także znaczne podwyższenie prawdopodobieństwa występowania objawów międzynaopadowych wskazujących na dziecięce zaburzenia okresowe, przy czym nawracające bóle brzucha i kończyn występowały ponad dwa razy częściej (RR=2,0 i 2,6).

Rozpoznawanie objawów związanych z migrenowymi bólami głowy ma duże znaczenie. Ponieważ fenotyp migreny może z upływem czasu ulegać zmianie, a także często występują trudności w uzyskaniu od małych dzieci wiarygodnych informacji na temat dolegliwości, powtarzające się objawy międzynaopadowe mogą stanowić dużą pomoc w postawieniu właściwej diagnozy.

Autorzy dokonali analizy powiązania różnych typów bólów głowy u dzieci z występowaniem nawracających objawów międzynaopadowych. Wykazali ich silny związek z migreną, również w odniesieniu do jej podtypów (czego nie poruszano we wcześniejszych doniesieniach), a także z napięciowymi bólami głowy. Ponadto wysunięto trzy istotne spostrzeżenia:

1. Kilka z objawów międzynaopadowych już wcześniej uważanych za potencjalnie związane z migreną, podobnie jak w doniesieniach innych autorów, okazało się z nią powiązanych w znacznym stopniu. Choć ICHD-2 uznaje jedynie trzy dziecięce zaburzenia okresowe związane z migreną (cykliczne wymioty, migrenę brzuszną i łagodne napadowe dziecięce zawroty głowy), to np. parasomnie także mogą być pomocne w rozpoznaniu migreny u dzieci.

2. Wykazano podobieństwo występowania dziecięcych zaburzeń okresowych w trzech ocenianych podtypach migreny (epizodyczna, prawdopodobna, przewlekła).

3. U dzieci z napięciowymi bólami głowy objawy międzynaopadowe podobne jak w migrenie występowały także częściej niż u dzieci bez bólów głowy.

Objawy międzynapadowe sugerujące dziecięce zaburzenia okresowe są powszechne w populacji i towarzyszą nie tylko różnym typom migrenowych bólów głowy, lecz także napięciowym bólom głowy. Natężenie tego powiązania zmienia się w zależności od rodzaju objawów i wydaje się najsilniejsze w przypadku choroby lokomocyjnej, lunatykowania i bólów kończyn.

Oprac. Magdalena Dudzińska

I faza badań zastosowania pegylowanego interferonu – α -2b u młodych pacjentów z nerwiakowłókniakami splotowa ty mi

Phase I trial of pegylated interferon – α -2b in young patients with plexiform neurofibromas

R.I. Jakacki, E. Dombi, D.M. Potter, S. Goldman, J.C. Allen, I.F. Pollack, B.C. Widemann

Neurology, 2011; 18: 265–272

Nerwiakowłókniki splotowate występują u około 25–50% pacjentów chorych na NF1. Cechują się one nadmierną proliferacją komórek Schwanna, fibroblastów i mastocytów położonych wzdłuż przebiegu nerwu. W większości wypadków naciekają otaczające tkanki, przez co niemożliwa jest całkowita resekcja zmiany. Rosnąc mogą oszpecać pacjentów, nasilać niepełnosprawność, a niekiedy nawet stanowić zagrożenie dla życia. Ponowny wzrost po niecałkowitym usunięciu jest bardzo częsty. Chemioterapia standardowa zazwyczaj nie jest skuteczna, brak jest w związku z tym jednolitych standardów leczenia pomimo licznych prowadzonych prób klinicznych. Interferony mają działanie hamujące proliferację oraz angiogenezę. Działanie to było wcześniej wykorzystywane w leczeniu różnych nowotworów. Wyniki wcześniejszego badania z użyciem INF – α -2a podawanego w codziennych iniekcjach u pacjentów z nerwiakami splotowatymi były obiecujące.

Opisywana próba kliniczna była prowadzona z użyciem pegylowanego INF. Połączenie cząsteczki białka z glikolem polietylenowym powoduje zmniejszenie jej wrażliwości na proteolizę, co pozwala na wydłużenie aktywności INF, a przez to możliwe jest podawanie leku w odstępach cotygodniowych. Pegylowany INF został dopuszczony przez FDA do leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu w dawce 1 μ g/kg/tydzień.

Celem powyższego badania była ocena skuteczności leczenia pegylowanym INF- α -2b oraz ustalenie rekomendowanej dawki u pacjentów z rosnącymi lub niemożliwymi do usunięcia nerwiakami splotowatymi. W badaniu wzięło udział 30 pacjentów w wieku od 1,9 do 34,7 lat. Wszyscy oni spełniali kryteria rozpoznania NF1 (poza jednym, u którego rozpoznanie nerwiakowłóknaka splotowatego zostało postawione na podstawie biopsji). U 24

z nich wcześniej wykonano usunięcie chirurgiczne zmiany lub stosowano inne leczenie. Pegylowany INF- α -2b podawany był 1 x w tygodniu w iniekcjach podskórnych, próbę kontynuowano przez dwa lata (z wyjątkiem pacjentów, u których wystąpiły poważne działania uboczne, obserwowano progresję pomimo leczenia lub którzy odmówili kontynuowania badania). Pacjenci zostali podzieleni na trzy grupy, w których stosowano odpowiednio dawki: 3 μ g/kg/tydzień (11 pacjentów), 4,5 μ g/kg/tydzień (5 pacjentów) oraz 1 μ g/kg/tydzień (12 pacjentów). Obserwowane działania uboczne po podaniu INF, które skutkowały zmniejszeniem dawki lub zaprzestaniem leczenia, można podzielić na następujące grupy: zaburzenia zachowania (nadaktywność, agresja, zachowania opozycyjno-buntownicze), nadmierne uczucie zmęczenia, bóle mięśniowe, neutropenia, napady padaczkowe, mioklonie, podwyższone wartości ALAT i AspAT. Dodatkowo pacjenci zgłaszali objawy ogólne (gorączka, dreszcze, uczucie zmęczenia, nudności, wymioty), szczególnie nasilone po podaniu pierwszych dawek INF. Aby zmniejszyć te objawy, pacjenci otrzymali zalecenie przyjmowania na 30 minut przed iniekcją oraz potem co 4–6 godzin acetaminofenu.

U wszystkich pięciu pacjentów leczonych dawką 4,5 μ g/kg/tydzień wystąpiły działania uboczne wymagające redukcji dawki lub zaprzestania leczenia. Przy stosowaniu dawki 3 μ g/kg/tydzień u 5 z 11 pacjentów działania uboczne spowodowały konieczność redukcji dawki lub zaprzestania leczenia. Przy dawce 1 μ g/kg/tydzień działania uboczne wystąpiły u 2 z 12 pacjentów i spowodowały przerwanie kuracji.

W wyniku powyższej próby klinicznej uzyskano następujące wyniki: u 11 z 16 (69%) pacjentów zgłaszających dolegliwości bólowe obserwowano ich zmniejszenie pod wpływem leczenia, przy czym 2 pacjentów po początkowej poprawie następnie zgłaszało kliniczne pogorszenie. 13 z 14 pacjentów (93%) z widocznym lub wyczuwalnym guzem zgłosiło subiektywne wrażenie zmniejszenia się masy guza, a 4 z 5 z wytrzeszczem z powodu lokalizacji zmiany w oczodole zgłaszało poprawę możliwości otwierania oczu. Nie wszyscy z badanych pacjentów mieli wykonane badanie wolumetryczne w trakcie badania MR, ale z 17 pacjentów, u których takie badanie było wykonane, u 5 osób (29,4%) wykazano 15–22% redukcję objętości guza podczas leczenia, przy czym zmiana była najbardziej widoczna w pierwszych 4–6 miesiącach leczenia, a po roku raczej uzyskiwano fazę plateau. U 3 z 4 osób, u których przed przystąpieniem do badania udokumentowano wzrastanie guza, zaobserwowano jego stabilizację lub zmniejszenie. U 5 pacjentów zanotowano progresję zmiany w 11–24 miesiące po rozpoczęciu leczenia, u jednego pacjenta, u którego obserwowano bardzo gwałtowny wzrost po 6 miesiącach leczenia rozpoznano zmianę złośliwą w obrębie ściany klatki piersiowej i pacjent zmarł. U żadnego z pacjentów regresja zmiany nie przekroczyła 25%.

Na podstawie obserwowanej zależności działań ubocznych od stosowanej dawki rekomendowaną dawkę dla badań w fazie II dla pacjentów pediatrycznych ustalono na poziomie 1 μ g/kg/tydzień. Badanie to dostarczyło

dowodów klasy III, że pegylowany INF- α -2b u pacjentów z objawowymi, postępującymi, zagrażającymi życiu lub niemożliwymi do usunięcia chirurgicznego nerwiakowłókniami spłotowatymi może przynieść pozytywne efekty w postaci zmniejszenia objętości zmiany w badaniu radiologicznym lub rozmiarów badanego guza.

Oprac. Danuta Stettner

Idiopathic Intracranial Hypertension in Children: A Review and Algorithm

Idiopatyczne nadciśnienie wewnątrzczaszkowe u dzieci: przegląd i algorytm.

Shannon M. Stanridge

Pediatr Neurol 2010; 43: 377–389

Idiopatyczne nadciśnienie wewnątrzczaszkowe (i.n.w.) jest definiowane jako stan, w którym obserwuje się wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego przy jednoczesnym braku zmiany rozrostowej, wodogłowia i prawidłowym składzie płynu mózgowo-rdzeniowego (p.m.r.). Nie ma pewnych danych na temat epidemiologii występowania i.n.w. u dzieci. Po okresie dojrzewania wzrasta częstość występowania tej choroby u płci żeńskiej. Taka zależność można również zaobserwować w odniesieniu do otyłości. Przed okresem dojrzewania nie stwierdza się podobnych zależności. Patogeneza powstania i.n.w. jest nieznana. Jako najbardziej prawdopodobną przyczynę powstania nadciśnienia wewnątrzczaszkowego podaje się zaburzenie krążenia p.m.r. lub przepływu żylnego.

Rozpoznanie i.n.w. opiera się na zmodyfikowanych kryteriach Dandy'ego: 1) objawy wzmózonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego, 2) brak objawów ogniskowych w badaniu neurologicznym z wyjątkiem jedno- lub obustronnego porażenia n. VI, 3) ciśnienie p.m.r. może być wzmózone, bez zmian składu cytologicznego lub biochemicznego, 4) komory boczne mózgu pozostają symetryczne, o prawidłowej lub zmniejszonej wielkości.

Objawami wzmózonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego są: 1) ból głowy charakteryzujący się co najmniej jedną z cech: codzienny, rozlany lub stały niepulsujący, ból nasilany przez próbę Valsalvy lub zmianę pozycji, 2) szumy uszne (podawane przez ok. 50% pacjentów), 3) nieprawidłowości w badaniu okulistycznym: obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, ograniczenie pola widzenia, błyski, pogorszenie ostrości wzroku, 4) inne niespecyficzne objawy, takie jak bóle szyi i ramion, ataksja, parestezje.

U dorosłych i u dzieci po 8 r.ż. za wartość graniczną ciśnienia p.m.r. przyjmuje się 250 mm H₂O, natomiast u dzieci poniżej 8 r.ż. proponowane wartości to 200 mm H₂O. Ciśnienie to może się jednak zmieniać w czasie, nie zawsze udaje się stwierdzić podwyższone wartości w jednorazowej punkcji łądźwiowej (p.l.) – w przypadku wąt-

pliwości warto powtórzyć p.l. lub monitorować ciśnienie za pomocą cewnika umieszczonego w okolicy łądźwiowej lub czujnika wewnątrzczaszkowego. Badanie ciśnienia śródczaszkowego w trakcie p.l. powinno być wykonane w pozycji leżącej na boku, z nogami ułożonymi luźno.

Konieczne jest wykluczenie patologii w badaniu obrazowym. W tym celu należy wykonać badanie (MR, ewentualnie TK) Aby wykluczyć zakrzepicę zatok żylnych lub inne nieprawidłowości układu żylnego, celowe może być również wykonanie badania angio MR z fazą żylną, szczególnie u pacjentów, u których nie stwierdza się innych obciążeń (płęć i nadmierna masa ciała, małe dzieci, pacjenci w podeszłym wieku), u których planowane jest leczenie neurochirurgiczne, u pacjentów ze znacznymi zaburzeniami widzenia, z chorobami związanymi ze zwiększonym ryzykiem powstawania zakrzepicy (zapalenie zatok, zapalenie uszu) oraz u tych, którzy źle odpowiadają na leczenie.

Należy również pamiętać o wpływie leków na podwyższenie ciśnienia wewnątrzczaszkowego. Wśród leków najczęściej wymieniana jest witamina A, dalszej obserwacji wymaga związek z podawaniem niektórych antybiotyków (tetracykliny, kwas nalidyksowy, nitrofurantoina), doustnych leków antykoncepcyjnych oraz kortykosterydów. Chorobami współistniejącymi często z podwyższonym ciśnieniem śródczaszkowym są otyłość lub duży przyrost m.c. w ciągu 12 miesięcy.

Celem niniejszej pracy jest próba ustalenia algorytmu postępowania u dzieci z podejrzeniem i.n.w. Algorytm ten oparty jest na kryteriach Dandy'ego. Bardzo ważna w ustalaniu postępowania jest szczegółowa opinia okulisty: dokładna ocena tarczy nerwu wzrokowego (metodą bezpośrednią, a jeśli są jakiegokolwiek wątpliwości metodą pośrednią, ocena metodą stereoskopową lub za pomocą angiografii fluoresceinowej) ze stopniowaniem wg skali Friesena, ocena ostrości wzroku i pola widzenia.

Friedman w swojej pracy zaproponował następującą skalę pod względem zmian okulistycznych: 1) zmiany łagodne – stopień 1–2 obrzęku tarczy n.II, prawidłowa ostrość widzenia (dopuszczalne chwilowe pogorszenia) i pole widzenia (dopuszczalne poszerzenie plamki ślepej), 2) zmiany umiarkowane – stopień 3 obrzęku tarczy n. II, nieprawidłowa ostrość i pole widzenia, 3) zmiany znaczne – stopień 4–5 obrzęku tarczy n. II, obrzęk plamki, krwotoczki siatkówkowe, ostrość widzenia gorsza niż 20/50, znaczne ubytki w polu widzenia, gwałtowny postęp choroby.

Dziecko, u którego stwierdzone zostały znaczne zmiany w badaniu okulistycznym, wymaga pilnej hospitalizacji w ośrodku, gdzie istnieje możliwość interwencji chirurgicznej. Konieczne jest wykonanie natychmiastowego badania MR głowy (ew. badania TK), rekonstatacji okulistycznej oraz konsultacji neurochirurgicznej.

Gdy brak jest odchyień w badaniu okulistycznym lub stwierdzone zmiany oceniono jako łagodne lub umiarkowane wg autora dalsza diagnostyka może być wykonywana ambulatoryjnie. Kolejnym etapem diagnostycznym powinna być p.l., w której należy ocenić skład p.m.r. oraz jego ciśnienie. Pacjenci z prawidłowym ciśnieniem

p.m.r. oraz prawidłowym wynikiem badania okulistycznego powinni być leczeni objawowo. Pacjenci, u których stwierdza się prawidłowe ciśnienie p.m.r., a w badaniu okulistycznym obecne są cechy obrzęku tarczy nerwu wzrokowego powinni mieć wykonane badanie MR głowy oraz rekonsultację okulistyczną. Pacjenci ci powinni być leczeni objawowo (leczenie bólów głowy). W przypadku istnienia dalszych wątpliwości należy powtórzyć p.l.

W grupie pacjentów, u których stwierdza się podwyższone ciśnienie p.m.r., zawsze konieczne jest wykonanie badania MR głowy, rekonsultacja okulistyczna oraz wdrożenie leczenia zarówno objawowego, jak i leczenia nadciśnienia wewnątrzczaszkowego. Gdy leczenie to jest nieskuteczne, powinniśmy rozważyć wykonanie badania angio MR głowy z fazą żylną (jeśli nie wykonano go wcześniej w trakcie wstępnej diagnostyki).

W leczeniu przewlekłym celem jest zapobieganie utracie wzroku oraz zmniejszenie lub wyeliminowanie objawów. Ze względu na niejasną etiologię powstania zespołu i.n.w. brak jest możliwości zastosowania leczenia przyczynowego. Do wdrażanych metod leczenia zalicza się: p.l., będącą jednocześnie punkcją diagnostyczną, powtarzanie upustów p.m.r., leczenie farmakologiczne – inhibitory anhidrazy węglanowej, diuretyki, leczenie otyłości oraz procedury chirurgiczne. Powtarzane p.l. z upustem p.m.r. nie są jednak zalecane jako sposób leczenia u dzieci, są one trudne do wykonania, często wymagają znieczulenia dziecka, a korzyści z ich wykonania są dyskusyjne. Większość dzieci dobrze odpowiada na leczenie farmakologiczne. Lekami pierwszego rzutu są inhibitory anhidrazy węglowodanowej – acetazolamid, ostatnio również stosowany z powodzeniem topiramatem (lek o podobnej skuteczności, dodatkowo powodujący spadek m.c.). Działanie leków z tej grupy polega na zmniejszeniu produkcji p.m.r. i przez to obniżeniu jego ciśnienia. U młodszych dzieci rekomendowaną dawką acetazolamidu jest 15–25 mg/kg/dobę, max. do 100 mg/kg.dobę w 2–3 dawkach. Po okresie dojrzewania zalecenia są takie jak u dorosłych, czyli 1–4 g/dobę, podzielone na 2–3 dawki. Najczęstszymi objawami ubocznymi zgłaszanymi w trakcie leczenia są: parestezje, zmieniony smak pokarmów i napojów gazowanych, nudności, dolegliwości brzuszne, uczucie zmęczenia. W przypadku nieskuteczności leczenia lub złej tolerancji acetazolamidu wskazane jest włączenie do leczenia furosemidu. Dokładny mechanizm działania tego leku nie jest poznany. Niektórzy autorzy podają również większą skuteczność leczenia przy stosowaniu połączenia obydwu powyższych leków.

W większości wypadków obniżenie ciśnienia wewnątrzczaszkowego skutkuje również zmniejszeniem dolegliwości. Gdy jednak pacjenci nadal zgłaszają silne bóle głowy, konieczne jest dołączenie innych leków mających działanie profilaktyczne, takich jak: betablokery, trócykliczne leki antydepresyjne, leki przeciwpadaczkowe (uwaga na leki mogące prowadzić do przyrostu masy ciała). Należy również pamiętać, iż pacjenci, u których przewlekłe występują bóle głowy, często nadużywają leków przeciwbólowych, które wtórnie mogą być przyczyną bólów głowy. Stąd też użycie tych leków powinno być mocno ograniczone.

Czas leczenia powinien być uzależniony od wyników badania okulistycznego oraz ustąpienia dolegliwości. Ocena okulistyczna w początkowym okresie choroby powinna być wykonywana co miesiąc. Uważa się, że przy stabilnym wyniku badania okulistycznego lub po uzyskaniu remisji choroby leczenie powinno być kontynuowane przez co najmniej 6 miesięcy, a dawki leków powinny być zmniejszane stopniowo. Współczynnik nawrotów i.n.w. oceniany jest na 6–22%, pacjenci powinni pozostawać pod stałą kontrolą okulistyczną.

W przypadku stwierdzania głębokich zmian w badaniu okulistycznym, nagłego znacznego pogorszenia widzenia lub występowania bólów głowy niereagujących na leczenie zachowawcze należy rozważyć wdrożenie leczenia chirurgicznego. W nagłych przypadkach obniżenie ciśnienia wewnątrzczaszkowego można uzyskać po zastosowaniu sterydoterapii dożylniej, jest to jednak leczenie krótkotrwałe. Należy pamiętać, że leki sterydowe powodują przyrost masy ciała oraz wtórny wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego po ich odstawieniu. Z tego powodu nie są one polecane w leczeniu przewlekłym.

Fenestracja nerwu wzrokowego oraz odprowadzenie p.m.r. za pomocą połączeń lędźwiowo-otrzewnowych oraz komorowo-otrzewnowych są to dwie dostępne metody leczenia chirurgicznego i.n.w. Żadna z tych metod nie ma istotnie większej skuteczności. Fenestracja nerwu wzrokowego jest skuteczna u około 2/3 pacjentów, niestety w ok. 1/3 przypadków po wstępnej poprawie dochodzi po pewnym czasie do ponownego nasilania się objawów okulistycznych. Połączenia mające na celu odprowadzenie p.m.r. z kolei wiążą się z ryzykiem wystąpienia infekcji, dysfunkcji układu zastawkowego, zespołu przedrenowania czy jatrogennego zespołu Chiari typu I. Szacowana ilość pacjentów z i.n.w., u których wykonano tego typu zabieg, oceniana jest na ok. 20%.

Pomimo wdrożonego leczenia możliwa jest całkowita utrata wzroku u pacjentów z i.n.w. W badaniach na mieszanej grupie pacjentów pediatrycznych oraz dorosłych wystąpienie całkowitej obuocznej utraty wzroku zostało ocenione na 5%. Stałe pogorszenie ostrości widzenia występuje u 10% dzieci, a zaburzenia pola widzenia oceniane są na ok. 17%. Wystąpienie tych zmian nie koreluje z nasileniem objawów obrzęku tarczy nerwu wzrokowego, czasem trwania objawów, występowaniem przejściowego pogorszenia widzenia oraz z neuropatiami nerwów czaszkowych.

Konieczne jest kontynuowanie badań w celu ustalenia etiologii powstania zespołu i.n.w. oraz podjęcie próby przeprowadzenia badań prospektywnych, dających więcej danych na temat określenia czynników ryzyka, częstości nawrotów oraz skuteczności leczenia, szczególnie w grupie dzieci.

Oprac. Danuta Stettner

Łagodna dziecięca padaczka z iglicami w okolicach centralnoskroniowych (BECTS): leczyć czy nie leczyć, oto jest pytanie

Benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes (BECTS): to treat or not to treat, that is the question.

John R. Hughes

Epilepsy & Behavior 2010; 19: 197–203

Łagodna padaczka dziecięca z iglicami w okolicach centralnoskroniowych (BECTS), zwana również padaczką rolandyczną, jest jedną z najczęstszych padaczek okresu dziecięcego. Napady najczęściej przebiegają jako drgawki kloniczne mięśni twarzy z zaburzeniami mowy, niekiedy również z towarzyszącymi napadami uogólnionymi toniczno-klonicznymi, większość z nich występuje w nocy, kiedy rodzice śpią, w związku z tym trudno jest określić rzeczywistą liczbę napadów. Głównym celem niniejszego artykułu jest przegląd opublikowanego piśmiennictwa dotyczącego wskazań do leczenia lekami przeciwpadaczkowymi dzieci z rozpoznaniem BECTS. Poddano również ocenie inne niż napady zaburzenia obserwowane u chorych dzieci oraz wpływ występowania wyładowań w EEG międzynapadowym na te zaburzenia. U dzieci chorujących na ten rodzaj padaczki częściej niż w populacji dzieci zdrowych stwierdza się: obniżenie ilorazu inteligencji, dysleksję oraz dyskalkulię, zaburzenia psychiatryczne, nieprawidłową percepcję i orientację przestrzenną, zaburzenia koordynacji wzrokowo-ruchowej. Innymi zaburzeniami związanymi z występowaniem wyładowań w zapisie EEG są trudności w uczeniu się, szczególnie w czytaniu, ale również w pisaniu oraz liczeniu, przejściowe zaburzenia poznawcze, zaburzenia psychomotoryczne lub percepcji, szczególnie zaburzenia uwagi. Zwraca uwagę związek pomiędzy występowaniem zaburzeń uczenia się z dużą ilością wyładowań napadowych w czasie snu. Szczególnie widoczne jest to w zakresie zaburzeń czytania. W jednym z badań zwrócono uwagę na szczególnie silny związek pomiędzy zaburzeniami percepcji, zaburzeniami psychomotorycznymi, ze szczególnym uwzględnieniem zaburzeń mowy, a występowaniem wyładowań w lewej półkuli. W badaniach kontynuowanych po ustąpieniu zmian napadowych w zapisach EEG obserwowano całkowite lub niemal całkowite ustąpienie zaburzeń uwagi. Autorzy podają również znaczną poprawę funkcji poznawczych (szczególnie w zakresie mowy) po zahamowaniu wyładowań napadowych w międzynapadowych zapisach EEG za pomocą leczenia farmakologicznego.

W artykule ujęto 96 badań prowadzonych u dzieci z BECTS. W tych badaniach we wnioskach w 2/3 przypadków autorzy wypowiadali się za leczeniem dzieci z BECTS, w 1/3 autorzy skłaniali się raczej za niestosowaniem leków przeciwpadaczkowych w tym zespole. W dwu badaniach autorzy opowiadali się za leczeniem wszystkich pacjentów z BECTS, szczególnie po wystąpieniu pierwszego

napadu, podając iż ryzyko wystąpienia kolejnego w ciągu 6 miesięcy wynosi 67%. W innych pracach, gdzie autorzy opowiadali się za włączeniem leczenia, czynnikami, które były szczególnie podkreślone jako przemawiające za terapią przeciwpadaczkową, były: wczesny początek występowania napadów, ich duża ilość, występowanie napadów toniczno-klonicznych. Część badaczy podkreśla również konieczność włączenia leczenia, aby zapobiec występowaniu zaburzeń poznawczych, szczególnie u młodszych pacjentów. W żadnym z cytowanych badań nie wysunięto wniosku, aby wcale nie leczyć pacjentów z BECTS, odnosząc się do reguły, że „leczenie nie może być gorsze niż choroba” lub konkludując, że decyzja o leczeniu powinna być podjęta po dokładnej analizie przebiegu choroby i obserwacji pacjenta. W jednym z badań we wnioskach przyjęto również strategię „raczej nie leczyć”, pomimo iż wyniki wskazywały na istotną statystycznie ($P=0,001$) różnicę w ilości występowania napadów uogólnionych toniczno-klonicznych u pacjentów leczonych i nieleczonych. Inni badacze opowiadali się za włączeniem leczenia po wystąpieniu drugiego napadu.

W dostępnych pracach oceniano skuteczność stosowania różnych leków przeciwpadaczkowych. Najwięcej pozytywnych rekomendacji uzyskało zastosowanie kwasu walproinowego – lek ten nie tylko zmniejsza ilość napadów oraz powoduje mniej nieprawidłowości w zapisach EEG, ale także podnosi próg potencjałów wywołanych ruchowych i zmniejsza ilość mioklonii ujemnych. Europejska grupa ekspertów wskazuje na kwas walproinowy jako na lek z wyboru w leczeniu pacjentów z BECTS.

Zastosowanie karbamazepiny zostało ocenione pozytywnie w dziewięciu badaniach – lek ten nie tylko prowadził do zmniejszenia ilości napadów, ale także skracał endogenne poznawczy potencjał P300, co skutkowało poprawą zdolności poznawczych. Karbamazepina (oraz okskarbazepina) uważana jest za lek z wyboru przez amerykańskich epileptologów. Jednak nie jest to lek rekomendowany przez wszystkich badaczy – w 12 badaniach zgłoszono zastrzeżenia co do stosowania CBZ w tej grupie chorych. Jako główne problemy związane z leczeniem CZB wymieniane były: wywołanie ujemnych mioklonii, atypowych napadów nieświadomości oraz czasami indukcja bioelektrycznego stanu padaczkowego okresu snu. Innymi wymienianymi objawami ubocznymi były pogorszenie wyników w testach wzrokowych, pogorszenie funkcji przypominania przy opowiadaniu, problemy z mową.

W siedmiu badaniach wskazano na pozytywny efekt zastosowania sulthiamu – uzyskano nie tylko redukcję napadów, ale również zmniejszenie ilości występowania iglic w zapisie EEG. Zastosowanie benzodiazepiny było ocenione w siedmiu badaniach (wszystkie z nich brały pod uwagę clonazepam) – wszędzie uzyskano redukcję ilości wyładowań napadowych oraz w niektórych wypadkach całkowite zahamowanie występowania ogniskowej czynności wolnej. Levetiracetam był zastosowany w czterech badaniach – szczególną uwagę zwracano na bezpieczeństwo stosowania oraz brak działań ubocznych, jak również na poprawę w rozumieniu ze słuchu oraz pamięci słownej. W dwóch badaniach omówiono również zastosowanie

steroidów, szczególnie skutecznych w leczeniu ujemnych mioklonii, jedno badanie zaś polecało zastosowanie gabapentyny.

Oprócz karbamazepiny krytycznie oceniono użycie lamotryginy – w trzech badaniach wykazano możliwość wywołania przez ten lek uogólnionych zespołów iglica–fala, zaburzeń o typie afazji oraz pogorszenia funkcji poznawczych. Również okskarbazepina w jednym badaniu oceniona była negatywnie – wiązano z jej zastosowaniem możliwość nasilenia napadów oraz wystąpienia nietypowych napadów nieświadomości z uogólnionymi zespołami iglica–fala w zapisie EEG. Podobne działanie przypisane było również w jednym badaniu fenobarbitalowi. Przy zastosowaniu sulthiamu z kolei zgłaszano możliwość pogorszenia funkcji czytania, pamięci, uwagi oraz umiejętności matematycznych.

Fakt, że 1/3 cytowanych badaczy jest raczej przeciwna włączaniu leczenia w łagodnej padaczce dziecięcej z iglicami w okolicach centralnoskroniowych wskazuje na obecność dużych kontrowersji w tej kwestii. Z drugiej jednak strony dwukrotnie więcej badań przemawia za włączaniem leczenia, dostarczając dowodów na jego skuteczność.

Oprac. Danuta Stettner

Stymulacja nerwu błędnego w napadach z upadkami (drop attacks) u dzieci

Vagus nerve stimulation for drop attacks in a pediatric population

Muhammad M. Abd-El-Barr, Jacob R. Joseph, Rebecca Schultz, Joseph L. Edmonds, Angus A. Wilfong, Daniel Yashor
Epilepsy&Behavior 2010; 19: 394–399

Drop attack (napady z upadkiem) to wyjątkowo wyniszczający rodzaj napadów, wpływających wyraźnie na obniżenie jakości życia i upośledzenie zdolności poznawczych dzieci. Napady padaczkowe z upadkami mogą wystąpić zarówno w padaczkach z napadami uogólnionymi, jak i ogniskowymi, często łącząc się z innymi typami napadów. Może do nich dochodzić w przebiegu napadów atonicznych, tonicznych lub innych. Klasyczne atoniczne napady upadków charakteryzują się gwałtowną utratą napięcia we wszystkich mięśniach antygravitacyjnych, która sprawia, że pacjent nagle upada. Towarzyszy im zmniejszona aktywność w zapisie EMG. Niektóre napady atoniczne obejmują jedynie mięśnie utrzymujące głowę i w ich następstwie obserwowane jest opadanie głowy (*head nods*). Toniczne napady upadków cechuje nagłe zwiększenie napięcia mięśniowego większości dużych grup mięśni, co również wywołuje upadek. W literaturze opisano również inne typy napadów upadków, ale nie są one przedmiotem tej pracy.

Uważa się, że napady upadków w padaczce uogólnionej pojawiają się w następstwie aktywacji negatywnych pól ruchowych, takich jak dodatkowe pole ruchowe. Istnieją

dowody na to, że w patogenezie *drop attacks* w padaczce ogniskowej występuje wtórna obustronna synchronia kory mózgowej. Ponieważ poprzeczne przecięcie ciała modzelowatego hamuje obustronną synchronię, uznano że kalozotomia będzie racjonalnym postępowaniem w lekoopornych napadach upadków. W szczególności może być wskazana u chorych ze złożonymi napadami częściowymi z ogniskiem w płacie czołowym. Jeśli jednak ognisko znajduje się np. w płacie skroniowym, efekt kalozotomii może nie być tak dobry ze względu na istnienie innych niż ciało modzelowate połączeń międzypółkulowych umożliwiających przeciwstronne rozchodzenie się pobudzenia, np. poprzez spoidło hipokampa. Udowodnione jest, że stymulacja nerwu błędnego (VNS) zmniejsza częstotliwość różnych typów napadów, zarówno częściowych jak i uogólnionych. Mechanizm kontroli napadów przez VNS nie jest dobrze poznany, ale może łączyć się z desynchronizacją aktywności synaptycznej, zmniejszoną aktywnością struktur limbicznych i uwolnieniem norepinefryny. Choć VNS stosowano u pacjentów z napadami upadków, niewiele wiadomo na temat wpływu VNS konkretnie na ten typ napadów.

W pracy autorzy opierając się na bazie danych pacjentów pediatrycznych z padaczką, którym wszczepiono stymulator nerwu błędnego, analizowali grupę pacjentów z dominującym typem napadów upadków. Praca ma charakter retrospektywny. Przeanalizowano dokumentację wszystkich pacjentów leczonych VNS w Texas Children's Hospital (TCH) w latach 2000–2008. Oceniano kontrolę napadów padaczkowych przed, a następnie po 3, 6 i 12 miesiącach od założenia VNS (bezwzględna średnia liczbę *drop attacks* dziennie, obliczenie proporcji średniej dziennej liczby napadów). Ponadto w tych samych przedziałach czasowych zastosowano ocenę wyników leczenia w systemie podobnym do trzypoziomowej skali Oguni stosowanej w ocenie skuteczności kalozotomii, klasyfikując poprawę jako niewielką lub żadną (<50% redukcji napadów) co odpowiada klasie D i E Oguni, średnią – (pomiędzy 50 i 75% redukcji napadów) klasa C Oguni i doskonałą (>75% redukcji napadów) – klasy A i B Oguni. Grupę badaną stanowiło 244 dzieci leczonych VNS w latach 2000–2008. Spośród tych pacjentów u 43 (18%) *drop attacks* były głównym typem napadów. Troje pacjentów przeszło kalozotomię przed wszczepieniem stymulatora i zostało wykluczonych z podstawowej analizy, ale zostali omówieni w jej dalszej części. Średnia wieku pacjentów z *drop attacks* w chwili wszczepienia stymulatora wynosiła 9(+/- 4) lata, 63% pacjentów (27/43) stanowili chłopcy. Przed wszczepieniem stymulatora pacjenci mieli napady średnio przez 7,1 lat (0,75–19 lat), 60% pacjentów (26/43) miało dominujące atoniczne *drop attacks*, 16% (7/43) miało toniczne *drop attacks* a u 23% (10/43) dominowały napady z opadaniem głowy. 84% (36/43) miało oprócz *drop attacks* także inne typy napadów. U 51% (22/43) etiologia była objawowa, u 35% skrytopochodna, u 11% (4/43) nie została sklasyfikowana. Przed wszczepieniem stymulatora pacjenci przyjmowali przeciętnie 2,7 (+/- 1,2) leki przeciwpadaczkowe. Końcowe badanie kontrolne przeprowadzono średnio po 44,4 miesiącach (w przedziale

12–94 miesięcy). Po 3 miesiącach od wszczęcia VNS obserwowano znaczny spadek ($P < 0,5$ w teście t studenta) bezwzględnej liczby napadów ze średniej 3,1 do 1,1 upadków dziennie. Po 6 miesiącach liczba *drop attacks* dziennie nadal utrzymywała się na znacznie niższym poziomie. Po 12 miesiącach dzienna liczba napadów nadal była niższa niż przed zastosowaniem VNS (3,1 do 1,7), ale różnica ta nie była już znamieną statystycznie ($P = 0,2$). Utrata znamienności statystycznej po 12 miesiącach wydaje się wynikać przede wszystkim z nasilenia napadów u 7 z 19 pacjentów, u których początkowo obserwowano dobrą reakcję na VNS.

Przy zastosowaniu oceny wyników leczenia w systemie podobnym do trzy poziomowej skali Oguni po 3 miesiącach proporcje pacjentów w różnych „słupkach” (poprawa żadna, średnia i doskonała) były prawie równe, jednakże przy ostatniej kontroli widać było wyraźne zróżnicowanie: u prawie wszystkich pacjentów poprawa była niewielka/żadna (<50% redukcji napadów) lub też doskonała (>75%), jedynie u nielicznych (8%) – średnia (50–75%). Autorzy nie znaleźli znamienych ($P < 0,05$) korelacji pomiędzy powodzeniem leczenia przy ostatniej kontroli (rozumianym jako poprawa >75% w *drop attacks*) a czynnikami takimi, jak: płeć, wiek przy wystąpieniu napadów, czas występowania napadów przed wszczęciem VNS, obecność napadów innego typu, średnia liczba *drop attacks* dziennie przed zastosowaniem VNS. Przy końcowym badaniu znaczącą poprawę kontroli napadów (>75%) częściej obserwowano u pacjentów z napadami opadania głowy (5/6, 83%) niż u pacjentów z tonicznymi *drop attacks* (2/6, 33%), pośredni odsetek znaczącej poprawy (48%) obserwowano u pacjentów z atonicznymi *drop attacks*. W zapisach EEG opisywano wyładowania padaczkowe z ogniskiem w płacie czołowym, ciemieniowym, skroniowym lub potylicznym; wieloogniskowe, uogólnione lub też nieokreślone. Spośród 43 pacjentów u 33 (77%) możliwa była analiza zapisów EEG. W tej grupie znaczącej poprawy (>75%) doświadczyło 5 z 7 (72%) pacjentów z ogniskowymi wyładowaniami padaczkowymi (czołowe, ciemieniowe lub skroniowe), natomiast spośród 8 pacjentów ze zmianami uogólnionymi lub nieznaną lokalizacją taka poprawa nastąpiła tylko u jednego (13%). Pięciu pacjentów, u których leczenie VNS nie powiodło się, zostało następnie poddanych kalozotomii. Większość z tych pacjentów (4/5, 80%) miała dobre wyniki zabiegu, plasujące się w klasie A lub B w skali Oguni. Tylko u jednego pacjenta poprawa w częstotliwości *drop attacks* była średnia (klasa C). U wszystkich tych pacjentów zmiany w EEG były wieloogniskowe, uogólnione lub nieokreślone. Trzech pacjentów, u których terapia VNS została zastosowana po uprzedniej kalozotomii, nie uwzględniliśmy w powyższej analizie. Rozważano u nich terapię VNS, ponieważ mimo wcześniejszej kalozotomii nadal mieli napady z upadkami. Dwoje z nich po zastosowaniu VNS osiągnęło wyniki bardzo dobre, plasujące się w klasie A Oguni. VNS miało też pozytywne działanie na napady innych typów. Przy końcowym badaniu kontrolnym poprawę w innych typach napadów stwierdzono u 17 z 27 pacjentów (63%), u 6 z 27 (22%) nie nastąpiły żadne zmiany i jedynie u 4 z 27 (15%) zaobserwowano pogorszenie.

W pracy autorzy opisali dużą grupę pacjentów z napadami upadków, których poddano leczeniu VNS. Stwierdzili, że VNS prowadziła do obniżenia średniej liczby *drop attacks* u większości pacjentów. Uzyskane wyniki sugerują, że korzystne działanie VNS na napady upadków zwiększa się w pierwszych miesiącach po rozpoczęciu terapii. Obserwacja ta jest zgodna z wynikami innych autorów, według których skuteczność VNS wydaje się wzrastać wraz z upływem czasu [Ben-Menachem, Morris, Uthman]. W pracy wykazano, że u niektórych pacjentów po roku od wszczęcia stymulatora następuje faza „plateau”, w tym czasie zaznacza się wyraźna różnica między pacjentami „reagującymi” a „niereagującymi” na terapię. Autorzy nie wykazali związku między płcią, wiekiem przy pojawieniu się napadów, okresem występowania napadów przed wszczęciem VNS, obecnością napadów innego typu, etiologią czy średnią liczbą *drop attacks* dziennie przed założeniem VNS a efektami leczenia. Podobne obserwacje pojawiają się w piśmiennictwie, co może wskazywać na fakt, iż trudno jest przewidzieć przed wszczęciem stymulatora, którzy pacjenci w największym stopniu skorzystają z leczenia. Stwierdzono natomiast, że pacjenci, u których dominują napady atoniczne z opadaniem głowy, zazwyczaj reagują lepiej na terapię VNS niż pacjenci z tonicznymi napadami upadków, a pacjenci z atonicznymi napadami upadków osiągają rezultaty pośrednie. To zróżnicowanie można tłumaczyć domniemanym mechanizmem działania terapii VNS. Chociaż nie jest on dobrze poznany, uważa się, że efferentne połączenia nerwu błędnego z różnymi strukturami mózgu są bardzo istotne dla jego zdolności zmniejszania częstotliwości napadów. Podczas atonicznych *drop attacks* obserwuje się utratę napięcia w mięśniach osiowych, co może wynikać z zahamowania szlaków korowo-siatkowych, na które działa nerw błędny. Napady toniczne natomiast polegają na asymetrycznym skurczu mięśni osiowych i/lub kończyn, na które aktywacja nerwu błędnego nie ma tak bezpośredniego wpływu. Zjawisko zwiększonej skuteczności VNS przy atonicznych *drop attacks* w niektórych, choć nie we wszystkich badaniach jest ewidentne. Kolejny czynnik, który może okazać się ważny dla określenia, czy pacjent skorzysta z leczenia VNS w leczeniu napadów, to lokalizacja ogniska. Spośród pacjentów niereagujących na VNS większość miała uogólnione zaburzenia padaczkokształtne w EEG, niektórzy z tych pacjentów przeszli następnie kalozotomię, po której ich wyniki były bardzo dobre. Autorzy wyraźnie podkreślają, że stosowanie VNS w *drop attacks* (czy innych typach napadów) jest procedurą paliatywną, a nie leczniczą. W tym kontekście należy oceniać skuteczność VNS i porównywać ją z inną procedurą paliatywną stosowaną w leczeniu *drop attacks*, mianowicie kalozotomią. Nie znaleziono prac, w których prowadzono by badania prospektywne, randomizowane, z podwójnie ślepą próbą, porównujących te dwie paliatywne metody w leczeniu napadów upadków.

Niedawne badania oceniające długoterminową skuteczność kalozotomii i VNS pokazują, że kalozotomia jest dość skuteczna w łagodzeniu *drop attacks*, z redukcją napadów >75% u 70–90% pacjentów [Sunaga, Tanriverdi], ale może być mniej skuteczna wobec innych typów napadów

[Asasi-Pooya]. Wyniki uzyskane przez autorów dla terapii VNS pokazują mniej wyraźną poprawę w *drop attacks*, ze znaczącą redukcją u około 50% pacjentów, co sugeruje że VNS jest nieco mniej skuteczna od kalozotomii w leczeniu tego typu napadów. Jednakże, ze względu na mniej inwazyjny charakter w porównaniu do kalozotomii, jest to zdaniem autorów dobra początkowa procedura paliatywna u pacjentów z lekoopornymi napadami upadków, szczególnie u pacjentów z ich formą atoniczną, u pacjentów z ogniskowymi padaczkokształtnymi zaburzeniami w EEG i u pacjentów, u których dodatkowo występują inne niż *drop attacks* typy napadów, które również dobrze odpowiadają na leczenie VNS. Ponadto kalozotomia (szczególnie całkowita) może prowadzić u dzieci do dodatkowego upośledzenia funkcji poznawczych i innych potencjalnych powikłań związanych z zabiegiem neurochirurgicznym.

Wyniki uzyskane przez autorów sugerują, że po około roku od wszczęciu VNS widoczna jest wyraźna różnica między pacjentami „reagującymi” a „niereagującymi” na ten typ terapii i to na tym etapie powinno się rozważać kalozotomię u pacjentów z niezadowolającym efektem leczenia. Kalozotomia jest bardziej inwazyjna, ale prawdopodobnie też bardziej skuteczna w długoterminowym uśmierzeniu napadów upadków [Sunaga, Tanriverdi]. Wykazano też, że u niektórych pacjentów VNS daje tylko krótkotrwałe korzyści. W pracy oceniano jedynie niewielką grupę pacjentów, którzy przeszli zarówno kalozotomię, jak i VNS i często po niepowodzeniu pierwszej w kolejności procedury rezultaty drugiej były lepsze, co sugeruje, że neurobiologiczne mechanizmy działania tych procedur są różne i że niepowodzenie jednej nie oznacza automatycznie niepowodzenia drugiej.

Opracowując ogólny plan leczenia padaczki lekoopornej, a w szczególności z napadami upadków, należy z rozwagą przeanalizować wiele czynników. Wskazane jest podejście wielodyscyplinarne, z udziałem neurologów, epileptologów, neuropsychologów, neurochirurgów i członków rodziny pacjenta. Powinno się starannie rozważyć czynniki ryzyka przy zabiegu operacyjnym u danego pacjenta, typ(y) *drop attacks*, lokalizację ognisk padaczkowych i wpływ psychospołeczny napadów na życie pacjenta i jego rodziny. Terapia z użyciem VNS jest mniej inwazyjna, niesie mniejsze ryzyko skutków ubocznych i wydaje się szczególnie skuteczna w atonicznych *drop attacks* połączonych z opadaniem głowy u pacjentów z ogniskowymi zaburzeniami padaczkokształtnymi. Z drugiej strony kalozotomia daje większą szansę redukcji napadów upadków u większej liczby pacjentów oraz większe prawdopodobieństwo długotrwałych efektów. Uzasadnione jest wzięcie pod uwagę leczenia dzieci w pierwszej kolejności mniej inwazyjną terapią paliatywną, jaką jest VNS. W przypadkach, w których po roku leczenia VNS nie ma poprawy w łagodzeniu *drop attacks*, należy rozważyć przeprowadzenie kalozotomii.

Oprac. Magdalena Dudzińska

Zmiany padaczkopodobne w zapisach EEG u dzieci z rozpoznaniem ADHD

Epileptiform abnormalities in children diagnosed with attention deficit/ hyperactivity disorder

Dobrinko Socanski, Anita Herigstad, Per Hove Thomsen, Dag Aarsland, Tor Ketil Larsen

Epilepsy&Behavior 2010; 19: 483–486

ADHD występuje u 3–7% dzieci i jest jednym z najczęstszych zaburzeń neurobehawioralnych. Zdecydowanie częściej dotyczy chłopców, w całej populacji około trzy razy częściej, natomiast wśród chorych z rozpoznaniem ADHD aż pięć do dziewięciu razy częściej niż dziewczynki. Zgodnie z klasyfikacją DSM-IV-TR wyróżnia się trzy typy ADHD: z dominującą nadaktywnością i impulsywnością, z dominującymi zaburzeniami uwagi (ADHD-I) oraz najczęściej spotykany typ mieszany (ADHD-C). W literaturze istnieją doniesieniami wskazujące u dzieci z ADHD na częstsze niż w ogólnej populacji występowanie w zapisach EEG międzynaapadowych zmian padaczkopodobnych. Opisywano też w tej grupie chorych częstsze niż u zdrowych dzieci występowanie potencjałów rolandycznych, zwłaszcza w grupie z dominującymi objawami nadruchości i impulsywności. Ponadto różni autorzy zwracali uwagę na zwiększone, w porównaniu z całą populacją, ryzyko wystąpienia ADHD u dzieci z padaczką, głównie postaci z zaburzeniami uwagi. Opisywano też ADHD jako czynnik ryzyka występowania nieprovokowanych drgawek u dzieci (zwłaszcza postaci z dominującymi zaburzeniami uwagi). Autorzy niniejszej pracy postanowili ocenić występowanie zmian padaczkokształtnych (*epileptiform abnormalities*) w międzynaapadowych zapisach EEG u dzieci z rozpoznaniem ADHD.

Praca ma charakter retrospektywny. Analizowano dokumentację dzieci z ADHD w wieku 5–14 lat, diagnozowanych w okresie od stycznia 2000 r. do grudnia 2005 r. w Oddziale Psychiatrii Dzieci i Młodzieży Szpitala Uniwersyteckiego w Stavanger w Norwegii. Ocenie poddano grupę 607 dzieci hospitalizowanych w tym okresie z rozpoznaniem ADHD. Przeprowadzono ustrukturyzowany wywiad mający na celu ustalenie informacji klinicznych, takich jak opis ewentualnych napadów i przyjmowanych leków oraz badanie neurologiczne i psychiatryczne zgodnie z przyjętym schematem. Ponadto stosowano standaryzowane narzędzia psychiatryczne, takie jak Child Behavior Checklist, Conners' Parent/Teacher Rating Scale i ADHD Rating Scale IV. Na podstawie wywiadu i innych procedur diagnostycznych stawiano rozpoznanie ADHD i jego podtypów oraz inne rozpoznania psychiatryczne zgodnie z kryteriami DSM-IV. Pacjenci z IQ poniżej 50 oraz spełniający kryteria całościowych zaburzeń rozwojowych byli wykluczeni z badania.

U 517 dzieci wykonano 20-minutowy zapis EEG czuwania, bez deprywacji snu z hiperwentylacją i fotostymulacją. Zapisy EEG klasyfikowano jako wykazujące lub nie

grafoelementy padaczkokształtne. Pacjenci ze zmianami byli następnie podzieleni na podgrupy z obecnością zmian ogniskowych lub nieogniskowych, a wśród pacjentów ze zmianami ogniskowymi osobno oceniano dzieci, u których występowały potencjały rolandyczne. Ponadto podzielono dzieci w zależności od występowania napadów padaczkowych w wywiadzie.

W wyniku przeprowadzonej analizy stwierdzono występowanie grafoelementów padaczkowych u 39 (7,5% dzieci), chociaż w dwu przypadkach zmiany występowały jedynie w trakcie aktywacji (u jednego pacjenta w trakcie HW, u drugiego w trakcie FS). Grupy dzieci nie różniły się pod względem wieku. W grupie dzieci, u których występowały grafoelementy padaczkokształtne, widoczna była przewaga dziewczynek (28,1% v. 16,9%). W tej grupie także częściej niż u dzieci z prawidłowym EEG spotykany jest podtyp ADHD z deficytem uwagi (41% v. 10,5%). Napady padaczkowe w wywiadzie stwierdzano u 14 (2,5%) dzieci i częściej u tych ze zmianami padaczkopodobnymi (30,8%) niż bez nich (0,4%; $p < 0,000$). Po wyeliminowaniu pacjentów, u których wcześniej występowały napady padaczkowe (14 pacjentów: 12 z obecnością zmian i 2 bez przy rozpoznaniu ADHD), częstość występowania grafoelementów padaczkokształtnych u dzieci z ADHD wyniosła 5,4%. Wśród 39 dzieci ze zmianami padaczkopodobnymi u 21 (53,9%) występowały one w sposób uogólniony, 16 (41%) miało zmiany ogniskowe, a 2 (5,1%) mieszane. W 9 przypadkach (1,7% całej grupy) stwierdzano potencjały rolandyczne.

W dyskusji autorzy porównali wyniki swoich badań z wcześniejszymi doniesieniami. W kilku pracach występowanie padaczkopodobnych nieprawidłowości w zapisach EEG dzieci zdrowych z różnych obszarów geograficznych wahało się od 2,4 do 5,0%. W badaniach obejmujących dzieci z ADHD częstość występowania grafoelementów padaczkowych wahała się od 4,8 do 15,4%. Najwyższy odsetek zmian padaczkokształtnych (15,4%) u dzieci z ADHD obserwował Hemmer i wsp. w grupie wiekowej 3–20 lat u pacjentów ocenianych pod kątem włączenia leków stymulujących. Holtman i wsp. donosili o wysokim odsetku potencjałów rolandycznych (5,6%) wśród dzieci z ADHD bez padaczki w wywiadzie i sugerowali, że ich obecność łączy się z występowaniem ADHD-C (typ mieszany). Częstość ta jest wyższa niż w wynikach uzyskanych przez autorów omawianej pracy, a także trzy do pięciu razy wyższa niż opisywana w całej populacji.

Autorzy zwracają szczególną uwagę na to, że niezależnie od wcześniejszego występowania napadów padaczkowych w wywiadzie u dzieci z obecnością zmian padaczkokształtnych w EEG występuje wyraźnie większy odsetek podtypu ADHD-I (41% w porównaniu do 10,5% u dzieci bez tych zmian). We wcześniejszych pracach zależność taką obserwowano jedynie u pacjentów z rozpoznaną padaczką. Podkreślono także, że u pacjentów z padaczką i ADHD wiele czynników może wpływać na występowanie podtypu z przeważającym deficytem uwagi, np. dyskretne napady padaczkowe, przejściowy wpływ częstych wyładowań padaczkowych, leki przeciwpadaczkowe i podatność na zaburzenia neurorozwojowe.

Występowanie międzynapadowych wyładowań padaczkokształtnych może pozostawać w związku z zaburzeniami poznawczymi, zaburzeniami uwagi i/lub zaburzeniami zachowania. Przejściowe trudności poznawcze podczas częstych podklinicznych wyładowań padaczkowych mogą wpływać na uwagę i funkcje poznawcze nawet przy braku klinicznych napadów. Becker i wsp. sugerował, że badanie dzieci z ADHD przed okresem dojrzewania powinno zawierać EEG, niezależnie od wcześniejszego występowania napadów padaczkowych lub innych znanych zaburzeń neurologicznych.

Obecność międzynapadowych zmian padaczkokształtnych pomaga w potwierdzeniu rozpoznania padaczki, ułatwia zdefiniowanie zespołu padaczkowego, dostarcza informacji pomocnych w planowaniu farmakoterapii oraz kwalifikacji pacjentów do leczenia neurochirurgicznego. Z drugiej strony międzynapadowe grafoelementy padaczkowe występują także u dzieci bez padaczki. Centralnoskroniowe iglice (potencjały rolandyczne) są związane z wiekiem i mają tendencję do zanikania w okresie dojrzewania. Uogólnione zespoły iglicy z falą wolną 3–4c/s często występują w uogólnionych padaczkach idiopatycznych, ale spotykane też są u bezobjawowych krewnych pacjentów z padaczką. Nieprawidłowości padaczkopodobne występują także u zdrowych dzieci. Wymaga to szczególnej ostrożności gdyż nadinterpretacja zapisów EEG może się przyczynić do błędnej diagnozy. Konieczne są dalsze badania celem oceny potrzeby wykonywania EEG u dzieci z ADHD, ze zwróceniem szczególnej uwagi na podejrzenie o ADHD-I, gdyż w tej grupie jest większe prawdopodobieństwo występowania grafoelementów padaczkowych w rutynowym zapisie EEG.

Podsumowując: Częstość występowania grafoelementów padaczkowych w rutynowym EEG u dzieci z rozpoznaniem ADHD wyniosła 7,5%, lecz po wykluczeniu pacjentów z padaczką w wywiadzie zmniejszyła się do 5,4%. Nie jest do końca jasne, czy istnieje znamienna różnica w częstości występowania zmian padaczkokształtnych między dziećmi zdrowymi a dziećmi z ADHD. W grupie z ADHD, w której stwierdzano obecność zmian w EEG, było więcej dziewczynek (28,1% w porównaniu do 16,9% bez tych zmian) i większa ilość typu ADHD-I (41% v. 10,5%) niezależnie od występowania padaczki w wywiadzie. Potrzebne są dalsze badania celem identyfikacji następstw klinicznych występowania grafoelementów padaczkowych u dzieci z ADHD oraz oceny częstości występowania tych zmian u dzieci z ADHD i także w zdrowej populacji na porównywalnych grupach.

Oprac. Magdalena Dudzińska