

Lek. Monika Służewska – Niedźwiedz

**Ewolucja kliniczna zespołu Panayiotopoulosa –
łagodnej dziecięcej padaczki częściowej**

Praca doktorska

Promotor: Prof. dr hab. Jacek Wysocki

Katedra Profilaktyki Zdrowotnej
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Wydział Nauk o Zdrowiu
Kierownik Katedry: Prof. dr hab. Jacek Wysocki

Poznań 2011

Jego Magnificencji Rektorowi

Panu Profesorowi dr hab. Jackowi Wysockiemu

Składam serdeczne podziękowania za okazaną życzliwość,
udzielenie cennych rad oraz pomoc w trakcie przygotowania tej pracy.

Pracę tę dedykuję mojemu Mężowi i Rodzicom

Spis treści

Lista skrótów	6
1. Wstęp	7
1.1. Padaczki i zespoły padaczkowe idiopatyczne, zależne od lokalizacji i wieku (Benign Childhood partial Seizures –BCPS)	10
1.2. Charakterystyka zespołów należących do łagodnych dziecięcych padaczek częściowych	12
1.2.1. Padaczka rolandyczna	12
1.2.2. Dziecięca padaczka potyliczna typu Gastaut	13
1.2.3. Zespół Panayiotopoulou	15
<i>1.2.3.1. Historia wyodrębnienia ZP</i>	15
<i>1.2.3.2. Współczesne poglądy na etiologię i patogenezę ZP</i>	18
<i>1.2.3.3. Genetyczne podłoże ZP</i>	21
<i>1.2.3.4. Charakterystyka kliniczna ZP</i>	22
<i>1.2.3.5. Obraz zmian elektroencefalograficznych w ZP</i>	25
<i>1.2.3.6. Ewolucja postrzegania ZP w aspekcie klinicznym</i>	27
2. Cele pracy	28
3. Materiał	29
4. Metody	30
4.1. Wywiad	30
4.2. Analiza kliniczna	30
4.3. Długofalowa obserwacja chorych z ZP	30
4.4. Badanie Elektroencefalograficzne (EEG)	32
4.5. Neuroobrazowanie	33
4.6. Analiza statystyczna danych	35

5. Wyniki	36
5.1. Częstość występowania ZP	36
5.2. Charakterystyka badanej grupy	37
5.2.1. <i>Płeć badanych dzieci</i>	38
5.2.2. <i>Wiek badanych dzieci w czasie pierwszego napadu</i>	38
5.2.3. <i>Wywiad rodzinny, wywiad dotyczący przebiegu ciąży i porodu</i>	38
5.2.4. <i>Rozwój w okresie niemowlęcym i inne istotne elementy wywiadu</i>	41
5.3. Obraz kliniczny napadów padaczkowych	43
5.4. Badanie EEG w badanej grupie	46
5.5. Neuroobrazowanie w badanej grupie	47
5.6. Długofalowa ewolucja choroby	49
5.6.1. <i>Analiza przebiegu klinicznego</i>	49
5.6.2. <i>Analiza wyników leczenia</i>	53
5.6.3. <i>Analiza ewolucji zapisu EEG</i>	56
5.6.4. <i>Analiza dalszego rozwoju dzieci z ZP</i>	56
6. Opisy wybranych przypadków klinicznych	59
6.1. Przypadek ewolucji ZP do padaczki rolandycznej	59
6.2. Przypadek typowego ZP	60
6.3. Przypadek I ZP w anomaliach naczyniowymi oun	61
6.4. Przypadek II ZP z anomaliach w oun	63
7. Dyskusja	64
8. Wnioski	86
9. Streszczenie	87
10. Piśmiennictwo	89

Lista skrótów zastosowanych w pracy

Angio-MR – angiografia rezonansu magnetycznego

BCPS (*ang. Benign Childhood Partial Epilepsies*) – Łagodne dziecięce padaczki częściowe

CO₂ – dwutlenek węgla

EEG – elektroencefalografia

FLAIR (*ang. fluid attenuated inversion recovery*) – sekwencja impulsowa tłumienia sygnału płynu mózgowo-rdzeniowego

ILEA(*ang. International League Against Epilepsy*) – Międzynarodowa Liga Przeciwpadaczkowa

LTG – lamotrygina

MR – rezonans magnetyczny

NaV1 – potencjało-zależny kanał sodowy

Non – REM (*ang. non-rapid eye movement*) – faza snu bez szybkich ruchów gałek ocznych

Oun – ośrodkowy układ nerwowy

RTG – promieniowanie rentgenowskie

SPECT (*ang. single photon emission computed tomography*) – emisyjna tomografia komputerowa pojedynczego fotonu

TK – tomografia komputerowa

TPM – topiramet

Video-EEG – videoelektroencefalografia

VPA – kwas walproinowy

ZP - Zespół Panayiotopoulou

1. Wstęp

Współczesna epileptologia rozpoczęła się de facto w drugiej połowie XX wieku, kiedy w wyniku korelacji objawów klinicznych napadów i zaburzeń elektrofizjologicznych rejestrowanych w zapisach elektroencefalograficznych (EEG) powstał pierwszy podział napadów padaczkowych, którego autorem był Henri Gastaut (37, 38). Jego klasyfikacja napadów z 1970 roku została przyjęta i rozszerzona przez Międzynarodową Ligę Przeciwpadaczkową (ILAE) w 1981 roku (Tab. 1) (16, 32, 90, 101).

Dalszym krokiem było opracowanie kryteriów rozpoznania i definicji zespołów padaczkowych, które powstało dzięki spotkaniu wybitnych epileptologów latem 1983 roku w ośrodku leczenia padaczki im. Św. Pawła w Marsylii. Stało się ono kamieniem milowym współczesnej epileptologii (90). Spośród różnych rodzajów napadów udało się wyróżnić wiele zespołów o charakterystycznej symptomatologii, etiologii, rokowaniu i standardach postępowania.

Aktualnie obowiązująca Międzynarodowa Klasyfikacja Padaczek i Zespołów Padaczkowych, wprowadzona w 1989 roku przez ILAE, ze względu na pojawienie się w piśmiennictwie opisów nowych zespołów oraz wyodrębnienie nowych postaci zespołów wcześniej znanych, została zmodyfikowana poprzez wprowadzenie wielu istotnych zmian w nazewnictwie i definicji opisanych wcześniej zespołów padaczkowych i przedstawiona w postaci propozycji Klasyfikacji Napadów Padaczkowych i Padaczek w 2001 roku (Tab. 2) (17, 28, 90, 117, 120, 124).

W 2005 roku Międzynarodowa Liga Przeciwpadaczkowa i Międzynarodowe Biuro ds. Padaczki uaktualniły definicję napadu padaczkowego i padaczki przystosowując współczesne definicje do potrzeb medycznych, badawczych, edukacyjnych i społecznych (32). Napad padaczkowy określono, jako przemijające objawy i/lub zespoły spowodowane nieprawidłową, nadmierną lub synchroniczną czynnością neuronów mózgowych. Natomiast padaczkę zdefiniowano jako zaburzenie funkcji mózgu charakteryzujące się trwałą predyspozycją do generowania napadów padaczkowych, jak również neurobiologiczne, poznawcze, psychologiczne i społeczne następstwa tego stanu. Zgodnie z tymi kryteriami do rozpoznania

padaczki wymagane jest obecnie wystąpienie co najmniej jednego napadu padaczkowego (32).

Tabela 1. Propozycja Rewizji Klinicznej i Elektroencefalograficznej klasyfikacji Napadów Padaczkowych z 1981 roku (za Jędrzejczak, 2008r.)

I. Napady częściowe (rozpoczynające się ogniskowo)		II. Napady uogólnione (drżawkowe lub niedrżawkowe)
<p>I. A. Napady częściowe proste:</p> <p>1. Z objawami ruchowymi:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) ogniskowe ruchowe b) Jacksonowskie c) zwrotne d) postawne e) fonacyjne (wokalizacja lub zatrzymanie mowy) <p>2. Z objawami swoiście czuciowymi lub somatyczno-czuciowymi:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) somatyczno-czuciowe b) wzrokowe c) słuchowe d) węchowe e) smakowe <p>3. Z objawami autonomicznymi (dolegliwości epigastryczne, bladeść, pocenie się, zaczerwienienie, „gęsia skórka”, rozszerzenie źrenic)</p> <p>4. Z objawami psychicznymi (zaburzenia wyższych czynności mózgu); te objawy rzadko występują bez zaburzeń świadomości i są częściej klasyfikowane jako napady częściowe złożone:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) z zaburzeniami rozumienia mowy b) z zaburzeniami dysmnetycznymi (déjà vu) c) z objawami zaburzeń poznawczych (stan marzeń) d) z objawami afektywnymi (strach, złość) e) złudzenia (makropsje) f) omamy <p>Zapis EEG w napadach częściowych prostych: ogniskowe, przeciwstronne wyładowania rozpoczynające się w odpowiadającym miejscu reprezentacji korowej (nie zawsze rejestrowane w badaniu z powierzchni czaszki)</p>	<p>I. B. Napady częściowe złożone</p> <p>1. Początek częściowy prosty, po czym dołącza się zaburzenie świadomości:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) z cechami napadów częściowych (jak A 1–4) i dołączający mi się zaburzeniami świadomości b) z automatyzmami <p>2. Z zaburzeniami świadomości od początku:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) tylko z zaburzeniami świadomości b) z automatyzmami <p>Zapis EEG w napadach częściowych złożonych: jednostronne lub często dwustronne wyładowania rozlane lub ogniskowe z okolicy skroniowej lub czołowo-skroniowej</p> <p>I. C. Napady częściowe rozwijające się w uogólnione:</p> <p>1. Napady częściowe proste przechodzące w uogólnione</p> <p>2. Napady częściowe złożone przechodzące w uogólnione</p> <p>3. Napady częściowe proste przechodzące w złożone, a następnie w uogólnione</p>	<p>II. A. 1. Napady nieświadomości:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) tylko z zaburzeniami świadomości b) z łagodną składową kloniczną c) ze składową atoniczną d) ze składową toniczną e) z automatyzmami f) ze składową autonomiczną <p>Objawy (b–f) mogą być izolowane lub występować w zespołach</p> <p>Zapis EEG w typowych napadach nieświadomości: zwykle regularne i symetryczne dwustronne wyładowania zespołów iglicy i fali wolnej 3 Hz również 2–4 Hz; mogą występować również zespoły wieloiglic i fal wolnych</p> <p>II. A. 2. Nietypowe napady nieświadomości:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) zmiany w napięciu mięśni są bardziej wyraźne niż w grupie A. 1 b) początek i/lub koniec napadu nie jest nagły <p>Zapis EEG w nietypowych napadach nieświadomości: zapis jest bardziej heterogenny zmiany pod postacią nieregularnych zespołów iglicy i fali wolnej, czynności szybkiej są dwustronne, ale często nieregularne i niesymetryczne</p> <p>II. B. Napady miokloniczne, zrywania miokloniczne (pojedyncze lub mnogie)</p> <p>Zapis EEG: wieloiglice i fale wolne, iglice i fale wolne lub fale ostre i fale wolne</p> <p>II. C. Napady kloniczne</p> <p>Zapis EEG: szybka czynność (10 Hz lub więcej) wolne, niekiedy iglice i fale wolne</p> <p>II. D. Napady toniczne</p> <p>Zapis EEG: niskonapięciowa szybka czynność i szybki rytm 9–10 Hz, o zmniejszającej się częstotliwości i zwiększającej się amplitudzie</p> <p>II. E. Napady toniczno-kloniczne</p> <p>Zapis EEG: Czynność 10 Hz lub więcej o zmniejszającej się częstotliwości i zwiększającej amplitudzie podczas fazy tonicznej, wymieszane falami wolnymi</p> <p>II. F. Napady atoniczne (astatyczne)</p> <p>Zapis EEG: wieloiglice i fale wolne lub płaska niskonapięciowa szybka czynność (może nastąpić połączenie napadów B i F, B i D)</p>

Tabela 2. Klasyfikacja Padaczek i Zespołów Padaczkowych z 2001 r. (za Szczepanik, 2003 r.).

I. Padaczki i zespoły padaczkowe zależne od lokalizacji	II. Padaczki i zespoły padaczkowe uogólnione	III. Padaczki nieokreślone
<p>I.A. Idiopatyczne:</p> <ol style="list-style-type: none"> Łagodna dziecięca padaczka z iglicami w okolicy centralno - skroniowej (padaczka rolandyczna) Dziecięca padaczka z wyładowaniami w okolicy potylicznej <ul style="list-style-type: none"> o wczesnym początku – typ Panayiotopoulos o późnym początku – typ Gastaut Łagodne częściowe drgawki niemowląt Idiopatyczne fotowrażliwa padaczka z płata potylicznego Rodzinna padaczka skroniowa <p>I.B. Objawowe:</p> <ol style="list-style-type: none"> Przewlekła postępująca padaczka ciągła wieku dziecięcego (zespół Kożewnikowa) Padaczki objawowe z płata skroniowego Padaczki objawowe z płata ciemieniowego Padaczki objawowe z płata potylicznego Padaczko objawowe o niestalanej lokalizacji ogniska Zespoły padaczek objawowych częściowych charakteryzujących się napadami wywołanymi przez specyficzne bodźce. <p>I.C. Skrytopochodne:</p> <ol style="list-style-type: none"> padaczki skrytopochodne z płata skroniowego Padaczki skrytopochodne z płata czołowego. Padaczki skrytopochodne z płata ciemieniowego. Padaczki skrytopochodne z płata potylicznego. Padaczki skrytopochodne o niestalanej lokalizacji ogniska 	<p>II.A. Idiopatyczne:</p> <ol style="list-style-type: none"> Łagodna miokloniczna padaczka niemowląt Dziecięca padaczka z napadami nieświadomości Młodzieńcza padaczka z napadami nieświadomości Młodzieńcza padaczka miokloniczna Padaczka z napadami toniczno-klonicznymi okresu budzenia Uogólnione padaczki z drgawkami gorączkowymi plus padaczki z napadami wyzwalanymi przez swoiste bodźce <p>II.B. Skrytopochodne lub objawowe:</p> <ol style="list-style-type: none"> Zespół Westa Zespół Lennox-Gastauta Padaczka z napadami miokloniczno-astatycznymi Padaczka z mioklonicznymi napadami nieświadomości <p>II.C. Objawowe:</p> <ol style="list-style-type: none"> Wczesna miokloniczna encefalopatia Wczesnoniemowląca encefalopatia padaczkowa z zapisem cisza-wyładowanie Inne objawowe padaczki uogólnione Specyficzne zespoły. Napady padaczkowe występujące w przebiegu różnych stanów chorobowych 	<p>III.A. Padaczki z napadami zarówno uogólnionymi jak i ogniskowymi</p> <ol style="list-style-type: none"> Padaczka z ciągłymi wyładowaniami zespołów iglica fala w czasie snu wolnofalowego Nabyta afazja padaczkowa (Zespół Landau - Kleffner) <p>III.B Padaczki nieokreślone jednoznacznie co do charakteru uogólnionego bądź ogniskowego.</p>

Z punktu widzenia epileptologii pediatricznej bardzo ważne są wnioski zawarte w komentarzu do przedstawionych wyżej definicji (32). Uwzględniają one takie elementy jak zależność rodzaju napadów od lokalizacji ogniska padaczkorodnego w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), oraz sposób rozprzestrzeniania się nieprawidłowego pobudzenia bioelektrycznego, jak również określony poziom dojrzałości mózgu dziecka, jako niezmiernie ważnego czynnika rzutującego na formy kliniczne napadów lub zespołów padaczkowych (32). Analiza tych parametrów i uwzględnienie ich we współczesnej definicji napadów padaczkowych i padaczki, w kontekście szerokiej gamy istniejących obecnie leków przeciwpadaczkowych, ma znaczące implikacje terapeutyczne.

Przedmiotem niniejszej pracy doktorskiej jest zespół wyodrębniony stosunkowo niedawno, bo w 2001 roku, zaliczony do grupy idiopatycznych padaczek zależnych od lokalizacji i wieku.

1.1 Padaczki i zespoły padaczkowe idiopatyczne, zależne od lokalizacji i wieku (Benign Childhood Partial Seizures – BCPS)

Padaczki i zespoły padaczkowe idiopatyczne, zależne od lokalizacji i wieku, określane również w piśmiennictwie jako łagodne dziecięce napady częściowe i związane z nimi zespoły (BCPS), stanowią jedną czwartą wszystkich zespołów padaczkowych u dzieci, z początkiem pomiędzy 2 a 13 rokiem życia (83, 81, 118, 119).

Komisja Klasyfikacji i Terminologii ILAE zaliczyła BCPS do grupy padaczek idiopatycznych zależnych od wieku i lokalizacji zmian padaczkowych, ponieważ napady padaczkowe w tych zespołach i zmiany napadowe w EEG mają charakter ogniskowy i występują wyłącznie u dzieci, które z punktu widzenia rozwoju fizycznego, intelektualnego, jak również w badaniach laboratoryjnych, poza zapisem EEG, nie wykazują odchyień oraz mają prawidłowe wyniki badań neuroobrazowych.

Jednak biorąc pod uwagę dużą częstość występowania tych zespołów uważa się, że mogą one dotknąć również dzieci z zaburzonym rozwojem psychofizycznym lub nieprawidłowymi wynikami badań neuroobrazowych (84).

Specyficzne dla łagodnych dziecięcych napadów ogniskowych (BCPS) jest połączenie obrazu klinicznego prawidłowo rozwijającego się dziecka, u którego występują rzadkie napady, z nieproporcjonalnie dużymi zmianami ogniskowymi o charakterze napadowym w zapisie EEG.

Uważa się, że około 10-40% dzieci z BCPS może mieć tylko jeden napad w życiu i z tego względu wprowadzona w 2005 roku poprawka ILAE do definicji padaczki, pozwalająca rozpoznać padaczkę nawet w przypadku wystąpienia pojedynczego napadu, pozwala adekwatniej rozpoznać wyżej wymienione zespoły. Biorąc pod uwagę, że nie zawsze po pierwszym napadzie wykonywana jest diagnostyka elektroencefalograficzna częstość występowania tych zespołów wydaje się być niedoszacowana (83).

Z punktu widzenia historycznego w klasyfikacji ILAE z 1989 roku wyróżniono trzy zespoły należące to padaczek idiopatycznych, związanych z wiekiem i lokalizacją:

- Łagodna dziecięca padaczka z iglicami w okolicy centralno-skroniowej (padaczka rolandyczna)
- Dziecięca padaczka z wyładowaniami w okolicy potylicznej (typ Gastaut)
- Pierwotna padaczka z napadami wyzwalanymi w trakcie czytania (17).

W nowym schemacie diagnostycznym zatwierdzonym przez ILAE w 2001 roku zaliczono „pierwotną padaczkę z czytania” do padaczek odruchowych, oraz wyróżniono trzy postacie BCPS (28, 90):

- Łagodna dziecięca padaczka z iglicami w okolicy centralno-skroniowej (padaczka rolandyczna)
- Dziecięca łagodna padaczka z wyładowaniami w okolicy potylicznej o wczesnym początku (typ Panayiotopoulou)
- Dziecięca padaczka z wyładowaniami w okolicy potylicznej o późnym początku (typ Gastaut)

1.2 Charakterystyka zespołów należących do łagodnych dziecięcych padaczek częściowych

1.2.1 Padaczka rolandyczna

Padaczka rolandyczna jest najlepiej poznaną i najczęstszą łagodną dziecięcą padaczką częściową. W 75% przypadków ujawnia się pomiędzy 7-10 rokiem życia, natomiast jej pojawienie się w pozostałych 25% przypadków obejmuje szeroki przedział wiekowy od 2 do 14 lat. Według różnych doniesień piśmiennictwa częstość jej występowania wynosi 10-20/100 000 przypadków dzieci w wieku od 1-15 lat i stanowi w tym przedziale wiekowym 15% padaczek dziecięcych z napadami nie gorączkowymi (7, 27, 84, 111, 127).

Napady częściowe o charakterze ruchowo-czuciowym u 30 % pacjentów dotyczą połowy twarzy i mogą rozprzestrzeniać się na kończynę górną po tej samej stronie ciała (kloniczne skurcze twarzy z wykrzywianiem ust i doznaniem czuciowymi o charakterze drętwienia kącika ust). W 53% przypadków napady obejmują jamę ustną (połowicze uczucie drętwienia, mrowienia, szczypania lub zmrożenia w jamie ustnej) oraz gardło i krtań z towarzyszącym wydobywaniem dziwnych odgłosów, takich jak charczenie, rżenie, chrząkanie. Natomiast u 40% chorych występują zaburzenia mowy (anartria z towarzyszącymi próbami porozumiewania się za pomocą gestów) w połączeniu z nadmiernym ślinieniem (84).

Świadomość i pamięć o napadzie są w większości przypadków (58%) zachowane (125, 127). Progresja do drgawek połowicznych lub napadu uogólnionego toniczno-klonicznego występuje u połowy chorych (84, 127). U około 1/5 dzieci może wystąpić ponapadowe porażenie Todda, u 15% - wymioty, a u 10% - bóle głowy (21, 84, 125). W zdecydowanej większości przypadków (75%) do napadów dochodzi we śnie, w fazie non-REM, najczęściej po zaśnięciu lub bezpośrednio przed przebudzeniem. Napady występujące w czasie czuwania (jednak w okresach małej aktywności, np. w czasie jazdy samochodem, oglądania telewizji) ograniczone są do objawów orofaryngealnych (21, 84, 126). Czas trwania napadów jest stosunkowo krótki i nie przekracza najczęściej kilkunastu minut (84).

Charakterystyczną cechą tego zespołu w zapisie EEG są wyładowania napadowe w postaci iglic centralo-skroniowych, które przeważają w okolicach centralnych. Zmiany w zapisie EEG występują najczęściej obustronnie i są aktywowane przez senność i sen, natomiast nie aktywuje ich hiperwentylacja. W niewielkim odsetku przypadków (3-35%) u dzieci z padaczką rolandyczną w zapisie EEG nie stwierdza się zmian napadowych lub zmiany te występują wyłącznie w czasie snu non-REM (84, 127, 129).

Z punktu widzenia patomechanizmu zmian napadowych w padaczce rolandycznej wykazano, że obszar epileptogeny obejmuje sieć neuronalną kory mózgowej, która otacza obustronnie szczelinę środkową mózgu (84). Obserwowana odmienność objawów w padaczce rolandycznej i objawowej padaczce dorosłych, wynikającej z zajęcia takich samych obszarów w mózgu, wskazuje na związaną z wiekiem desynchronizację dojrzewania kory rolandycznej, która reprezentuje twarz, jamę ustną i gardło (58).

U dzieci z padaczką rolandyczną podczas aktywnej fazy choroby mogą występować zazwyczaj łagodne, przemijające zaburzenia językowe, poznawcze i zaburzenia zachowania (22, 55, 95, 98). Istnieją również doniesienia o trudnościach w nauce u dzieci z remisją napadów (3).

Ilość napadów jest najczęściej niewielka. W większości przypadków obserwuje się do 10 napadów, a 10-20% dzieci ma tylko jeden napad. Remisja występuje najczęściej po 2-4 latach od pierwszego napadu, zwykle przed 16 rokiem życia (21, 125, 84). U 2% dzieci z padaczką rolandyczną obserwuje się występowanie napadów nieświadomości lub napadów uogólnionych toniczno-klonicznych w życiu dorosłym (23).

1.2.2 Dziecięca padaczka potyliczna typu Gastaut.

W grupie dziecięcych łagodnych padaczek ogniskowych (BCPS) idiopatyczna dziecięca padaczka z wyładowaniami w okolicy potylicznej typu Gastaut jest najrzadszą formą i stanowi 2-7% wszystkich przypadków (84). Padaczka ta ujawnia się w wieku od 8-11 lat z jednakową częstością u obu płci (52). Napady są częste, krótkie i występują głównie w ciągu dnia. Ich symptomatologia związana z płatem

potylicznym, obejmuje: proste halucynacje wzrokowe (mogą być jedynymi objawami, często są to kolorowe, okrągłe wzory, które powiększają i przemieszczają się w trakcie trwania napadu), złożone halucynacje wzrokowe (obrazy twarzy i postaci), przemijające upośledzenie widzenia (może wystąpić przed pojawieniem się halucynacji wzrokowych), napadową, odwracalną ślepotę oraz niekontrolowane ruchy gałek ocznych i mruganie powiek. Zwrot gałek ocznych i głowy często następuje po halucynacjach wzrokowych i może rozwinąć się do drgawek połowicznych lub uogólnionych. W czasie napadów o charakterze wzrokowym świadomość jest najczęściej zachowana, natomiast może być upośledzona w czasie zwrotu gałek ocznych i drgawek. Progresja napadów wzrokowych do napadów częściowych złożonych występuje u 14% dzieci, do drgawek połowicznych u 43%, a do drgawek uogólnionych toniczno-klonicznych u 13% (12,13,21). W przypadku gdy napady dotyczą płata skroniowego półkuli niedominującej często występują wymioty. Połowa pacjentów cierpi na ponapadowy ból głowy o charakterze bólu migrenowego, któremu mogą również towarzyszyć nudności i wymioty (21,84). Napady o charakterze wzrokowym trwają od kilku sekund do kilku minut. U dzieci nieleczonych częstość występowania napadów może dochodzić do kilku dziennie. Najczęściej jednak występuje jeden napad tygodniowo lub miesięcznie (84).

Międzynapadowe badanie EEG wykazuje wyładowania w okolicy potylicznej, a u 20% dzieci poza wyładowaniami potylicznymi występują wyładowania w okolicy centralno-skroniowej i czołowej. U niektórych pacjentów zmiany w zapisie EEG występują tylko w czasie snu, lub wynik badania jest prawidłowy (84).

Obszar epileptogeny obejmuje sieci neuronalne płata potylicznego, co jest zgodne z symptomatologią napadów. Wykazano, że za proste halucynacje wzrokowe odpowiedzialna jest pierwotna kora wzrokowa, a za złożone pogranicze płata potylicznego oraz ciemieniowego i skroniowego. Złożone iluzje wzrokowe mają swoje źródło w obszarze obejmującym boczną część płata potylicznego i tylną część płata skroniowego, natomiast zwroty gałek ocznych wynikają ze zmian napadowych w części przyśrodkowej płata potylicznego w okolicy bruzdy ostrogowej (84).

Rokowanie w tej padaczce jest niepewne. Wg Caraballo i wsp. remisja ma miejsce u 50-60% pacjentów po 2-4 latach od pierwszego napadu (13). Ponad 90% dzieci bardzo dobrze reaguje na leczenie karbamazepiną, jednak 40-50% pacjentów

może doświadczać nadal napadów wzrokowych i stosunkowo rzadko wtórnych napadów uogólnionych toniczno-klonicznych (84). Opisywane było również występowanie napadów nieświadomości w przebiegu zespołu Gastaut (12).

1.2.3 Zespół Panayiotopouloso (ZP).

1.2.3.1 Historia wyodrębnienia zespołu

W 1957 roku Gibbs i wsp. opisali zjawisko częstszego występowania wyładowań w okolicy potylicznej rejestrowanych w EEG u dzieci w wieku 4-5 lat z tendencją do ich zanikania w życiu dorosłym (101). Obserwowali je u pacjentów z napadami padaczkowymi jak i u tych bez napadów, zarówno przy prawidłowym jak również przy zaburzonym stanie neurologicznym. Nie wyodrębniono wówczas jednak żadnego charakterystycznego obrazu klinicznego związanego z tymi wyładowaniami (42,43).

W 1978 roku Camfield i wsp. opisali cztery przypadki nastolatków z wyładowaniami w okolicy potylicznej występującymi przy zamkniętych oczach, które przypisywali napadom wywołanym przez migrenę podstawną (9). Jednak w 1980 roku Panayiotopoulos zakwestionował rozpoznanie migreny podstawnej jako przyczyny patologicznych wyładowań, ponieważ zaobserwował zjawisko pojawiania się wyładowań w okolicy potylicznej u czterech pacjentów z różnymi zespołami padaczkowymi tylko przy zamkniętych oczach (92, 101). Zjawisko to określił mianem aktywacji wyładowań po wyłączeniu widzenia centralnego i próbie utkwienia wzroku w jednym punkcie („fixation off sensitivity”) (93).

Dwa lata później Henri Gastaut retrospektywnie wyłonił 26 dzieci z wyładowaniami w okolicy potylicznej i rozpoznał nowy zespół padaczkowy, który w 1989 roku ILAE określiła jako dziecięcą padaczkę z wyładowaniami w okolicy potylicznej (13,17). W 1984 roku w czasie badań nad snem u dzieci z łagodną padaczką ogniskową Dalla-Bernardina i wsp. opisali u 13 chorych proste i złożone napady częściowe, którym rzadko towarzyszyły objawy wzrokowe, natomiast częściej wymioty, ze zmianami w EEG o charakterze wyładowań w okolicy

potylicznej. Retrospektywnie uznano, że zmiany w EEG u tych dzieci mogą odpowiadać zespołowi opisanemu przez Panayiotopoulośa (101).

W 1988 roku Chrysostomos Panayiotopoulos zwrócił uwagę, że wymioty, które najczęściej uważano za zdarzenie ponapadowe w przebiegu napadów uogólnionych, mogą być formą napadu u dzieci z łagodnymi padaczkami ogniskowymi (91). Przeanalizował retrospektywnie 900 pacjentów z padaczką i wyłonił spośród nich 24 przypadki wymiotów o charakterze napadowym u dzieci w wieku od 4-8 lat z napadami częściowymi (89).

Opisywane napady były podobne - najpierw pojawiały się wymioty, a później następował toniczny zwrot gałek ocznych z zachowaniem świadomości. Napady występowały głównie w nocy i trwały kilka minut lub przedłużały się do kilku godzin i przechodziły w napad połowiczny lub uogólniony. Pacjentów tych podzielono na 2 grupy ze względu na charakter zmian w zapisie EEG. W pierwszej grupie (12 pacjentów) zarejestrowano specyficzne wyładowania z okolicy potylicznej natomiast drugą grupę stanowiły dzieci ze zmianami poza okolicą potyliczną lub z prawidłowym zapisem EEG (91).

W rok później Panayiotopoulos przedstawił wyniki dwóch długoterminowych obserwacji dzieci z charakterystycznymi napadami oraz zmianami w EEG (grupa pierwsza) i na tej podstawie wyodrębnił zespół padaczkowy, który nazwał „łagodną nocną dziecięcą padaczką potyliczną” (Benign nocturnal childhood epilepsy) (82,86).

W 1996 roku Fajerman i wsp. zaproponowali dla nowo wyodrębnionego zespołu padaczkowego nazwę „łagodna dziecięca padaczka potyliczna o wczesnym początku - typ Panayiotopoulośa” w odróżnieniu od „łagodnej dziecięcej padaczki potylicznej o późnym początku - typ Gastaut” (14). W 2000 roku opublikowano pierwsze prospektywne badanie o tym zespole, na podstawie którego w 2001 ILAE, zmodyfikowała klasyfikację zespołów padaczkowych i zaaprobowwała proponowaną nomenklaturę (11).

Dalsza obserwacja ewolucji klinicznej wyodrębnionej przez Panayiotopoulośa grupy dzieci z wymiotami o charakterze napadowym, ale bez zmian w okolicy potylicznej w zapisie EEG wykazała występowanie u nich takich samych napadów i przebiegu klinicznego jak w przypadku grupy pierwszej. Kolejne lata obserwacji

klinicznej dzieci z charakterystycznymi objawami opisanego przez Panayiotopoulou zespołu udowodniły, że napady te mogą występować u chorych ze zmianami w EEG w okolicy innej niż potyliczna lub bez zmian w zapisie (87, 89). Dzięki niezależnym, zarówno prospektywnym jak i retrospektywnym długoterminowym badaniom, powstała koncepcja zespołu Panayiotopoulou określanego nie jako padaczka potyliczna, a jako zespół charakteryzujący się napadami z dominującymi objawami autonomicznymi (19, 63). Ostatecznie w 2006 roku ILAE zatwierdziła następującą nomenklaturę dotyczącą łagodnych dziecięcych padaczek częściowych (84):

- a) łagodna dziecięca padaczka z iglicami w okolicy centralno-skroniowej - padaczka rolandyczna;
- b) idiopatyczna dziecięca padaczka potyliczna typ Gastaut;
- c) zespół Panayiotopoulou.

W związku z wyodrębnieniem ZP charakteryzującego się napadami z przeważającymi objawami wegetatywnymi, które często przedłużają się powyżej 30 min., zaistniała potrzeba uzgodnienia nowej definicji napadu wegetatywnego oraz wegetatywnego stanu padaczkowego (29).

W słowniku ILAE z 2001 roku napad wegetatywny został zdefiniowany jako: „obiektywnie potwierdzone wyraźne pogorszenie funkcji układu autonomicznego obejmujące funkcje sercowo-naczyniowe, żołądkowo-jelitowe, naczynioruchowe, termoregulacyjne oraz funkcje źrenic” (8). Ponieważ jednak pogorszenie funkcji układu wegetatywnego występuje w przebiegu różnego typu napadów padaczkowych, niektórzy autorzy definiowali napad wegetatywny jako przemijające pogorszenie jakiegokolwiek czynności układu wegetatywnego, występujące na początku napadu padaczkowego lub jako jedyny jego objaw (68).

W 2007 roku grupa ekspertów zaproponowała następującą definicję napadu wegetatywnego: „napad padaczkowy charakteryzujący się pogorszeniem jakiegokolwiek funkcji układu wegetatywnego na początku napadu lub napad padaczkowy, w czasie którego dominują objawy pogorszenia czynności układu wegetatywnego (w sposób ilościowy lub klinicznie) nawet jeśli nie są one obecne na

początku napadu” (29). Autonomiczny stan padaczkowy zdefiniowano jako: „napad wegetatywny, który trwa co najmniej 30 minut lub okres kolejno następujących po sobie napadów wegetatywnych, trwający ponad 30 minut, w czasie którego pacjent nie odzyskuje świadomości” (112).

1.2.3.2 Współczesne poglądy na etiologię i patogenezę ZP

Podstawy neuroanatomiczne i neurofizjologiczne objawów autonomicznych w ZP nie są do końca poznane, jednak istnieje kilka hipotez starających się je wyjaśnić (81).

Objawy autonomiczne występują powszechnie w przebiegu napadów padaczkowych zarówno częściowych jak i złożonych, u dorosłych i dzieci (29, 35). W świetle najnowszych doniesień objawy te powstają w wyniku aktywacji lub inhibicji autonomicznej sieci neuronalnej, w której skład wchodzi: kora wyspy, kora przyśrodkowej okolicy przedczołowej, ciało migdałowate i prążek krańcowy jądra ogoniastego, pole nadwzrokowe i podwzgórze, istota szara okołowodociągowa śródmózgowia, jądro pasma samotnego, część przykonarowa mostu i brzuszno-boczna część rdzenia przedłużonego (4, 6).

Kora wyspy i okolicy przedczołowej należą do wyższych ośrodków autonomicznych, które otrzymują impulsy z dróg smakowych, mechanoreceptorów układu pokarmowego, chemoreceptorów tętnic i baroreceptorów. Badania wykorzystujące stymulacje elektryczną wyspy, ujawniły wpływ tego rejonu na zmiany rytmu serca, ciśnienia krwi, częstości oddechu, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, szerokość źrenic, oraz czynność nadnerczy (80). Wykazano również różnice przy stymulacji kory wyspy w prawej i lewej półkuli mózgu, obserwując bradykardię przy stymulacji po stronie lewej i tachykardię podczas stymulacji po stronie prawej, co przemawia za specyficzną topograficzną organizacją kory wyspy (80).

Autorzy sugerują również istnienie dwóch sieci autonomicznych: „przednią sieć trzewną” rozciągającą się do struktur przyśrodkowej części płata skroniowego i „tylną sieć czuciową” docierającą do kory nakrywki mostu (4).

Kora wyspy oraz przyśrodkowa część kory przedczołowej uważane są za nadrzędne ośrodki autonomiczne. Stymulacja elektryczna kory tej okolicy poprzez

liczne połączenia z międzymózgowiem i jądrami autonomicznymi w pniu mózgu powoduje zmiany ciśnienia tętniczego krwi, rytmu serca i perystaltyki jelit. Za zmiany rytmu serca i oddechu oraz perystaltyki mogą odpowiadać również struktury przyśrodkowej części kory przedczołowej, kory nadoczodołowej i przyśrodkowej części płata skroniowego. Ciało migdałowe uważa się za centrum integrowania odpowiedzi autonomicznych i ruchowych powstałych w wyniku działania emocji. Pole nadwzrokowe i podwzgórze integrują odpowiedzi autonomiczne, endokrynologiczne oraz behawioralne warunkując zachowanie homeostazy i zdolności reprodukcyjnych (4).

Powszechnie wiadomo, że objawy autonomiczne dotyczące układu pokarmowego występują u pacjentów z padaczkami objawowymi (58).

Opisano napady podobne do tych w ZP oraz autonomiczny stan padaczkowy u dzieci z zespołami genetycznymi (zespół Angelmana), a także w zespole migrujących częściowych napadów dziecięcych (99, 121, 122, 131).

Aura o symptomatologii gastrycznej w postaci nudności lub bólu brzucha jest częstym zjawiskiem u dorosłych pacjentów z padaczką skroniową (4, 58, 96). Podobne objawy obserwowano również u pacjentów z napadami z okolicy kory wyspy, z wyładowaniami z przyśrodkowej okolicy przedczołowej oraz w przebiegu guza okolicy podwzgórza (47, 50, 76). Badania wykorzystujące stymulacje elektryczną wykazały, że za objawy gastryczne mogą odpowiadać następujące struktury: hipokamp i ciało migdałowe, kora wyspy, jądra podstawy, dodatkowe pole ruchowe, gałka błada i przyśrodkowa część wzgórza (4).

Napadowe wymioty są bardzo rzadkim objawem padaczki skroniowej u dorosłych i występują najczęściej na końcu napadu, kiedy świadomość jest już zaburzona (4, 58).

Na podstawie analizy badań EEG i video-EEG oraz badania wykorzystującego SPECT do oceny przepływu mózgowego krwi u pacjentów z wymiotami w trakcie napadów padaczkowych stwierdzono, że za wystąpienie wymiotów odpowiada pobudzenie złożonej sieci neuronalnej obejmującej przyśrodkową i boczną część płata skroniowego, a szczególnie korę górno-boczną części płata skroniowego z wyspą i prawdopodobnie korę płata potylicznego (5, 45, 60). Obserwacje te były zgodne z badaniami wykorzystującymi stymulację kory, w których wymioty udawało się wywołać poprzez pobudzenie kilku obszarów mózgu, natomiast stymulacja jednego z nich nie powodowała objawów gastrycznych (4). U

większości pacjentów czynność napadowa w trakcie wymiotów obejmuje struktury niedominującej półkuli (25, 60). Istnieją jednak doniesienia o występowaniu napadowych wymiotów związanych z ogniskami w płacie skroniowym półkuli dominującej, które ustąpiły po leczeniu chirurgicznym (59, 108, 109).

Najnowsze badania wykorzystujące elektroencefalografię stereotaktyczną potwierdzają wcześniejsze obserwacje dotyczące kluczowej roli kory wyspy w indukcji napadowych wymiotów (15, 25, 60). W ostatnich latach opisano również przypadki dorosłych pacjentów z napadowymi wymiotami bez zaburzeń świadomości, u których analiza badania magnetoencefalografii wskazywała na czynność napadową pochodzącą z płata ciemieniowego (110).

Zastanawiając się nad patofizjologią ZP można zauważyć istotne różnice pomiędzy występowaniem napadów autonomicznych w padaczkach objawowych u dorosłych, a przebiegiem napadu w omawianym zespole (58, 84).

U dorosłych prawie niespotykane są napady, które składają się głównie z objawów autonomicznych oraz autonomiczny stan padaczkowy charakterystyczne dla ZP (29, 57, 58). Ponadto, jak wspomniano powyżej, napadowe wymioty są rzadkością w padaczkach objawowych i pojawiają się zazwyczaj po innych objawach napadu, przy zaburzonej świadomości (4, 58). W ZP wymioty występują na początku napadu, przy zachowanej świadomości, bez poprzedzających ich objawów ogniskowych (84). Zjawisko to Panayiotopoulos starał się wyjaśnić w swojej teorii o zwiększonej pobudliwości neuronów centralnego autonomicznego układu nerwowego u dzieci, wynikającej z niedojrzałości oun (85).

Wieloośrodkowe badania skupiające się na zmianach w badaniu EEG i video - EEG u pacjentów z ZP ujawniły, że obszary epileptogenne dające objawy autonomiczne mogą obejmować zarówno korę płata potylicznego, czołowo-skroniowego lub tylko czołowego (24, 57, 94). Podobne wyniki otrzymano w badaniach wykorzystujących technikę magnetoencefalografii, wykazując obszary epileptogenne w ZP obejmujące korę otaczającą szczelinę środkową mózgu, szczelinę Sylwiusza i bruzdę ostrogową, są stosunkowo duże i mogą być obustronne lub mnogie (51, 105, 106, 123, 136). Stwierdzono ponadto, że obszary wyładowań padaczkowych nie pokrywają się z rodzajem objawów ogniskowych w trakcie napadów, ale wskazują raczej na związaną z wiekiem nadpobudliwość określonych rejonów kory (105).

Na tej podstawie stworzono hipotezę, zakładającą, że neurony układu autonomicznego mają niższy próg pobudzenia padaczkowego niż te wywołujące objawy charakterystyczne dla poszczególnych obszarów korowych mózgu (czołowego, potylicznego, skroniowego, centralnego). Dlatego też niezależnie od miejsca wyładowania początkowego, najpierw pojawiają się objawy autonomiczne, a następnie objawy z poszczególnych obszarów korowych (ruchowe, czuciowe i inne). Teoria ta tłumaczy też występowanie napadów o symptomatologii wyłącznie autonomicznej. Występują one, gdy pobudzenie jest zbyt słabe żeby osiągnąć próg pobudzenia dla nieautonomicznych obszarów kory i wywołać określone objawy korowe (58, 84) W świetle tych założeń, ZP został przez Koutroumanidis i wsp. w pracy z 2007 roku opisany, jako tzw. padaczka układowa, w której objawy obejmują początkowo układ autonomiczny (58).

1.2.3.3 Genetyczne podłoże ZP

Postępy w badaniach genetycznych pozwalają na lepsze zrozumienie patofizjologii padaczek dziecięcych (104). Wiele mutacji związanych z padaczkami jest zlokalizowanych na genach kodujących kanały jonowe lub ich podjednostki (48). Szczególnie dużo uwagi w badaniach nad genetycznym podłożem padaczek poświęcono genowi SCN1A, którego mutacja powoduje utratę lub upośledzenie funkcji potencjału - zależnego kanału sodowego Na(V)1. Wykazano obecność tej mutacji zarówno u chorych z padaczkami łagodnymi tj. uogólnioną padaczką z drgawkami gorączkowymi i częściową padaczką z drgawkami gorączkowymi, jak i w przypadkach ciężkiej mioklonicznej padaczki wieku dziecięcego (62, 115).

W 2007 roku opisano przypadek u dziecka z atypowym przebiegiem ZP, u którego wykryto wspomnianą wyżej mutację (44).

W 2009 r. opisano 2 rodziny z nową mutacją w genie SCN1A. W pierwszej rodzinie mutacja występowała u rodzeństwa z rozpoznaniem ZP z powtarzającymi się napadami o symptomatologii autonomicznej oraz u ich ojca, który nigdy nie miał napadów padaczkowych. W drugiej rodzinie mutację stwierdzono u 5- letniego chłopca z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi, u jego matki, u której występowały zarówno drgawki gorączkowe jak i napady uogólnione toniczno-

kloniczne oraz u ciotki, która miała napad drgawek gorączkowych (67). Na podstawie tych obserwacji wysunięto hipotezę, że mutacja w genie SCN1A może powodować podatność na wystąpienie idiopatycznej padaczki częściowej, ale ostateczny fenotyp zależy od innych czynników, zarówno genetycznych jak i środowiskowych (67)

W innym badaniu dotyczącym genetycznego podłoża łagodnych dziecięcych padaczek potylicznych analizowano występowanie padaczek i drgawek gorączkowych u krewnych dzieci z ZP (128). Dodatni wywiad rodzinny stwierdzono u czterech spośród sześciu probandów z ZP, łącznie u 6 krewnych, przy czym u 2 występowały padaczki ogniskowe, u 3 uogólnione, a w jednym przypadku padaczka niesklasyfikowana. Na podstawie tych obserwacji wysunięto hipotezę, że podłoże molekularne padaczek częściowych i uogólnionych może być wspólne. Ponadto badania bliźniąt jednojajowych z łagodnymi padaczkami ogniskowymi sugerują, że w patogenezie tych chorób większą od konwencjonalnego wpływu genów rolę odgrywają inne czynniki (128).

1.2.3.4 Charakterystyka kliniczna zespołu Panayiotopoulou.

ZP określony jest jako łagodny, związany z wiekiem zespół padaczkowy, charakteryzujący się często przedłużającymi się napadami, z przeważającymi objawami autonomicznymi oraz zmianami w EEG o zmiennej lokalizacji lub wielogniskowymi, z przewagą w okolicy potylicznej (30). W świetle najnowszych doniesień piśmiennictwa, obejmujących długoterminowe obserwacje ponad 800 przypadków tego zespołu określenie - „łagodna dziecięca padaczka potyliczna o wczesnym początku” - nie obejmuje pełnej rozpiętości objawów klinicznych i zmian elektroencefalograficznych obserwowanych w ZP (84). Jego patofizjologiczne podstawy wydają się znacznie wykraczać poza korę płata potylicznego (72).

Częstość występowania zespołu została oszacowana przez Panayiotopoulou na 6% dzieci z padaczką w przedziale wiekowym od roku do 15 lat (90). W czterech badaniach dotyczących ZP obserwowano niewielką przewagę częstości występowania zespołu u dziewczynek (26, 63, 77, 114).

Z uwagi na fakt, że ZP został formalnie rozpoznany stosunkowo niedawno nie był on uwzględniany w zaplanowanych badaniach epidemiologicznych (34). Ponadto, ze względu na specyficzny charakter napadów, które często imitują inne choroby głównie o podłożu gastroenterologicznym oraz możliwość występowania pojedynczych napadów, jego rozpoznawalność jest względnie niska. Czynniki te sprawiają, że częstość występowania ZP jest prawdopodobnie wyższa niż wg aktualnie podawanych danych (83).

Początek napadów przypada na okres między 1-14 rokiem życia, ale w 76% przypadków ma miejsce w przedziale wiekowym od 3-6 lat (83,84).

Napady obejmują głównie układ wegetatywny. U około 80% chorych są to wymioty, które pojawiają się zazwyczaj jako pierwszy objaw napadu przy zachowanej przytomności i zdolności mówienia.

Według klasycznego obrazu klinicznego na początku napadu dziecko najczęściej skarży się na złe samopoczucie i nudności. Wygląda blado, może być spokojne lub nadmiernie ruchliwe. Na tym etapie jest przytomne, w logicznej kontakcie słownym, co sprawia, że trudno dopatrywać się w tych objawach napadu padaczkowego. Po kilku minutach, nadal przytomne dziecko zaczyna wymiotować – zazwyczaj kilka lub kilkanaście razy. Wymioty często są obfite, w niektórych przypadkach mogą się przedłużać nawet do kilku godzin, prowadząc do odwodnienia, podczas gdy czasami mogą wystąpić tylko jeden raz (83, 90).

W trakcie napadu mogą pojawiać się inne objawy z układu autonomicznego – m.in.:

- Ból głowy opisywany jako „uczucie dyskomfortu w głowie”, występujące na początku napadu, towarzysząc nudnościom
- Bładość powłok skórnych, występująca głównie na początku napadu razem wymiotami lub wyjątkowo, jako jeden z pierwszych objawów, bez towarzyszących wymiotów (28%)
- Nietrzymanie moczu (19%) i stolca (3%)
- Sinica pojawiająca się w trakcie trwania napadu, w czasie zaburzeń świadomości (12%);
- Nadmierne ślinienie (10%)

- Rozszerzenie źrenic z często z towarzyszącym brakiem reakcji na światło (7%) lub zwężenie źrenic (2%)
- Zaburzenia oddychania mające charakter nieregularnego oddechu i/lub zatrzymania oddechu na kilka sekund oraz zaburzenia akcji serca w postaci tachykardii na początku napadu (7%)
- Kaszel i zaburzenia motoryki jelit na początku napadu, jako pojedyncze objawy lub towarzyszące wymiotom (3%);
- Zaburzenia termoregulacji (2%);
- Objawy imitujące omdlenie z towarzyszącą wiotkością, mogące poprzedzać inne objawy lub być jedyną manifestacją napadu (14, 26, 31, 63, 83, 84, 90).

U większości chorych po objawach z układu autonomicznego następują klasyczne objawy napadu padaczkowego. Najczęstszym i najbardziej charakterystycznym objawem jest jednostronny zwrot gałek ocznych (60-83%) towarzyszący wymiotom i polegający na powolnym przesunięciu gałek ocznych w bok, aż do ich skrajnego położenia, ze zwrotem głowy w tę samą stronę i z towarzyszącymi zaburzeniami świadomości. Objaw ten jest stosunkowo łatwy do zaobserwowania, ponieważ powieki są najczęściej otwarte lub półotwarte (83, 88,90).

Inne objawy wg w kolejności występowania to:

- Zaburzenia świadomości (94%) o różnym nasileniu, np. dziecko spełnia polecenia, ale nie ma z nim logicznego kontaktu słownego lub pomimo początkowego zachowania świadomości dziecko stopniowo lub nagle staje się splątane i bez kontaktu;
- Niemożność mówienia (8-13%);
- Połowicze drgawki twarzy (6-13%);
- Halucynacje wzrokowe (6-10%);
- Objawy orofaryngealne (3%) (14, 19, 26, 31, 63, 84).

Na początku napadu mogą wystąpić również zmiany zachowania polegające na znacznym niepokoju, pobudzeniu ruchowym lub nienaturalnym uspokojeniu dziecka (83, 84)

W około 19-30% przypadków obserwuje się progresję do napadów połowicznych jacksonowskich lub do napadów uogólnionych toniczno-klonicznych (21-36%) (14, 19, 26, 31, 52, 63, 84).

Średni czas trwania napadów wynosi wg większości autorów średnio ponad 6 minut, natomiast w 50% przypadków ZP napad przedłuża się do ponad 30 minut prowadząc niekiedy do autonomicznego stanu padaczkowego (29, 88). Drgawkowy stan padaczkowy występuje w około 4% przypadków (84).

W około 2/3 przypadków napady zaczynają się w czasie snu, a wiele spośród tych rozpoczynających się w dzień opisywano w czasie podróży, a więc w stanie zwiększonej senności dziecka (83, 90).

Nawet po przedłużającym się, ciężkim napadzie, po kilku godzinach snu dziecko wraca do normalnej aktywności (83, 90).

1.2.3.5 Obraz zmian elektroencefalograficznych w ZP.

Zmiany rejestrowane w międzynapadowym EEG wykazują dużą różnorodność, jednak w ponad 90% przypadków obserwuje się wielogniskowe zespoły fali ostrej z falą wolną o dużej amplitudzie (30, 63, 70, 78, 84, 90).

Wyładowania o charakterze iglic pojawiają się najczęściej pojedynczo, w odprowadzeniach tylnych, w obrębie obu półkul mózgu. Są wysokonapięciowe, morfologicznie podobne do iglic centralno-skroniowych, które występują w padaczce rolandycznej z lokalizacją najczęściej w okolicy potylicznej, następnie czołowej i centralno-skroniowej (77, 79, 88, 90, 107).

U 2/3 pacjentów, w co najmniej jednym zapisie EEG rejestruje się wyładowania w okolicy potylicznej, najczęściej o charakterze iglic. U pozostałej 1/3 dzieci: 21% ma zmiany w okolicy innej niż potyliczna, 2% wyładowania uogólnione, a 9% nie ma zmian napadowych (84, 88)

U 1/3 pacjentów zmiany w zapisie EEG są wielogniskowe, a tylko u 9% pacjentów pojawiają się pojedyncze wyładowania (84, 88, 89).

Zmiany o charakterze wielogniskowych kompleksów iglica-fala uważane są w epileptologii za prognostycznie niekorzystne, ponieważ związane są najczęściej z padaczką objawową. Nie rejestrowano ich wcześniej w padaczkach idiopatycznych. W ZP występują tak samo często u dzieci z pojedynczymi jak i wielokrotnymi napadami, w związku z tym nie są wykładnikiem ciężkości przebiegu klinicznego (90).

W rutynowym badaniu EEG iglice pojawiają się jednocześnie w różnych lokalizacjach w obrębie jednej lub obu półkul i zazwyczaj są poprzedzone niewielką lub prawie niewidoczną iglicą początkową w okolicy potylicznej. Uogólnione wyładowania złożone z fal wolnych oraz małych iglic mogą wystąpić samodzielnie (4%) lub razem z ogniskowymi grupami iglic (15%) (64, 65, 84).

U 10% dzieci pojedyncze spoczynkowe badanie EEG jest prawidłowe, natomiast badania EEG w czasie snu aktywuje wystąpienie wyładowań. Nie obserwowano zmian w zapisie w czasie fotostymulacji (84). Czas jaki upłynął od napadu nie ma znaczenia w uwidocznieniu zmian w zapisie EEG, natomiast czynnościowe iglice mogą wystąpić tylko w jednym spośród serii wykonanych badań (84,90).

Zmiany w zapisie EEG mogą utrzymywać się przez wiele lat po ustaniu objawów klinicznych. Wydaje się, że morfologia zapisu EEG nie determinuje przebiegu klinicznego (84).

Czynność podstawowa zazwyczaj jest prawidłowa, jednak w około 20% przypadków mogą pojawić się rozlane lub ogniskowe zmiany o charakterze fal wolnych, najczęściej w czasie badania EEG wykonanego po napadzie (90).

Napadowe EEG składa się z czynności theta lub delta z towarzyszącymi małymi iglicami. Wyładowania napadowe pojawiają się początkowo jednostronnie, najczęściej w odprowadzeniach z tylnych okolic i stosunkowo szybko ulegają rozprzestrzenieniu. Objawy kliniczne napadu zazwyczaj dają się zauważyć z dużym opóźnieniem w stosunku do początku zmian w zapisie EEG i są to głównie tachykardia, zaburzenia oddychania, kaszel i wymioty (24, 57,94).

Dzięki badaniom wykorzystującym technikę video - EEG w ZP liczna grupa badaczy obserwowała rozbieżności pomiędzy dużymi zmianami w zapisie EEG, a

często niemy pod względem klinicznym początkowym przebiegiem napadu. Tłumaczono to zjawisko zbyt małą siłą wyładowań niezdolną do rozprzestrzenienia się w korze i wytworzenia objawów korowych, lecz wystarczającą do pobudzenia „nadwrażliwej” sieci neuronów autonomicznych (24, 57, 94).

1.2.3.6 Ewolucja postrzegania ZP w aspekcie klinicznym

Pomimo charakterystycznych cech klinicznych i elektroencefalograficznych ZP, został wyodrębniony niedawno - 15 lat temu. Z tego powodu między innymi świadomość diagnostyczna tego zespołu, poza wysokospecjalistycznymi ośrodkami neurologii dziecięcej jest nadal stosunkowo niska. Dominujące objawy ZP o podłożu wegetatywnym, takie jak nudności, wymioty mogą sugerować rozpoznanie zapalenia żołądka i jelit lub inne zaburzenia gastroenterologiczne. Ból głowy występujący często na początku napadu może sugerować napad migreny, natomiast progresja do napadów połowicznych i uogólnionych oraz zaburzenia świadomości - zapalenie mózgu lub proces rozrostowy w oun.

Z uwagi na to, że ZP jest nadal jeszcze w stosunku do innych zespołów mało poznana postacią łagodnej padaczki wieku dziecięcego, która nie znalazła jeszcze opracowania w języku polskim, celowym wydaje się rozszerzenie obserwacji na większą liczbę chorych i dokładne śledzenie ewolucji klinicznej tej padaczki.

Sugerowane podłoże genetyczne tego zespołu wiążące wg Panayiotopoulou m.in. objawy kliniczne z niedojrzałością lub raczej zaburzonym funkcjonalnym dojrzewaniem niektórych grup neurocytów otwiera drogę do szczegółowej analizy poszczególnych przypadków celem wyłonienia w przyszłości genów kandydatów do prób określenia odpowiednich mutacji. W tej sytuacji szczególnie cenne są obserwacje mogące powiązać występowanie zmian napadowych i równocześnie u niektórych chorych anomalii rozwojowych np. w obrębie naczyń mózgowych leżących w strefie oun uznanej za nieepileptogenną.

2. Cele pracy.

Cele pracy były następujące:

- próba określenia częstości występowania zespołu Panayiotopouloso w wybranej grupie dzieci hospitalizowanych z powodu padaczki z napadami częściowymi
- charakterystyka grupy dzieci z ZP z uwzględnieniem płci, wywiadu rozwojowego i rodzinnego oraz wieku, w którym wystąpił pierwszy napad
- analiza obrazu klinicznego ZP z uwzględnieniem morfologii napadów, zmian w zapisie EEG i wyników neuroobrazowania
- analiza długofalowej ewolucji choroby z uwzględnieniem leczenia przeciwpadaczkowego

3. Materiał

Szczegółowej analizie poddano grupę 175 dzieci hospitalizowanych w Klinice Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu w okresie od 1 stycznia 2003 do 31 grudnia 2009 z rozpoznaniem wstępnym padaczki z napadami częściowymi. W analizie przebiegu choroby uwzględniono poza okresem obserwacji również dane kliniczne z okresu poprzedzającego przyjęcie do Kliniki.

Na podstawie analizy dokumentacji medycznej, wywiadu oraz przeprowadzonej diagnostyki neurologicznej w tym badania EEG i neuroobrazowania wyłoniono dzieci spełniające kryteria rozpoznania ZP ustalone wg „Klasyfikacji Padaczek i Zespołów Padaczkowych Międzynarodowej Ligi Przeciwpadaczkowej” z 2006 roku.

Wg klasyfikacji ZP został zdefiniowany jako łagodny, związany z wiekiem zespół padaczkowy, charakteryzujący się często przedłużającymi się napadami, z przeważającymi objawami autonomicznymi oraz zmianami w EEG o zmiennej lokalizacji i/lub wielogniskowymi, z przewagą w okolicy potylicznej.

Przyjęto następujące kryteria rozpoznania:

- wystąpienie co najmniej jednego napadu padaczkowego częściowego z dominującą komponentą autonomiczną w postaci nawracających wymiotów i innych objawów wegetatywnych
- wiek od 2 - 12 lat
- charakterystyczne zmiany w zapisie EEG
- brak objawów ogniskowego uszkodzenia układu nerwowego i zaburzeń rozwoju umysłowego
- brak zmian w neuroobrazowaniu mogących być podłożem epileptogenezy.

4. Metody.

4.1 Wywiad.

Od rodziców wszystkich dzieci objętych badaniem, a w niektórych przypadkach również od samych dzieci, zbierano szczegółowy wywiad dotyczący:

- ciąży, okresu okołoporodowego i dalszego rozwoju dziecka w okresie niemowlęcym, ze szczególnym uwzględnieniem występowania drgawek gorączkowych lub innych napadów oraz występowania padaczki w rodzinie;
- przebytych chorób mogących mieć wpływ na wystąpienie padaczki u dziecka;
- dotychczasowego przebiegu choroby ze szczegółowym opisem napadów z uwzględnieniem wieku, w którym doszło do wystąpienia pierwszego i kolejnych napadów, czasu ich trwania oraz ich ilości i morfologii;

4.2 Analiza kliniczna.

Analiza kliniczna chorych z ZP obejmowała:

- badanie przedmiotowe ze szczegółowym badaniem neurologicznym;
- ocenę wyników badań EEG we śnie fizjologicznym oraz w czuwaniu z hiperwentylacją i fotostymulacją;
- ocenę wyników badań neuroobrazowych

4.3 Długofalowa obserwacja chorych z ZP.

Wszystkich chorych objęto długofalową obserwacją do końca 2009 roku. W przypadku 3 pacjentów (oznaczonych numerami 16,17 i 18) obserwacje wydłużono do końca 2010 roku ze względu na późne włączenie ich do badanej grupy. Dzieci z badanej grupy zostały objęte obserwacją w różnym okresie trwania choroby, czasem

kilka lat po wystąpieniu pierwszego napadu. W tych przypadkach analiza przebiegu klinicznego miała charakter częściowo retrospektywny.

Na podstawie danych z wywiadu i dokumentacji medycznej oraz danych klinicznych zbieranych w czasie trwania obserwacji, analizie poddano następujące parametry:

- wiek chorych w czasie pierwszego napadu
- wiek chorych w czasie ostatniego napadu w okresie objętym obserwacją (po wystąpieniu ostatniego napadu obserwacja trwała co najmniej rok)
- liczbę i morfologię napadów padaczkowych z uwzględnieniem czasu trwania napadu, częstości występowania poszczególnych objawów w trakcie napadu oraz ewentualnej progresji do napadu połowicznego i uogólnionego;
- rodzaj stosowanego leczenia farmakologicznego i jego skuteczność z określeniem okresu od momentu włączenia leku do ustąpienia napadów i ewentualnej normalizacji zmian w zapisie EEG;
- dalszy rozwój intelektualny dziecka z uwzględnieniem postępów w nauce szkolnej;
- dalszy rozwój fizyczny mierzony wzrostem i masą ciała w odniesieniu do siatek centylowych opracowanych w monografii pt. „Dziecko poznańskie 2000” pod redakcją profesora Mariana Krawczyńskiego, zawierającej normy wysokości i masy ciała oraz wskaźniki proporcji wagowo-wzrostowych dla dzieci i młodzieży poznańskiej (61).

Ocena rozwoju psychoruchowego pacjentów była dokonywana w trakcie badania pediatrycznego i neurologicznego jako integralna część w/wym analizy klinicznej. Ponieważ u żadnego z pacjentów nie zachodziło podejrzenie upośledzenia umysłowego, wybiórczych dysfunkcji intelektualnych i motorycznych, ani zaburzeń kognitywnych nie zachodziła potrzeba przeprowadzenia oceny IQ oraz innych testów psychologicznych.

4.4 Badanie elektroencefalograficzne (EEG).

Badanie EEG wykonywano w Pracowni Elektroencefalografii Samodzielnego Szpitala Klinicznego im. Karola Jonschera Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Do badania wykorzystano elektroencefalograf 16-kanałowy firmy Medicor. Ułożenie elektrod w trakcie badania było standardowe w systemie 10-20. Rejestrowano zapis we śnie fizjologicznym i zapis spoczynkowy z zastosowaniem standardowych metod aktywacyjnych, tj. hiperwentylacji, stymulacji świetlnej oraz deprywacji snu.

W niektórych przypadkach, kiedy dysponowano zapisami EEG wykonanymi wcześniej, tj. przed przyjęciem do Kliniki, brano je pod uwagę w analizie obrazu klinicznego.

Przyjmuje się, że wpływ hiperwentylacji polega na obniżeniu stężenia CO₂ (dwutlenku węgla) we krwi z następowym skurczem naczyń mózgowych prowadząc do względnego niedokrwienia mózgu. Ten przejściowy stan może spowodować ujawnienie niektórych, niewidocznych w badaniu spoczynkowym wyładowań w zapisie EEG lub modyfikacje natężenia spostrzeganych wcześniej w badaniu spoczynkowym zmian. Normalizacja zapisu powinna nastąpić około 1 minucie od zaprzestania hiperwentylacji (1, 56). W badaniu własnym próbę przeprowadzano przez polecenie badanemu wykonywania głębokich wdechów i wydechów przez okres 3 minut.

Kolejna metoda aktywacyjna jaką jest przerywana stymulacja świetlna zwana fotostymulacją, może wywołać efekt synchronizacji czynności bioelektrycznej mózgu wyrażający się wodzeniem częstotliwości podstawowej, zależnym od czasu trwania błysku (tzw. „reakcja wodzenia”) lub spowodować wystąpienie czynności nieprawidłowej w zapisie. Rodzaje odpowiedzi zależą w dużej mierze od stopnia dojrzałości mózgu, przy czym efekt fotostymulacji można otrzymać u dzieci powyżej 5 roku życia, a najczęściej między 8-12 r. ż. Zmiany napadowe uzyskiwane podczas fotostymulacji to najczęściej dwufazowe fale wolne z fala ostrą o wysokiej amplitudzie występujące symetrycznie w okolicach potylicznych, oraz zespoły iglicy fali 3-4 c/s we wszystkich odprowadzeniach (1, 102, 132). W badaniu własnym zastosowano klasyczną fotostymulację, stosowano serię błysków trwającą 10 sekund

o wzrastającej częstotliwości od 3 do 30 błysków na sekundę, z przerwami pomiędzy seriami trwającymi 10 sekund.

Standardowym postępowaniem w diagnostyce padaczki wieku dziecięcego jest wykonywanie zapisu EEG we śnie fizjologicznym po deprivacji snu (46). Liczne obserwacje wykazały, że w 55% przypadków dzieci z padaczką łagodną zmiany w zapisie EEG występują w czasie snu, a głównie w czasie senności i we śnie lekkim. Są to występujące napadowo zespoły iglicy-fali ujawniające się w okresie występowania wrzecion snu i zespołów K. W ocenie nieprawidłowości zapisu w czasie snu należy uwzględnić dynamikę zmian w zapisie EEG związaną z rozwojem dziecka. U 7% zdrowych dzieci między 2-11 rokiem życia w fazie zasypiania występują, często w sposób napadowy wysokonapięciowe fale wolne oraz pojedyncze iglice. Zjawisko to zwane jest hipersynchronią zasypiania (71,97, 102).

W badaniu własnym czas trwania deprivacji był uzależniony od wieku dziecka i wynosił rutynowo dla dzieci poniżej 8 lat 4 godziny przed badaniem, dla dzieci pomiędzy 8-12 lat 6 godzin, a dla dzieci powyżej 12 roku życia 8-10 godzin przed badaniem.

4.5 Neuroobrazowanie

U wszystkich chorych przeprowadzono badania neuroobrazowania z zastosowaniem techniki tomografii komputerowej (TK) głowy i/lub rezonansu magnetycznego (MR) głowy. Badania wykonywane były w Pracowniach Tomografii Komputerowej i Rezonansu Magnetycznego NZOZ Wielkopolskiego Centrum Medycznego oraz SPSK nr 2 w Poznaniu.

Badanie TK opiera się na rekonstrukcji obrazu na podstawie zestawu dokonywanych pod wieloma kątami ilościowych pomiarów promieniowania rentgenowskiego (RTG) . Źródło promieni RTG wykonuje ruch obrotowy wokół głowy pacjenta, a osłabienie promieniowania jest mierzone przez szereg detektorów umieszczonych naprzeciw lampy. Następnie komputer dokonuje rekonstrukcji obrazu, przypisując odpowiednie odcienie na skali szarości wartościom określającym osłabienie promieniowania. W celu wzmocnienia różnic w gęstości i uwidocznienia

struktur naczyniowych podaje się dożylnie środki jodowe, rozpuszczalne w wodzie (103).

Badanie MR oparte jest na zjawisku rezonansu protonów wodoru obecnych w zawartej w tkankach wodzie, które indukuje się falą radiową o odpowiedniej częstotliwości. Powoduje to przesunięcie niewielkiego odsetka protonów na wyższy poziom energetyczny. Po zaprzestaniu emisji impulsu następuje powrót (tzw. relaksacja) protonów do pierwotnego stanu energetycznego z towarzyszącym wysyłaniem sygnałów radiowych, charakterystycznych dla poszczególnych tkanek. Otrzymywane podczas badania MR obrazy są mapami intensywności sygnału otrzymanego z danej tkanki. Dwie podstawowe sekwencje badania MR zależą od stałych czasu relaksacji protonów: T1 (dłuższa stała czasowa) i T2 (krótsza stała czasowa). Stałe te są charakterystyczne dla każdej tkanki i umożliwiają ich różnicowanie. Kolejną często stosowaną techniką MR jest sekwencja impulsowa – FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery). Otrzymuje się ją poprzez dodanie dodatkowego impulsu fal radiowych tzw. impulsu inwersji powodującego supresję sygnału płynu mózgowo-rdzeniowego. Obrazy FLAIR to obrazy T2-zależne, w których sygnał płynu mózgowo-rdzeniowego jest niski, co zwiększa czułość badania MR. Inną techniką MR opartą na użyciu pojedynczego impulsu fali radiowej z następczym przełączaniem gradientów powodującym generowanie echa sygnału jest sekwencja echa gradientowego – GRE (gradient echo). Odznacza się ona dużą czułością na sygnał przepływu krwi, co wykorzystuje się do wykonania angiografii rezonansu magnetycznego (angio-MR). W celu zwiększenia czułości badania MR podaje się dożylnie środki kontrastowe, tj. chelaty gadolinu.

U wszystkich dzieci wykonano badanie neuroobrazowe z użyciem środka kontrastowego. Trzech przypadkach wykonano badanie angiografii MR, które przy użyciu dwu lub trójwymiarowych technik echa gradientowego powala uwidocznić budowę anatomiczną naczyń.

4.6 Analiza statystyczna danych.

W statystyce opisowej jako miary położenia zastosowano średnią arytmetyczną oraz kwartale (kwartył pierwszy i trzeci) i medianę, a jako miarę zmienności odchylenie standardowe.

Dla sprawdzenia normalności rozkładu zmiennych zastosowano test Kolmogorova-Smirnova. Z uwagi na brak normalności rozkładu dla większości zmiennych w analizach zastosowano testy nieparametryczne.

Oceniano następujące zmienne: wiek zachorowania, tj. wiek dziecka, w którym doszło do wystąpienia pierwszego napadu; wiek w czasie ostatniego napadu, przy czym za ostatni napad uznano taki, po którym w czasie co najmniej rocznego okresu obserwacji nie wystąpił kolejny (w większości przypadków okres obserwacji po wystąpieniu ostatniego napadu był dłuższy niż 2 lata); okres czasu, w którym występowały napady i czas trwania napadu. Zmienne te analizowano w zależności od płci dziecka, obciążonego lub nie wywiadu okołoporodowego, oraz występowania lub nie zmian w badaniach neuroobrazowych. Do analizy istotności różnic wartości oczekiwanych zmiennych losowych ciągłych w badanych grupach użyto nieparametrycznego testu Manna-Whitney'a.

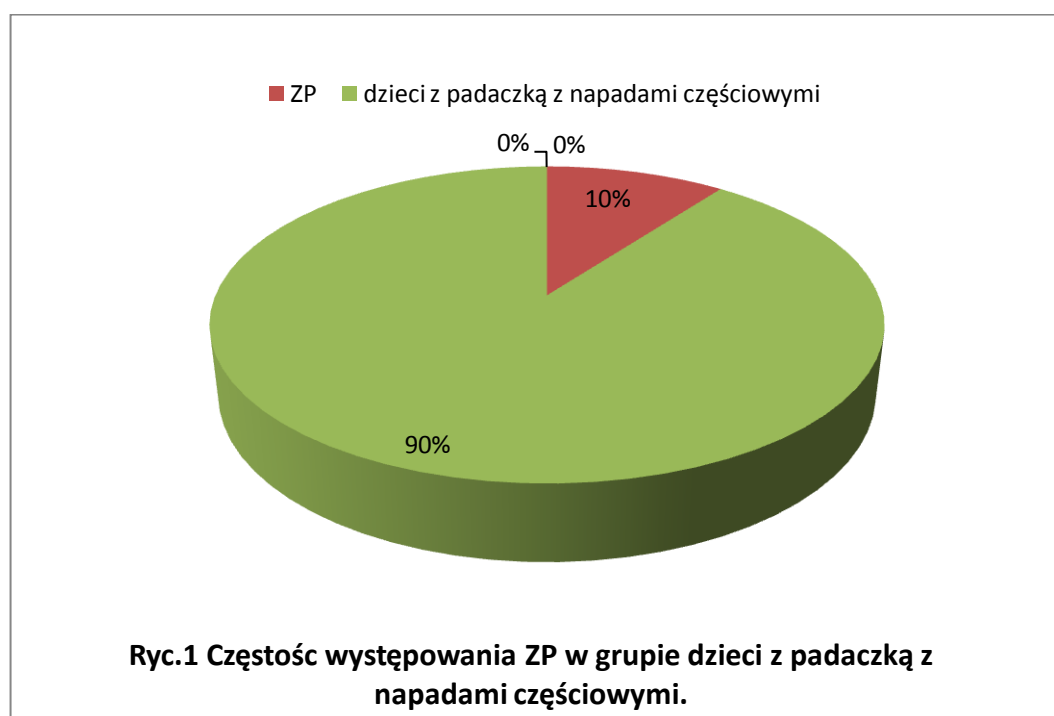
Do oceny korelacji pomiędzy szybkością włączeniem leczenia tj. okresem czasu pomiędzy zachorowaniem a włączeniem leczenia i okresem występowania napadów użyto współczynnika korelacji Pearsona, dla którego badano istotność statystyczną różnicy od wartości zerowej.

5. Wyniki.

5.1 Częstość występowania ZP.

Spośród 175 analizowanych pacjentów z rozpoznaniem padaczki z napadami częściowymi w 61 przypadkach postawiono rozpoznanie padaczki objawowej. Z pozostałych 114 przypadków na podstawie analizy dokumentacji medycznej, wywiadu oraz przeprowadzonej diagnostyki neurologicznej, w tym badania EEG i neuroobrazowania, wyłoniono 18 dzieci spełniające kryteria rozpoznania ZP. Stanowiły one 10,5 % dzieci hospitalizowanych z powodu padaczki z napadami częściowymi.

Częstość występowania ZP w grupie dzieci z padaczką z napadami częściowymi ilustruje rycina 1.



5.2 Charakterystyka badanej grupy.

Charakterystykę chorych z ZP w zakresie przebiegu ciąży, porodu i okresu okołoporodowego zawiera tabela 3.

Tabela 3. Charakterystyka chorych z ZP w zakresie przebiegu ciąży, porodu i okresu okołoporodowego

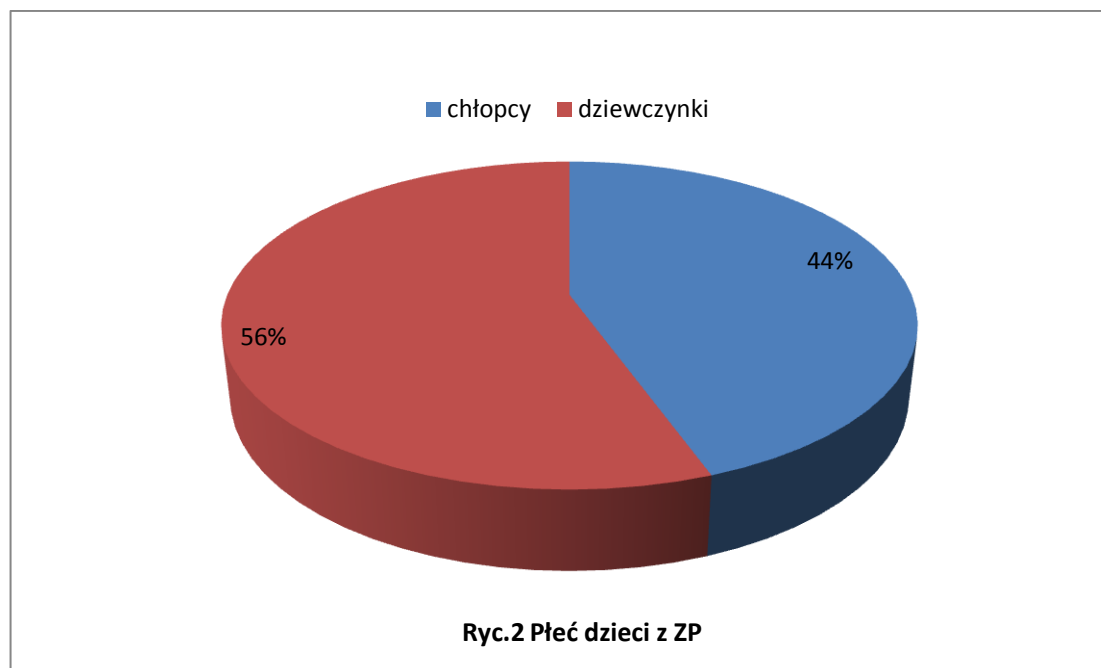
L p	Inicjały/ Płeć	Wywiad dotyczący przebiegu ciąży i porodu	Pkt. w skali Apgar	Masa urodze- niowa	Wywiad okołopo- rodowy
1	K-M/ dz	Ciąża I, poród w 38 t, cięcie cesarskie z powodu braku postępu porodu	9	3600 g	-
2	A-B/ dz	Ciąża I, poród w 40 t, cięcie cesarskie z powodu zagrożenia zamartwicą	7	1950 g	-
3	P-W/ ch	Ciąża I, poród w 38 t, siłami natury	10	3200 g	Cytomegalia wrodzona
4	K-H/ dz	Ciąża I, poród w 40t, siłami natury	10	3150 g	-
5	A-0/ dz	Ciąża II, poród w 40 t, siłami natury	10	3500 g	-
6	I-H/ ch	Ciąża I, poród w 37 t, siłami natury	6	2950g	-
7	Z-A/ dz	Ciąża III, poród w 42 t, siłami natury	10	4180 g	-
8	L-G/ dz	Ciąża I, poród w 40 t, siłami natury	10	3100 g	-
9	R-G/ ch	Ciąża II, poród w 38 t, siłami natury	10	3250 g	-
10	J-W/ ch	Ciąża I, poród w 40 t, cięcie cesarskie z powodu nieprawidłowego ułożenia płodu	8	3700 g	-
11	M-H/ dz	Ciąża I, poród w 38 t, cięcie cesarskie z powodu łożyska przodującego	10	3300 g	-
12	S-B/ dz	Ciąża I, poród w 38 t, cięcie cesarskie z powodu niedotlenienia płodu	1,3,4,5*	3230 g	-
13	J-P/ dz	Ciąża I, poród w 38 t, siłami natury	10	3250 g	-
14	P-K/ ch	Ciąża II, poród w 40 t, siłami natury	10	3800 g	-
15	J-W/ dz	Ciąża I, poród w 38 t, siłami natury Zaburzenia adaptacyjne po porodzie	6	3490 g	-
16	W-S/ ch	Ciąża I, poród w 40 t, siłami natury	10	3560 g	-
17	W-Z/ ch	Ciąża II, poród w 40 t, siłami natury	10	4920 g	-
18	K-K/ ch	Ciąża II, poród w 40 t, cięcie cesarskie	10	4750 g	-

* punkty w skali Apgar w kolejnych minutach życia dziecka

5.2.1 Płeć badanych dzieci

W badanym materiale 18 dzieci z ZP dominowała płeć żeńska (10 dziewczynek i 8 chłopców).

Procentowy rozkład płci dzieci objętych badaniem przedstawia rycina 2.

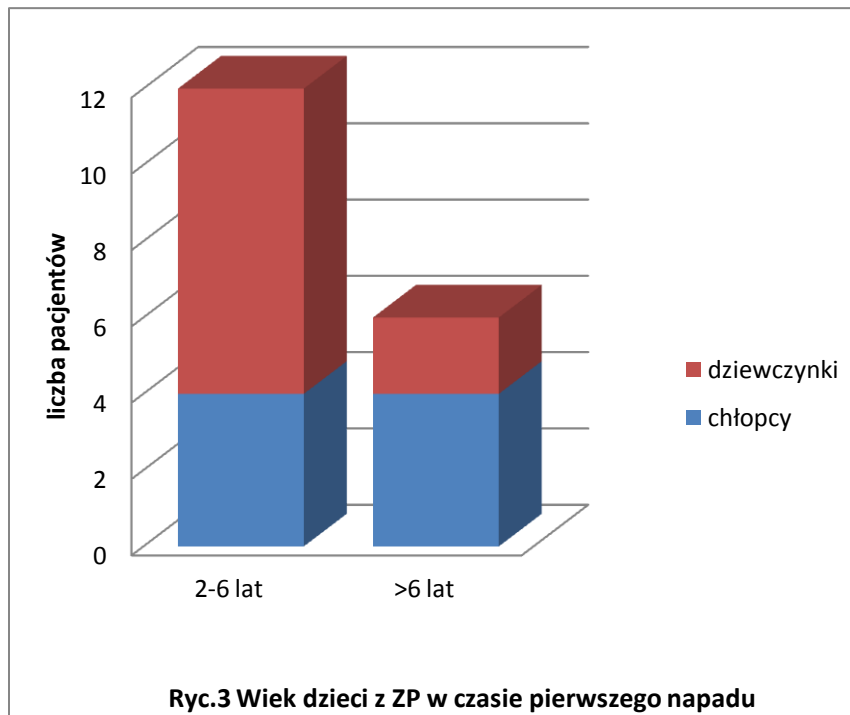


5.2.2 Wiek badanych dzieci w czasie pierwszego napadu.

Wiek wystąpienia pierwszego napadu wahał się od 2 do 12 lat, natomiast średnia wynosiła $5,9 \pm 2,9$ lata. Większość chorych (14 pacjentów) w czasie pierwszego napadu było w wieku od 2-6 lat. Szczegółowy rozkład wieku pacjentów z ZP przedstawia ryc.3.

5.2.3 Wywiad rodzinny, wywiad dotyczący przebiegu ciąży, porodu (Tab.3).

U żadnego z analizowanych chorych w wywiadzie rodzinnym nie stwierdzono danych świadczących o ewentualnych obciążeniach w zakresie zespołów padaczkowych.



Niepowikłany przebieg ciąży i porodu oraz maksymalną liczbę punktów w skali Apgar stwierdzono w 10 przypadkach.

Dwanaścioro (67%) dzieci było urodzonych siłami natury, podczas gdy sześcioro (33%) - przez cięcie cesarskie.

Wśród dzieci urodzonych siłami natury 10 miało maksymalną liczbę punktów w skali Apgar po urodzeniu, pozostałych 2 otrzymało po 6 pkt. (pacjent oznaczony w tabeli nr 6 z powodu dystrofii wewnątrzmacicznej i pacjent z nr 15 z powodu zaburzeń adaptacyjnych po porodzie).

Poród przedwczesny w 37 tygodniu ciąży stwierdzono w jednym przypadku (pacjent oznaczony nr 6)

Wśród 6 dzieci urodzonych przez cięcie cesarskie 2 otrzymało maksymalną liczbę punktów w skali Apgar. W jednym przypadku (pacjent oznaczony nr 12) zakończenie ciąży drogą cięcia cesarskiego było konieczne z powodu zamartwicy, a dziecko otrzymało 1,3,4 i 5 punktów w skali Apgar w kolejnych minutach życia.

Pozostałe dzieci urodzone przez cięcie cesarskie otrzymały: 9 pkt. (pacjent oznaczony nr 1 - cesarskie cięcie wykonano z powodu braku postępu porodu), 8 pkt.

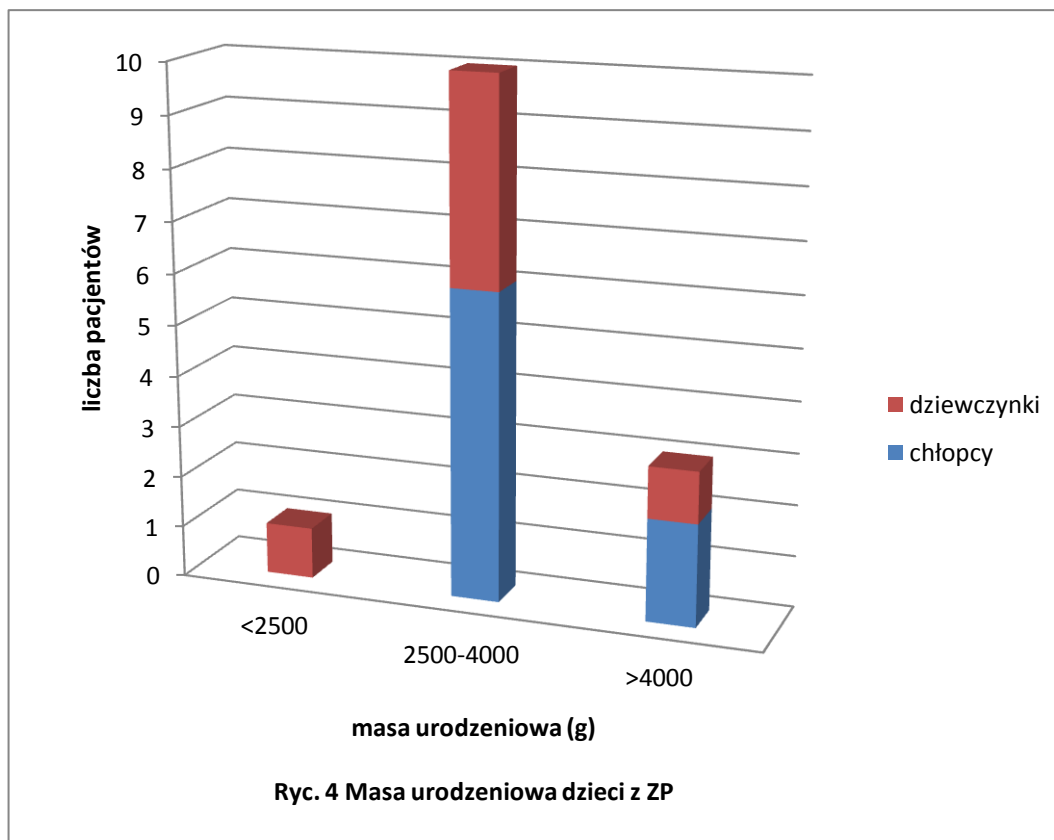
(pacjent oznaczony z nr 2 - cesarskie cięcie wykonano z powodu zagrożenia zamartwicą) i 7 pkt. (pacjent oznaczony nr 10 - cesarskie cięcie wykonano z powodu nieprawidłowego ułożenia płodu).

Tabela 4. Ocena stanu noworodka wg skali Apgar i sposobu rozwiązania porodu u dzieci z ZP.

Stan noworodka/ Liczba punktów w skali Apgar	Liczba dzieci urodzonych siłami natury	Liczba dzieci urodzonych przez cesarskie cięcie	łącznie
Dobry / 8-10	10	4	15 (78%)
Średni / 5-7	2	1	3(17%)
Ciężki / 1-4	0	1	1(6%)
łącznie	12	6	18

Zwraca uwagę występowanie cytomegalii wrodzonej u jednego z dzieci (pacjent oznaczony nr 3). W/w zakażenie przebiegało bezobjawowo i zostało wykryte przypadkowo w 5 miesiącu życia na podstawie obecności swoistych przeciwciał we krwi pacjenta.

U 14 dzieci masa urodzeniowa mieściła się w zakresie od 2500 do 4000g. U pacjenta oznaczonego nr 2 występowała hipotrofia wewnątrzmaciczna wyrażająca się masą urodzeniową wynoszącą 1950 g. U 3 dzieci obserwowano masę urodzeniową powyżej 4000 g. Średnia masa urodzeniowa dziewczynek wynosiła $3766 \text{ g} \pm 717$, a chłopców $3275 \text{ g} \pm 560$. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w urodzeniowej masie ciała dziewczynek i chłopców. Dane dotyczące masy urodzeniowej pacjentów w badanej grupie ilustruje ryc. 4.



5.2.4 Rozwój w okresie niemowlęcym i inne istotne elementy wywiadu.

Dane dotyczące rozwoju w okresie niemowlęcym z uwzględnieniem występowania drgawek gorączkowych oraz innych istotnych elementów wywiadu zawarte są w tabeli 5.

U wszystkich dzieci w badanej grupie rozwój psychomotoryczny w okresie niemowlęcym przebiegał prawidłowo. W dwóch przypadkach (pacjenci oznaczeni nr 12 i 18) obserwowano stosunkowo niewielkie opóźnienie rozwoju mowy, które następnie w/w dzieci wyrównały.

Drgawki gorączkowe w pierwszym roku życia wystąpiły u 3 (17%) dzieci. U każdego z nich drgawki gorączkowe występowały dwukrotnie.

Tabela 5. Charakterystyka chorych z ZP w zakresie rozwoju w okresie niemowlęcym, występowania drgawek gorączkowych i innych istotnych elementów wywiadu.

L p	Inicjały/ Płeć	Rozwój w okresie niemowlęcym	Drgawki gorączkowe	Inne istotne elementy wywiadu
1	K-M/ dz	prawidłowy	-	
2	A-B/ dz	prawidłowy	-	W 6 r. ż. rozpoznano obustronny niedosłuch percepcyjny
3	P-W/ ch	prawidłowy	+ W wieku 5 m-cy i 11m-cy	
4	K-H/ dz	prawidłowy	-	Od 2 r. ż. - okresowo bóle głowy
5	A-O/ dz	prawidłowy	-	
6	I-H/ ch	prawidłowy	-	
7	Z-A/ dz	prawidłowy	-	Toksoplazmoza nabyta rozpoznana w wieku 4 l.
8	L-G/ dz	prawidłowy	-	W 10 r. ż.- zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych na tle świnki
9	R-G/ ch	prawidłowy	+ W wieku 8m-cy i 11m-cy	-
10	J-W/ ch	prawidłowy	-	-
11	M-H/ dz	prawidłowy	-	-
12	S-B/ dz	prawidłowy	-	Opóźnienie rozwoju mowy – zaczęła mówić w wieku 2,5 lat
13	J-P/ dz	prawidłowy	-	-
14	P-K/ ch	prawidłowy	-	-
15	J-W/ dz	prawidłowy	+ W wieku 2m-cy i 11m-cy	-
16	W-S/ ch	Prawidłowy	-	-
17	W-Z/ ch	prawidłowy	-	-
18	K-K/ ch	prawidłowy	-	Opóźnienie rozwoju mowy-zaczął mówić w wieku 3 lat

5.3 Obraz kliniczny napadów padaczkowych.

Dane dotyczące czasu trwania i morfologii napadów z uwzględnieniem ewentualnej progresji do napadów połowicznych lub uogólnionych zawarte są w tabeli 6.

Tabela 6. Czas trwania i morfologia napadów.

Nr pacjenta/ inicjały	Długość napadu / minuty	Morfologia napadu												Progresja do napadów		
		Wymioty	Nudności ocznych	Zwrot galek	Bładość	Sinica	Ślinienie	zaburzenia mowy	Netrzymanie moczu	Ból głowy	Ból brzucha	Sen	Zaburzenia świadomości	połowicznych	Uogólnionych	
1	K-M	40	+	+	+	+	-	-	-	-	+	-	-	+	+	-
2	A-B	30	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-	+	+	-	-
3	P-W	20	+	+	+	+	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-
4	K-H	40-50	+	-	+	+	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-
5	A-O	20	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-
6	J-H	25	+	+	+	+	-	-	+	+	+	-	+	+	+	-
7	Z-A	25	+	+	+	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
8	L-G	20	+	+	+	+	-	-	-	-	+	-	+	+	+	-
9	R-G	20	+	+	-	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	+
10	J-W	20	+	+	-	+	-	-	-	+	-	-	+	+	-	+
11	M-H	15-20	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-
12	S-B	30	+	-	-	+	+	+	-	-	+	-	+	+	-	+
13	J-P	25	+	+	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
14	P-K	15	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-
15	J-W	20	+	-	+	-	-	+	+	-	+	-	-	+	+	+
16	W-S	20	+	+	+	-	-	-	-	-	+	-	+	+	-	-
17	W-Z	45-60	+	+	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-
18	K-K	20	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-

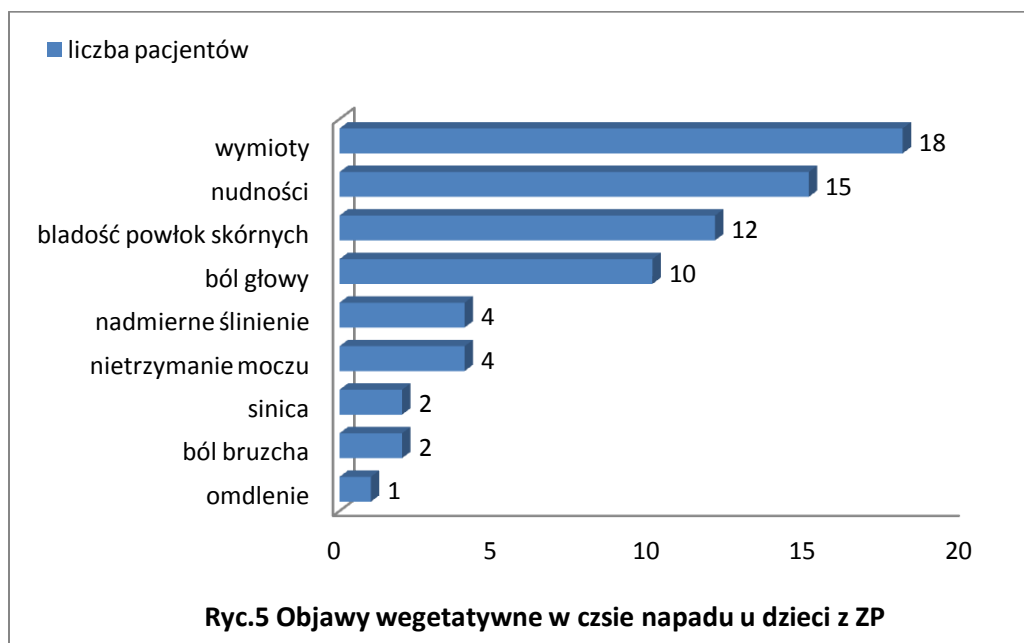
Czas trwania napadu wg wywiadu wahał się od 15 - 60 min., natomiast średnio napady trwały $25,8 \pm 11,1$ min. U 5 dzieci wystąpiły napady trwające 30 min. lub dłużej (Tab.6)

W zakresie morfologii napadów u wszystkich dzieci w badanej grupie podstawowym elementem była składowa wegetatywna w postaci wymiotów. Towarzyszyły im najczęściej nudności (83%) oraz bladość powłok skórnych (67%). Rzadziej obserwowano inne objawy wegetatywne w postaci nadmiernego ślinienia i nietrzymania moczu (w 4 przypadkach).

Stosunkowo często, bo w 10 przypadkach (55,5%) na początku napadu występował ból głowy, a w 2 przypadkach napadowe bóle brzucha.

U jednego z pacjentów (oznaczony nr 2) obserwowano objawy imitujące omdlenie. Po wystąpieniu wymiotów z towarzyszącymi zaburzeniami równowagi dziecko stało się „lejące”, wiotkie, bez kontaktu słownego.

Morfologie objawów wegetatywnych w trakcie napadu chorych z ZP ilustruje ryc.5.



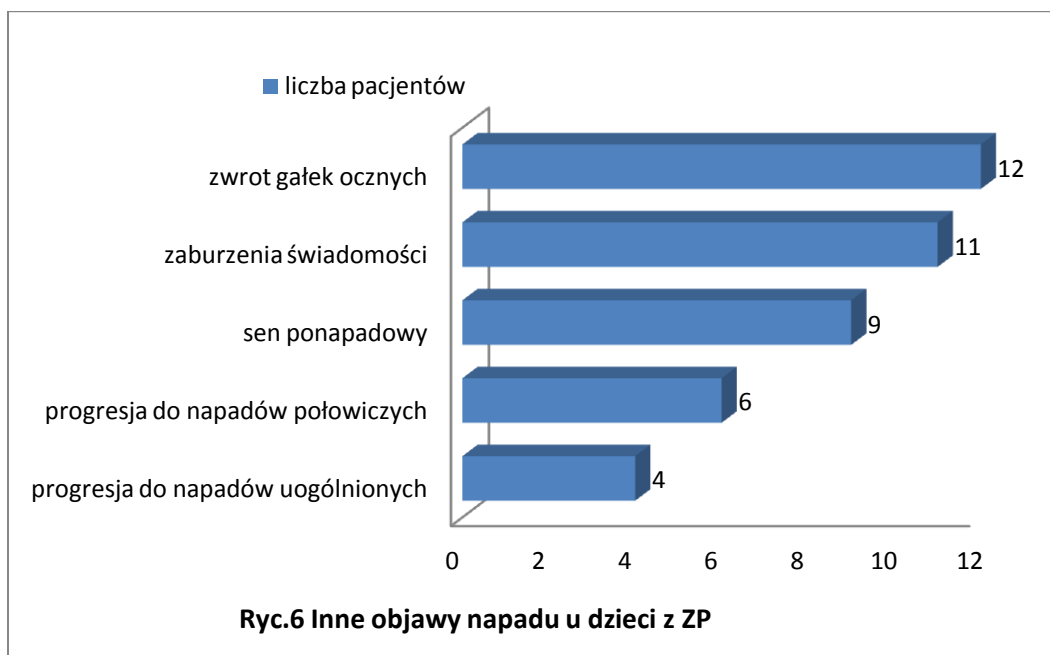
Objawy częściowe o charakterze ruchowym w różnej formie morfologicznej stwierdzano u większości (83%) chorych. W 67% przypadków obserwowano zwrot

gałek ocznych, któremu w jednym przypadku towarzyszył zwrot głowy zgodny z ruchem gałek ocznych. Zaburzenia mowy o charakterze dysartrii wystąpiły u 2 chorych (11%). U jednego z pacjentów wymiotom i nudnościom towarzyszyło chrząkanie i zaciskanie powiek.

Progresa do napadów ruchowych obejmujących kończyny lub do napadów uogólnionych wystąpiła u 9 chorych (50%), przy czym w większości przypadków napady miały charakter toniczny. W dwóch przypadkach (11%) napad objął tylko kończynę górną. W czterech przypadkach (22%) napad miał charakter połowiczny, a w czterech (2%) – uogólniony.

Zaburzenia świadomości o różnym stopniu nasilenia były częste i obserwowano je u 11 dzieci (61%). Czas trwania zaburzeń świadomości był bardzo zmienny i wahał się od kilku do kilkudziesięciu minut.

U dziewięciu pacjentów obserwowano sen ponapadowy, przy czym w 7 przypadkach miał on miejsce po napadzie częściowym, a w 2 przypadkach po napadzie uogólnionym. Częstość występowania w/w objawów w trakcie napadu ilustruje rycina 6.



5.4 Badanie EEG w badanej grupie.

Wyniki badań EEG dzieci z ZP zawarto w tabeli 7.

Tabela 7. Badanie EEG w badanej grupie.

Nr	Inicjały/ płeć	Wiek w czasie pierwszego napadu	Zmiany w zapisie EEG	Ewolucja zmian w zapisie EEG
1	K-M/dz	11lat	Wieloogniskowe zespoły fal ostrych i wolnych , wysokonapięciowe, z przewagą z okolic potylicznych	Zapis prawidłowy po 2 latach od pierwszego napadu
2	A-B/dz	4lata	Wieloogniskowe wysokonapięciowe zespoły fal wolnych i ostrych uogólniające się	Zapis prawidłowy po 5 od pierwszego napadu
3	P-W/ch	4lata	Wieloogniskowe wysokonapięciowe zespoły fal wolnych i ostrych, z przewagą z okolic potylicznych	Po 2 latach od pierwszego napadu mniejsze nasilenie zmian ,występują głównie w czasie hiperwentylacji
4	K-H/dz	6lat	Wieloogniskowe kompleksy fal ostrych i wolnych, o dużej amplitudzie, z przewagą nad półkulą lewą, we śnie ich liczba wzrasta i ulegają uogólnieniu	Po 3 latach zmiany napadowe - głównie czasie hiperwentylacji
5	A-O/dz	3lata	Nieliczne zmiany napadowe w postaci zespołów fal ostrych i wolnych z okolic potylicznych	Zapis prawidłowy po 5 latach od pierwszego napadu
6	I-H/ch	12lat	Liczne wysokonapięciowe zespoły fal wolnych i ostrych, nasilające się w czasie hiperwentylacji, z tendencją do uogólniania się	Po roku - mniejsze nasilenie zmian napadowych
7	Z-A/dz	3lata	Zmiany napadowe w postaci wieloogniskowych zespołów fali ostrej z wolną z przewagą w okolicach potylicznych	Po 2 latach mniejsze nasilenie zmian napadowych
8	L-G/dz	8lat	Zmiany napadowe w postaci wieloogniskowych zespołów fali ostrej z wolną z przewagą w okolicach potylicznych	Zapis prawidłowy po 6 latach od pierwszego napadu
9	R-G/ch	2lata	Liczne wysokonapięciowe zespoły fal wolnych i ostrych, nasilające się w czasie hiperwentylacji, z tendencją do uogólniania się	Zapis prawidłowy po 11 latach od pierwszego napadu
10	J-W/ch	10lat	Liczne wysokonapięciowe zespoły fal wolnych i ostrych, nasilające się w czasie hiperwentylacji, z tendencją do uogólniania się	Zapis prawidłowy po 5 latach od pierwszego napadu
11	M-H/dz	6lat	Zmiany napadowe w postaci wieloogniskowych zespołów fali ostrej z wolną z przewagą w okolicach potylicznych	Zapis prawidłowy po 8 latach od pierwszego napadu
12	S-B/dz	5lat	Zmiany napadowe w postaci wieloogniskowych zespołów fali ostrej z wolną z przewagą w okolicach potylicznych	Zapis prawidłowy po 4 latach od pierwszego napadu
13	J-P/dz	6lat	Zmiany napadowe w postaci wieloogniskowych zespołów fali ostrej z wolną z przewagą w okolicach potylicznych	Po 10 latach od pierwszego napadu – evolucja w kierunku padaczki rolandycznej
14	P-K/ch	6 lat	Zmiany napadowe w postaci wieloogniskowych zespołów fali ostrej z wolną z przewagą w okolicach potylicznych, uogólniające się	Nadal zmiany napadowe po 3 latach
15	J-W/dz	2lata	Zmiany napadowe w postaci wieloogniskowych zespołów fali ostrej z wolną z przewagą w okolicach potylicznych, uogólniające się	Zapis prawidłowy po 3 od pierwszego napadu
16	W-S/ch	7lat	Zmiany napadowe w postaci wysokonapięciowych fali wolnych z okolic potylicznych, z towarzyszącymi falami ostrymi	Po roku obserwacji - nadal zmiany napadowe
17	W-Z/ch	7lat	Zmiany napadowe w postaci wieloogniskowych zespołów fali ostrej z wolną z przewagą w okolicach potylicznych, uogólniające się	Po roku obserwacji - nadal zmiany napadowe
18	K-K/ch	4 lata	Zmiany napadowe w postaci wieloogniskowych zespołów fali ostrej z wolną z przewagą w okolicach potylicznych, uogólniające się	Po 2 latach obserwacji nadal zmiany napadowe

U zdecydowanej większości badanych w zapisie spoczynkowym EEG, w okresie międzynaпадowym stwierdzano występowanie typowych dla ZP zmian napadowych, w postaci wielogniskowych i wysokonapięciowych zespołów fal strychnych i wolnych. W jednym zapisie spoczynkowym był prawidłowy, natomiast w/w zmiany napadowe uwidoczniło w zapisie EEG po deprivacji snu.

Zmiany napadowe przeważały w okolicy potylicznej, a w połowie przypadków ulegały uogólnieniu.

5.5 Neuroobrazowanie

Wyniki badań neuroobrazowych dzieci z ZP są zawarte w tabeli 8.

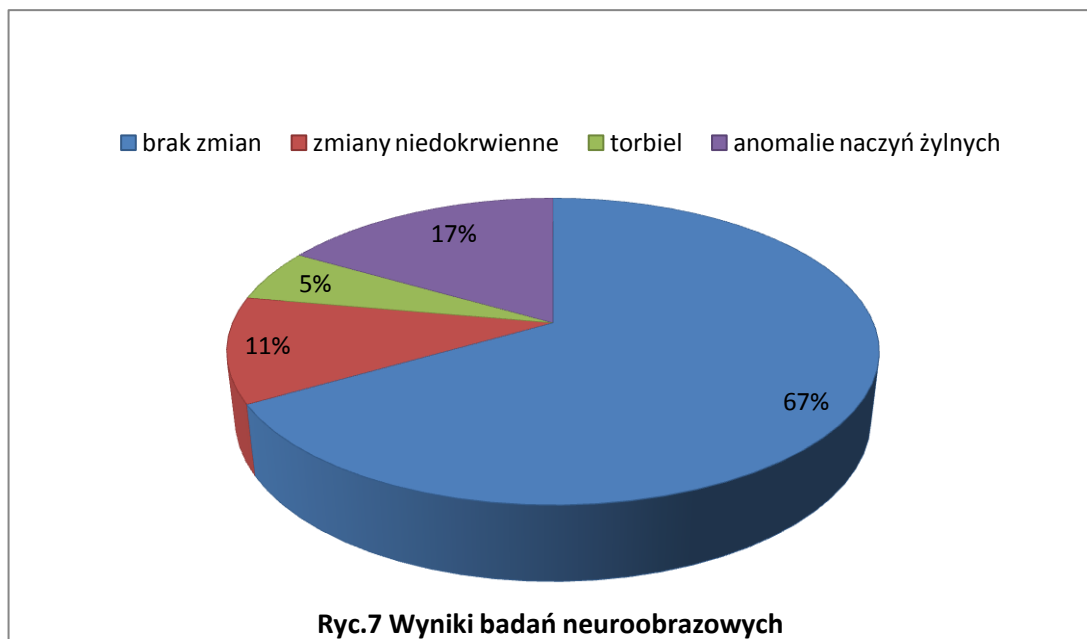
W zdecydowanej większości przypadków (67%) badania neuroobrazowe nie wykazały żadnych zmian strukturalnych w obrębie oun u badanych chorych. W dwóch przypadkach (pacjenci nr 4 i 15, dziewczynki) uwidoczniło drobne ogniska w istocie białej o charakterze niedokrwiennym, mogące być następstwem okołoporodowego przejściowego niedokrwienia mózgu, nie mającego znaczenia z punktu widzenia lokalizacji dla epileptogenezy. W dwóch przypadkach (pacjent nr 3 i nr 16, chłopcy) stwierdzono anomalie rozwojowe o charakterze torbieni pajęczynówki w tylnej jamie czaszki.

Natomiast u 3 innych pacjentów (nr 16, 17, 18, chłopcy) którzy są przedstawieni szczegółowo w rozdziale 6, stwierdzono niewielkie anomalie rozwojowe dotyczące naczyń żylnych.

Rycina 7 ilustruje wyniki badań obrazowych w badanej grupie

Tabela 8. Wyniki badań obrazowych ośrodkowego układu nerwowego dzieci z ZP.

Lp	Inicjały	Wynik badania obrazowego OUN
1	K –M	MR – bez zmian
2	A –B	MR - bez zmian
3	P –W	TK i MR –w obrębie struktur korowych - bez zmian. W tylnym dole czaszki uwidoczniono torbiel, na tej podstawie rozpoznano zespół Dandy –Walker
4	K –H	TK –w istocie białej w okolicy ciemieniowej lewej, nieregularne ogniska hipodensyjne, kilkumilimetrowe, niewzmacniające się po podaniu środka kontrastowego
5	A-O	TK – bez zmian
6	I –H	MR – bez zmian
7	Z-A	TK i MR – bez zmian
8	L –G	TK – bez zmian
9	R –G	MR- bez zmian
10	J –W	TK – bez zmian
11	M – H	TK – bez zmian
12	S – B	MR – bez zmian
13	J – P	MR – bez zmian
14	P – K	TK – bez zmian
15	J –W	MR – uwidoczniono ognisko o charakterze niedokrwiennym o średnicy 3 mm w centrum semiovale po stronie lewej.
16	W-S	TK głowy- w prawy płacie czołowym-naczyniak żylny. W angio-MR głowy- w tylnej jamie czaszki w linii środkowej między półkulami mózdzku -niewielka wrodzona torbiel pajęczynówki o głębokości 15 mm i szerokości 16 mm oraz w istocie białej prawego płata czołowego- ognisko odpowiadające błędzącemu naczyniu żylnemu-wariant rozwojowy żylny.
17	W-Z	TK, MR i angio-MR głowy – asymetria zatok poprzecznych i esowatych oraz żył szyjnych (szersze po stronie prawej).
18	K-K	MR i angio-MR głowy - rozwidlenie zatoki prostej w jej końcowym odcinku (zatoka prosta łączy się z prawą zatoką poprzeczną oraz przez dodatkowe naczynie żyłne z lewą zatoką poprzeczną)-wariant rozwojowy żylny.



5.6 Długofalowa ewolucja choroby.

5.6.1 Analiza przebiegu klinicznego ZP.

Średnie wartości wyników dotyczące wieku w czasie pierwszego i ostatniego napadu oraz długości napadu przedstawiono w tabeli 10.

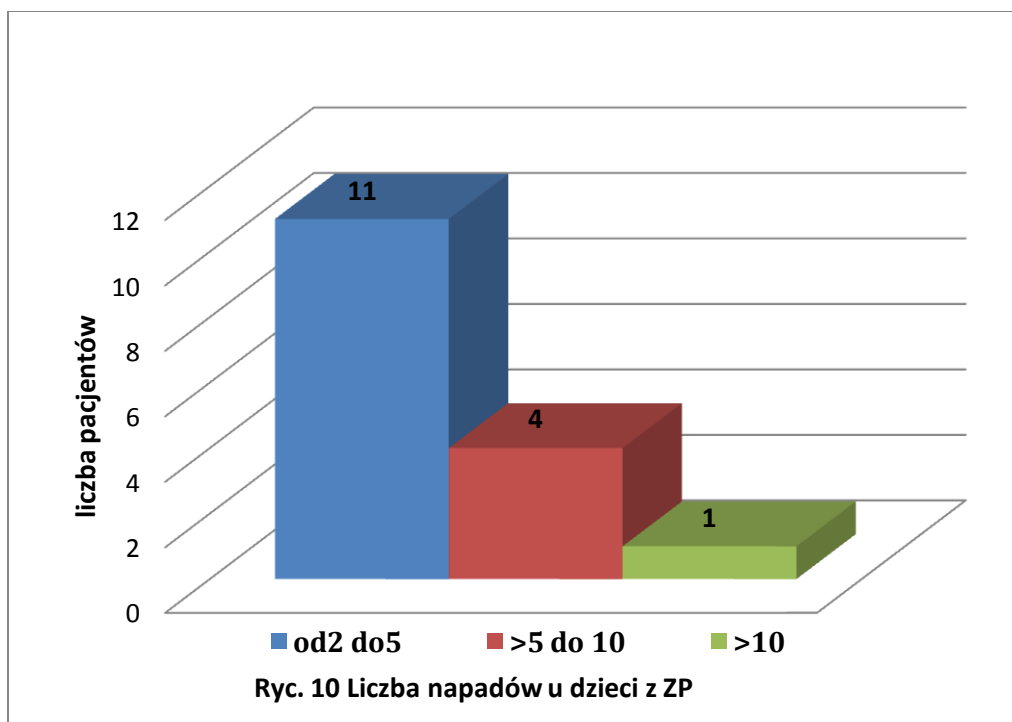
Tabela 10. Średnie wartości cech charakteryzujących przebieg ZP.

	Średnia	SD	Mediana	Min	Max
Wiek w czasie pierwszego napadu (w latach)	5,9	2,8	6,0	2	12
Wiek w czasie ostatniego napadu (w latach)	7,3	2,8	7,0	2	13
Długość napadu (w minutach)	25,8	11,1	20,0	15	60
Okres czasu od pierwszego do ostatniego napadu (w miesiącach)	16,9	17,5		3	56

Okres czasu od wystąpienia pierwszego do ostatniego napadu był zróżnicowany wahał się od 2 miesięcy do 4 lat i wynosił przeciętnie około 2 lat. Średnia matematyczna wyliczona dla okresu trwania napadów wyniosła 16,9 miesięcy z dużym odchyleniem standardowym $\pm 17,5$.

U jednej pacjentki po 10 latach od pierwszego napadu o symptomatologii nierozpoznanego wówczas, a ewidentnego klinicznie i elektroencefalograficznie ZP, wystąpiły napady charakterystyczne dla innej łagodnej padaczki z grupy BCPS - padaczki rolandycznej (szczegółowo opisano w rozdziale 6).

U większości pacjentów napady występowały w nocy (12 chorych), a u części chorych (6 dzieci) początek napadów miał miejsce w ciągu dnia. Najwięcej chorych (61%) miało od 2 do 5 napadów. 5 do 10 napadów obserwowano u 33% pacjentów, a w jednym przypadku (pacjent nr 16) liczba napadów była większa od (Ryc.10).



Średnie wartości zmiennych charakteryzujących przebieg choroby, tzn: wieku w czasie pierwszego napadu, wieku w czasie ostatniego napadu oraz długość napadu analizowano w zależności od płci (Tab. 11).

Tabela 11. Średnie wartości zmiennych charakteryzujących przebieg choroby w grupie dzieci z ZP z podziałem na płeć.

Badana cecha	Płeć	N	Średnia	SD	Mediana	Min	Max
Wiek w czasie I napadu (w latach)	Chłopcy	8	6,5	3,3	6,5	2	12
	Dziewczynki	10	5,4	2,7	5,5	2	11
Wiek w czasie ostatniego napadu (w latach)	Chłopcy	8	7,6	3,3	7,0	3	13
	Dziewczynki	10	7,0	2,4	7,0	2	11
Długość trwania napadu (w minutach)	Chłopcy	8	25,0	14,4	20	15	60
	Dziewczynki	18	26,5	8,5	25	15	40
Okres czasu od pierwszego napadu do ostatniego napadu (w miesiącach)	Chłopcy	8	7,8	7,0	5,5	2	24
	Dziewczynki	10	20,4	20,4	15,0	3	55

Wykorzystując test Manna-Whitney'a porównano średnie wartości zmiennych charakteryzujących przebieg choroby w zależności od płci. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w badanych grupach.

Analizowano średnie wartości zmiennych charakteryzujących przebieg choroby ze względu na wywiad okołoporodowy (Tab. 12).

Przy zastosowaniu nieparametrycznego testu Manna-Whitneya nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic na poziomie $p < 0,05$ badanych zmiennych w porównywanych grupach dzieci z obciążonym i nieobciążonym wywiadem okołoporodowym.

Tabela 12. Średnie wartości zmiennych charakteryzujących przebieg choroby w grupie dzieci z ZP z obciążonym wywiadem okołoporodowym i nieobciążonym wywiadem okołoporodowym.

Badana cecha	Wywiad okołoporodowy	N	średnia	SD	Mediana	Min	Max
Wiek w czasie pierwszego napadu (w latach)	Obciążony	10	5,2	2,0	6	2	8
	Nieobciążony	8	6,8	3,7	5,5	2	12
Wiek w czasie ostatniego Napadu(w latach)	Obciążony	10	14,4	16,4	7,5	2	55
	Nieobciążony	8	15,3	18,5	4,5	3	55
Długość trwania napadu (w minutach)	Obciążony	10	6,3	1,7	7	3	8
	Nieobciążony	8	8,5	3,5	9	2	13
Okres czasu pomiędzy pierwszym a ostatnim napadem (w miesiącach)	Obciążony	10	22,5	6,8	20	15	40
	Nieobciążony	8	30,0	14,4	27,5	15	60

Porównywano średnie wartości zmiennych charakteryzujących przebieg choroby ze względu na wynik badań obrazowych. Dane te przedstawia tabela 13. Przy użyciu testu Manna-Whitneya nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic badanych zmiennych w porównywanych grupach.

Tabela 13. Średnie wartości zmiennych charakteryzujących przebieg choroby w grupie dzieci z ZP z prawidłowym i nieprawidłowym wynikiem badań neuroobrazowych.

Badana cecha	Wynik badania obrazowego	N	średnia	SD	Mediana	Min	Max
Wiek w czasie pierwszego napadu (w latach)	Prawidłowy	12	6,3	3,3	6	2	12
	Nieprawidłowy	6	5,0	2,0	5	2	7
Wiek w czasie ostatniego napadu(w latach)	Prawidłowy	12	16,3	19,7	5,5	2	55
	Nieprawidłowy	6	11,8	9,6	7,5	3	24
Długość trwania napadu (w minutach)	Prawidłowy	12	7,8	2,8	7	3	13
	Nieprawidłowy	6	6,2	2,6	7	2	9
Okres czasu pomiędzy pierwszym a ostatnim obserwowanym napadem (w miesiącach)	Nieprawidłowy	12	23,8	7,1	22,5	15	40
	Prawidłowy	6	30,0	16,7	20	20	60

5.6.2 Analiza wyników leczenia.

Dane dotyczące stosowanego leczenia u chorych z ZP przedstawia tabela 9.

Tabela 9. Dane dotyczące leczenia przeciwpadaczkowego w badanej grupie z uwzględnieniem rodzaju leku, dawki i ewentualnej modyfikacji.

nr	Inicjały/ Płeć	Rodzaj leku i dawka	Modyfikacja leczenia	Czas trwania leczenia od momentu włączenia do zakończenia obserwacji
1	K-M / D	VPA/600mg/d+ TPM/100mg/d		3 lata 5 miesięcy
2	A-B / D	VPA/300mg/d		4 lata 5 miesięcy
3	P-W / CH	VPA/400mg/d	zamiana na TPM/100mg/d	3 lata 9 miesięcy
4	K-H / D	VPA 600mg/d		4 lata 2 miesiące
5	A-O / D	VPA 200mg/d		3 lata *
6	I-H / CH	VPA1000mg/d		Rok
7	Z-A / D	VPA 800mg/d		Rok
8	L-G / D	VPA 800mg/d	zamiana na LTG 200mg/d	7 lat i 7 miesięcy
9	R-G / CH	VPA 600mg/d	zamiana na TPM 100mg/d	11 lat
10	J-W / CH	LTG 200mg/d	zamiana na VPA1000mg/d	5 lat
11	M-H / D	VPA 800mg/d		11 lat **
12	S-B / D	LTG 100 mg/d		2 lata 5 miesięcy
13	J-P / D	-		-
14	P-K / CH	VPA 750 mg/d		Rok
15	J-W / D	VPA 300mg/d		4 lata i 2 miesiące
16	W-S / CH	VPA 500 mg/d		rok i 3 miesiące
17	W-Z / ch	VPA 750mg/d		rok i 2 miesiące
18	K-K / ch	VPA 500mg/d		rok i 2 miesiące

* po 2 latach 3 miesięczna przerwa w leczeniu; ** leczenie zakończono 2 lata przed zakończeniem obserwacji

Leczenie przeciwpadaczkowe włączono u 17 dzieci. W 1 przypadku (nr 13) nie włączono leczenia po wystąpieniu napadów typowych dla ZP z uwagi na to, że w tym okresie nie postawiono prawidłowego rozpoznania, natomiast zastosowano leczenie przeciwpadaczkowe w okresie późniejszym, po ewolucji napadów w kierunku padaczki rolandycznej.

Na początku leczenia w 15 przypadkach (88%) zastosowano kwas walproinowy (VPA) w postaci różnych preparatów, a w 2 przypadkach (12%) leczenie prowadzono z zastosowaniem lamotryginy (LTG).

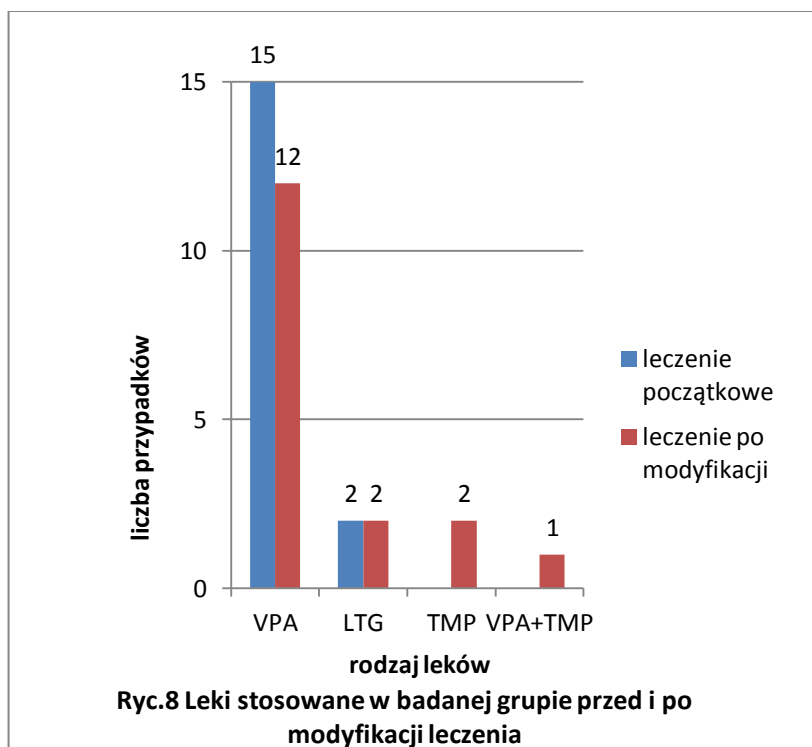
W przypadku 4 pacjentów leczonych początkowo VPA konieczna była modyfikacja leczenia ze względu na występowanie objawów niepożądanych.

U pacjenta oznaczonego w tabeli nr 1 ze względu na wypadanie włosów zredukowano dawkę VPA i rozszerzono spektrum leczenia poprzez włączenie topiramatu (TMP). W 2 przypadkach (pacjentów oznaczonych numerami 3 i 9) ze względu na wystąpienie małopłytkowości dokonano zamiany VPA na TMP. Natomiast u 1 pacjenta (oznaczonego nr 8) z powodu wypadania włosów dokonano zamiany VPA na LTG.

U jednego z 2 pacjentów leczonych początkowo LTG dokonano zmiany leczenia na VPA z powodu wystąpienia wysypki skórnej.

Po modyfikacji leczenia nadal u większości pacjentów stosowany był VPA (w 12 przypadkach). U pozostałych 5 chorych stosowano: LTG w 2 przypadkach, TPM w kolejnych 2 przypadkach, terapię łączoną VPA i TPM w jednym przypadku.

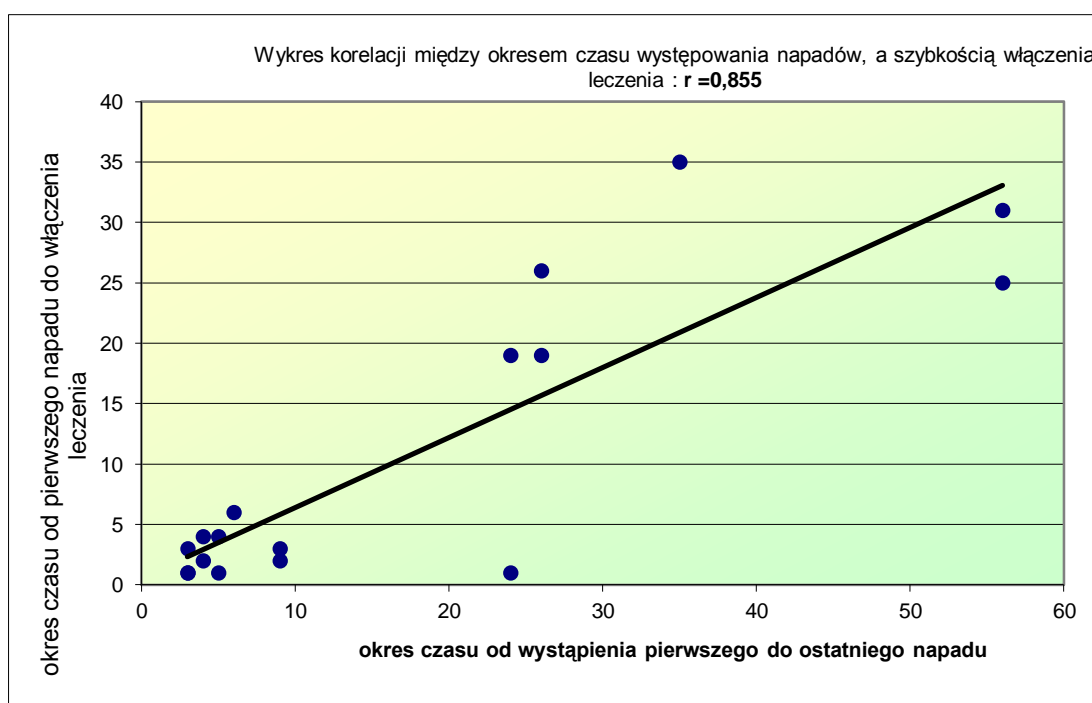
Dane dotyczące stosowanego leczenia z uwzględnieniem jego modyfikacji ilustruje rycina 8.



Czas od wystąpienia pierwszego napadu do włączenia leczenia wahał się od 1 miesiąca do 3 lat (średnio $10,1 \pm 11,1$ m-c). W 11 przypadkach (61%) był to okres krótszy od 1 roku.

Przy użyciu współczynnika korelacji Pearsona, dla którego badano istotność statystyczną różnicy od wartości zerowej, wykazano istotną statystycznie korelację pomiędzy szybkością włączenia leczenia i okresem czasu, w którym występowały napady (współczynnik korelacji $r = 0,855$)

Korelację pomiędzy szybkością włączenia leczenia a okresem czasu, w którym występowały napady ilustruje rycina 9. Przedstawiony na niej został związek liniowy z którego wynika, iż jeśli wcześniej zostanie włączone leczenie to okres czasu, którym występują napady będzie istotnie krótszy. Punkty na wykresie odnoszą się do pomiarów poszczególnych pacjentów, u których na osi x oznaczono czas włączenia leczenia a na osi y wartość całkowitego okresu czasu występowania napadów. Widać, że punkty układają się wzdłuż prostej, którą możemy w praktyce traktować jako prostą cechowania odczytując z niej wartości czasu trwania choroby dla ustalonych czasów włączenia leczenia, np. $x=55$ odpowiada $y=25$



Ryc. 9 Wykres zależności pomiędzy szybkością włączenia leczenia a okresem czasu, w którym obserwowano napady padaczkowe.

5.6.3. Analiza ewolucji zapisu EEG.

Dane dotyczące ewolucji zapisu EEG przedstawia tabela 7.

Spośród 17 pacjentów, u których włączono leczenie, u 9 stwierdzono ustąpienie zmian napadowych w zapisie EEG w czasie trwania obserwacji. W tych przypadkach czas od wystąpienia pierwszego napadu do ustąpienia zmian o charakterze napadowym wyniósł od 2 do 11 lat (średnio $5,4 \pm 3,1$ lat). Średnia wieku dzieci, w którym obserwowano ustąpienie zmian napadowych wyniosła $11,1 \pm 3,4$ lata (5-15 lat).

U pozostałych 8 pacjentów okres od wystąpienia pierwszego napadu do zakończenia obserwacji wynosił od 1 do 7 lat (średnio $2,8 \pm 1,9$ lat). Spośród nich, u 4 obserwowano zmniejszenie ilości zmian napadowych w zapisie EEG, lub ich występowanie głównie w czasie hiperwentylacji. W 4 przypadkach pod koniec okresu obserwacji nadal stwierdzano zmiany napadowe.

W 1 przypadku pacjenta nieleczzonego obserwowano ewolucję zapisu EEG w kierunku zmian napadowych typowych dla padaczki rolandycznej, po okresie 10 lat od wystąpienia napadu charakterystycznego dla ZP

5.6.4 Analiza dalszego rozwoju dzieci z ZP.

Dane dotyczące dalszego rozwoju dzieci z ZP przedstawia tabela 14.

Rozwój intelektualny dzieci z badanej grupy oceniany w trakcie badania pediatrycznego i neurologicznego przebiegał prawidłowo. U żadnego z badanych pacjentów nie zachodziło podejrzenie upośledzenia umysłowego, wybiórczych dysfunkcji intelektualnych i motorycznych, ani zaburzeń kognitywnych. Wszyscy pacjenci w wieku szkolnym z powodzeniem kontynuowali naukę.

Nie obserwowano istotnych odchyień w rozwoju fizycznym pacjentów z badanej grupy, używając siatek centylowych masy ciała i wysokości opracowanych w monografii „Dziecko poznańskie 2000” pod redakcją profesora Mariana Krawczyńskiego.

W przypadku jednej dziewczynki stwierdzono niskorosłość. Była z tego powodu leczona hormonem wzrostu. Jej rozwój intelektualny przebiegał prawidłowo, w 2009 r. zdała maturę.

W jednym przypadku stwierdzono wartości wzrostu i wagi powyżej 97 percentyla, jednak rozwój pacjenta przebiegał harmonijnie, ponadto nie obserwowano problemów z postępami w nauce.

Tabela 14. Dane dotyczące rozwoju intelektualnego dzieci z ZP z uwzględnieniem postępów w nauce szkolnej oraz rozwoju fizycznego mierzonego wzrostem i masą ciała (użyto siatek centylowych opracowanych w monografii „Dziecko poznańskie 2000” pod redakcją prof. M. Krawczyńskiego).

L p	Inicjały/ Płeć D (dziewczynka) CH (chłopiec)	Wiek w czasie badania	Ocena rozwoju fizycznego				Rozwój intelektualny/ postępy w nauce
			Wzrost cm	Waga kg	Percentyl wzrost	Percentyl Waga	
1	K-M / D	14 lat	162	51	50 -75	50 -75	Prawidłowy/uczęszcza do I klasy gimnazjum
2	A-B / D	10 lat	141	31	25-50	10-25	Prawidłowy/uczęszcza do III klasy
3	P-W / CH	7 lat	127	27	75	75	Prawidłowy/uczęszcza do I klasy
4	K-H / D	9 lat	153	49	>97	>97	Prawidłowy/uczęszcza do IV klasy
5	A-O / D	8 lat	122	30	3-10	50-75	Prawidłowy/uczęszcza do II klasy
6	I-H / CH	12 lat	161	44	75-90	50	Prawidłowy/uczęszcza do VI klasy
7	Z-A / D	4lata	95	17	3	25-50	Prawidłowy rozwój intelektualny
8	L-G / D	15 lat	158	53	10-25	25-50	Prawidłowy/ uczeńszcza do III klasy gimnazjum
9	R-G /CH	13 lat	148	37	3 -10	3-10	Prawidłowy/uczęszcza do IV klasy
10	J-W /CH	15 lat	168	51	25-50	10-25	Prawidłowy/uczęszcza do III klasy gimnazjum
11	M-H / D	18 lat	163	60	10-25	50-75	Prawidłowy/uczęszcza II klasy liceum
12	S-B / D	8 lat	137	27	90	50	Prawidłowy/ Uczeńszcza do II klasy
13	J-P / D	19 lat	156	43	<3 niskorostłość	3	Prawidłowy/zdała maturę
14	P-K /CH	9 lat	138	38	50-75	75-90	Prawidłowy/ Uczeńszcza do II klasy
15	J-W / D	5 lat	106	16	10-25	10	Rozwój intelektualny prawidłowy
16	W-S / CH	7 lat		27		75	Prawidłowy/uczęszcza do I klasy
17	W-Z/CH	7 lat		33		97	Prawidłowy/uczęszcza do I klasy
18	K-K/CH	6 lat	121,5	20	75	25-50	Prawidłowy/uczęszcza do zerówki

6. Opisy wybranych przypadków klinicznych.

6.1 Przypadek 1. Ewolucja ZP do padaczki rolandycznej.

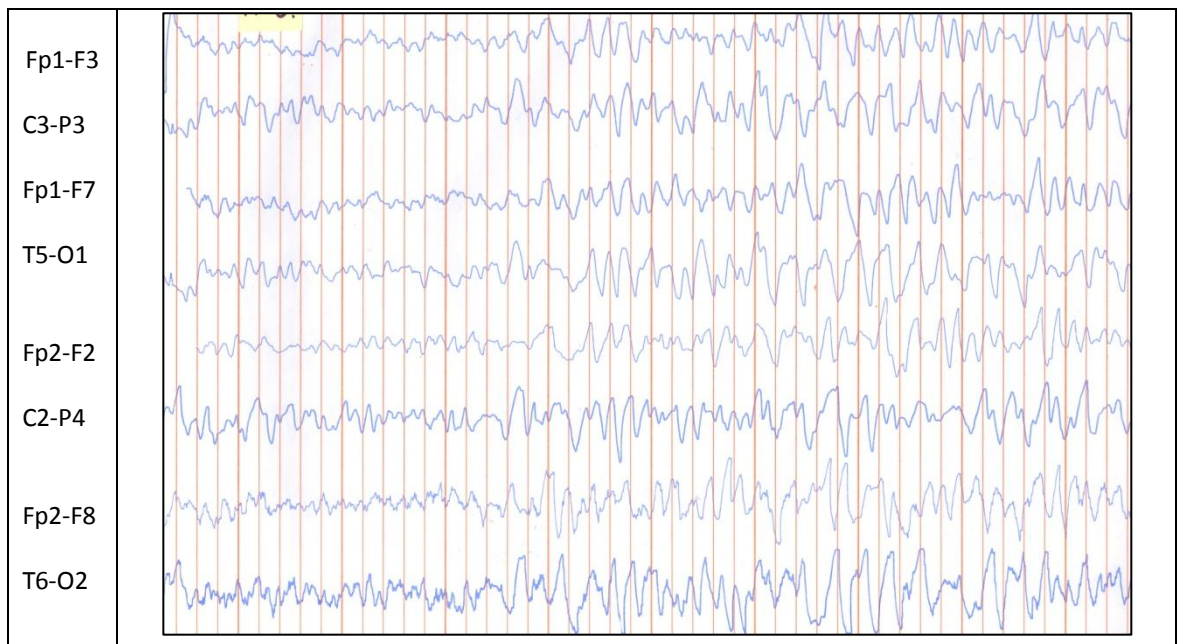
Pacjentka JP (nr 13) urodzona z ciąży I , porodu siłami natury, o czasie (w 38 tygodniu ciąży), masa urodzeniowa 3250g, 10 punktów w skali Apgar. Rozwój w okresie niemowlęcym i późniejszym przebiegał prawidłowo. W wieku 6 lat wystąpił pierwszy napad w postaci nudności i wymiotów, bez utraty świadomości, trwający około 30 minut. W ciągu dalszych 6 miesięcy podobne incydenty wystąpiły jeszcze trzykrotnie. Z tego powodu była hospitalizowana w Klinice Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu z rozpoznaniem padaczki częściowej skrytopochodnej. W wykonanym wówczas badaniu EEG uwidoczono wielogniskowe zespoły fali ostrej i wolnej z przewagą w okolicy potylicznej (ryc.10). Nie włączono leczenia przeciwpadaczkowego.

Od 2005 roku była leczona hormonem wzrostu z powodu niskorosłości.

W 2006 roku, w wieku 16 lat, u dziewczynki pięciokrotnie wystąpiły napady przysenne o charakterze zaburzeń mowy oraz trudności z przełykaniem, z towarzyszącym bezruchem, bez utraty przytomności. Wykonane wówczas badanie EEG ujawniło zmiany o charakterze napadowym w okolicy czołowo-skroniowej, typowe dla padaczki rolandycznej. Do leczenia włączono oksykarbamazepinę w dawce 900 mg/dobę.

Pomimo wyżej wymienionego leczenia w kolejnych 2 latach tj. do lutego 2008 wystąpiły jeszcze 4 napady o symptomatologii rolandycznej. Leczenie kontynuowano. W wykonanym w maju 2009 roku badaniu EEG nie uwidoczono już zmian o charakterze napadowym oraz do zakończenia obserwacji w grudniu 2009 napady nie występowały. Nadal była leczona oksykarbazepiną w dawce 1200 mg/dobę.

Rozwój intelektualny przebiegał prawidłowo - w 2009 r. zdała maturę. W zakresie rozwoju fizycznego notowano się niskorosłość -156cm (< 3 percentyla).



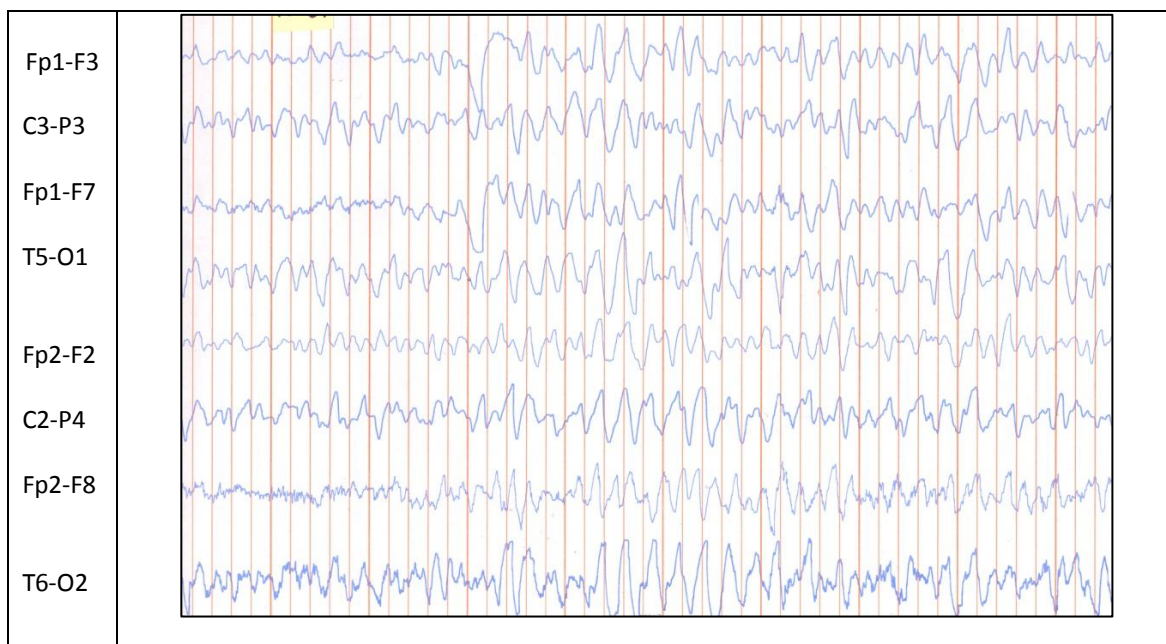
Ryc.10 Przypadek 1 – badanie EEG.

6.2 Przypadek 2 (typowy).

Pacjentka AO (nr 5), urodzona z ciąży II, o prawidłowym przebiegu, porodu siłami natury, o czasie w 40 tygodniu ciąży, masa urodzeniowa 3500g , 10 punktów w skali Apgar. Dalszy rozwój przebiegał prawidłowo.

W wieku 3 lat pojawiły się incydenty wymiotów poprzedzone skargami dziecka na ból głowy, złe samopoczucie, z towarzyszącym zwrotem gałek ocznych w bok. Napady występowały w nocy i trwały około 20 minut. Dziewczynka była poddana diagnostyce. W badaniu EEG uwidoczniono zmiany w postaci wysokonapięciowych fal wolnych i ostrych z okolic potylicznych wtórnie uogólnionych (Ryc.11). W TK głowy nie uwidoczniono zmian. Od grudnia 2006 roku włączono do leczenia kwas walproinowy w dawce 200 mg/dobę. Leczenie kontynuowano do końca listopada 2008 r. Kontrolne badanie EEG z listopada 2008 roku uwidocznilo pojedyncze napadowe fale ostre i wolne. Trzy miesiące po odstawieniu leku wystąpił kolejny napad z wymiotami i silnym bólem głowy trwający około 20 minut. W styczniu 2009 roku ponownie włączono leczenie. Od tej

pory nie obserwowano napadów. Dziewczynka rozwijała się prawidłowo. W kontrolnym badaniu EEG z marca 2009 roku nie obserwowano wyładowań napadowych w zapisie EEG.



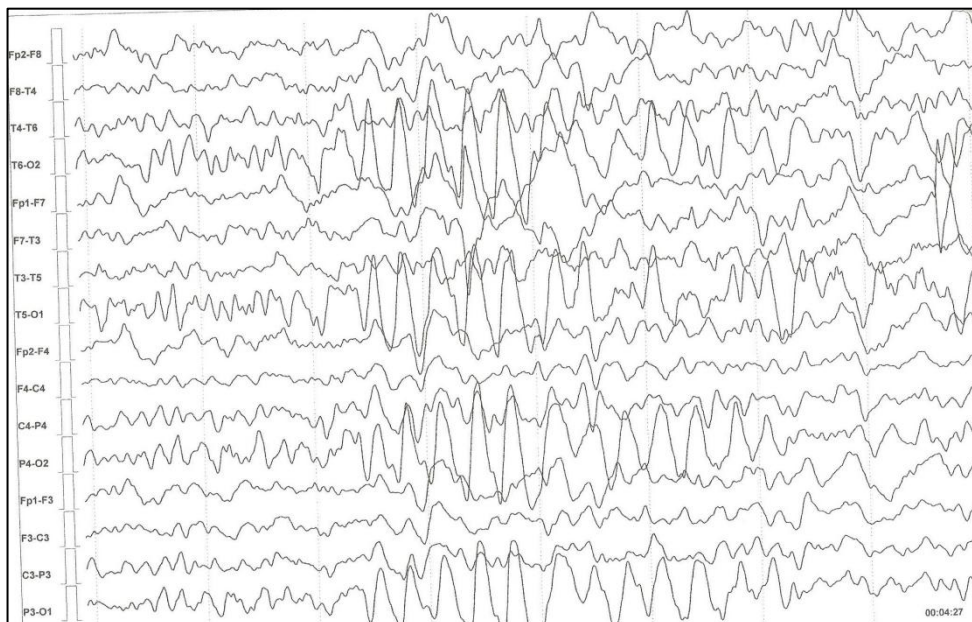
Ryc.11 Przypadek 2 – badanie EEG.

6.3 Przypadek 3 (z towarzyszącymi anomaliami naczyniowymi w badaniach neuroobrazowych).

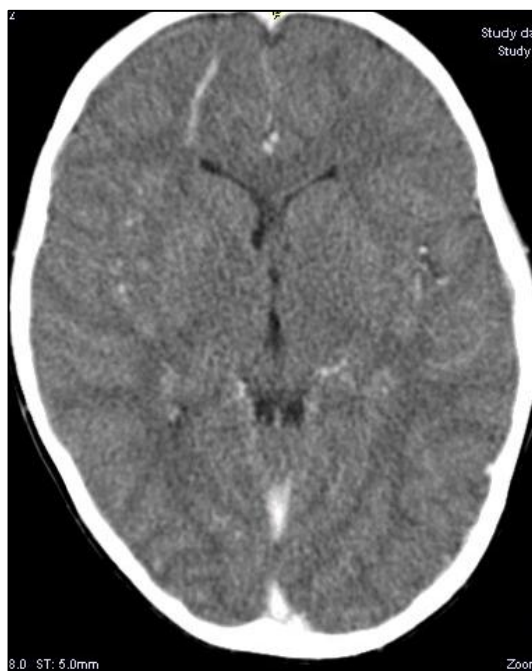
Pacjent WS (nr 16) urodzony z ciąży I, o prawidłowym przebiegu, porodu siłami natury o czasie (w 40 tygodniu), masa urodzeniowa 3560g, 10 punktów w skali Apgar. Dalszy rozwój przebiegał prawidłowo.

W wieku 7 lat zaczęły występować incydenty nudności i wymiotów w nocy, ze snem ponapadowym trwającym do rana. W jeden z incydentów przedłużył się do kilku godzin w czasie których występowały nawracające wymioty. W wykonanym wówczas badaniu EEG stwierdzono napadowe wyładowania wysokonapięciowych fal wolnych w okolicach potylicznych z towarzyszącymi falami ostrymi (Ryc.12). Badanie TK głowy po podaniu środka kontrastowego uwidocznilo zmianę w prawym płacie czołowym mogącą odpowiadać naczyniakowi żylnemu (Ryc.13). W badaniu angio-MR stwierdzono w tylnej jamie czaszki w linii środkowej między półkulami mózdku niewielką wrodzoną torbiel pajęczynówki o oraz w istocie białej prawego

płatą czołowego ognisko odpowiadające błędzemu naczyniu żylnemu, co uznano za wariant rozwojowy żylny. Włączono leczenie kwasem walproinowym w dawce 2x250 mg. Nie obserwowano dalszych napadów ani zaburzeń w rozwoju, zarówno fizycznym jak i intelektualnym, w okresie obserwacji.



Ryc.12 Przypadek 3 – badanie EEG



Ryc.13 Przypadek 3 – badanie TK głowy

6.4 Przypadek 4 (z anomaliami naczyniowymi w badaniach neuroobrazowych)

Pacjent WZ (nr 17) urodzony z ciąży II, porodu o czasie, siłami natury, z masą urodzeniową 4920g i 10 punktami w skali Apgar. Dalszy rozwój psychoruchowy przebiegał prawidłowo.

W wieku 7 lat zaczęły występować incydenty wymiotów poprzedzonych bólem głowy, trwających 40-60 minut z następczym snem. Z tego powodu był hospitalizowany w Klinice Neurologii Dziecięcej gdzie przeprowadzono diagnostykę neuroobrazową. Badanie TK głowy uwidocznilo niewielką asymetrię komór bocznych (lewa nieco szersza) oraz podejrzenie hipoplazji zatoki poprzecznej i esowatej po stronie lewej. Z tego względu wykonano badanie angio - MR, które nie wykazało anomalii naczyniowych w zakresie naczyń tętniczych, natomiast w zakresie naczyń żylnych stwierdzono asymetrię zatok poprzecznych, esowatych oraz żył szyjnych (szersze po stronie prawej) co uznano za wariant rozwojowy (Ryc.14).

W badaniu EEG stwierdzono wyładowania wysokonapięciowych fal ostrych i wolnych w czasie snu. Podczas hiperwentylacji zarejestrowano wyładowania o charakterze iglic w prawej okolicy potylicznej i nad całą lewą półkulą.

Włączono do leczenia kwas walproinowy 750 mg na dobę. Pod koniec obserwacji pacjent rozwijał się prawidłowo. Nie obserwowano ponownych napadów.



Ryc.14 Pacjent 4 – badanie angio - MR.

7. Dyskusja.

Częstość występowania ZP w populacji pediatrycznej nie została dotychczas ustalona, ponieważ jako zespół wyodrębniony stosunkowo niedawno, nie był on uwzględniany w zaplanowanych badaniach epidemiologicznych dotyczących padaczki (34). Ponadto na przestrzeni ostatnich 15 lat tj. od momentu pierwszego opisu zespołu, zmieniała się jego definicja, a tym samym kryteria włączania pacjentów do badań obserwacyjnych.

W badaniu z 1989 roku Panayiotopoulos wyłonił 16 przypadków dzieci spełniających kryteria łagodnej padaczki częściowej z wyładowaniami w okolicy potylicznej o wczesnym początku (później nazwaną ZP). Przypadki te stanowiły 3,8% z grupy 418 pacjentów z padaczką z początkiem napadów przed 13 rokiem życia (86). 94 pacjentów z tej grupy spełniało kryteria łagodnej dziecięcej padaczki częściowej. W zawiązku z tym oszacowano częstość występowania nowego zespołu padaczkowego na 17% łagodnych związanych z wiekiem padaczek dziecięcych (86).

Kolejne obserwacje dzieci z ZP nie miały jednorodnych kryteriów oceny częstości występowania tego zespołu w populacji dziecięcej, stąd wynika trudność w porównaniu wyników badań w tym zakresie.

W trzech badaniach, podobnie jak w materiale własnym, oceniano częstość występowania ZP w grupie dzieci z padaczkami częściowymi. W pierwszym z nich, badaniu Oguni i wsp. z 1999 roku, spośród 649 dzieci z padaczką częściową hospitalizowanych w Klinice Neurologii Dziecięcej w Tokio wyłoniono 19 przypadków spełniających kryteria ZP. Na podstawie tych danych oceniono częstość występowania omawianego zespołu na 9,7% wszystkich dziecięcych padaczek częściowych. Częstość występowania padaczki rolandycznej ustalono w tym badaniu na 23,3%, a łagodnej dziecięcej padaczki z wyładowaniami w okolicach potylicznych typ Gastaut na 0,15% wszystkich dziecięcych padaczek częściowych (77).

W kolejnym badaniu z 2003 roku Lada i wsp. opisali 43 przypadki ZP, na podstawie retrospektywnej analizy 1 340 dzieci hospitalizowanych z powodu padaczki z napadami częściowymi w Centrum Epileptologii Dziecięcego Szpitala

Agia Sophia w Atenach. Wyodrębnione przypadki stanowiły 6,7 % badanej grupy (63).

Trzecie badanie opublikowane w 2010 roku przez Specchio i wsp. dotyczyło również dużej grupy 1794 dzieci w wieku od 1 roku do 14 lat hospitalizowanych w Szpitalu Dziecięcym Dzieciątko Jezus w Rzymie z rozpoznaniem napadu częściowego, nie związanego z gorączką. W tej grupie rozpoznano 93 przypadki dzieci spełniających kryteria ZP. Stanowiły one 5,2% badanej grupy (114).

W badaniu własnym spośród 175 dzieci hospitalizowanych z powodu padaczki z napadami częściowymi wyłoniono 18 przypadków pacjentów spełniających kryteria ZP, którzy stanowili 10,5% całej grupy.

Obserwacja na materiale własnym dzieci polskich potwierdziła, że ZP występuje stosunkowo często w grupie dzieci z padaczką częściową. Ze względu na specyficzne objawy omawiany zespół może być jednak mylony z chorobami o podłożu gastroenterologicznym i nie poddawany właściwej diagnostyce (19). Problem diagnostyki różnicowej ZP był poruszany w licznych opracowaniach, w których zwracano uwagę, że główną trudnością w jego rozpoznaniu jest dopatrzenie się w objawach wegetatywnych cech napadu padaczkowego (10, 88).

Stosunkowo duży odsetek ZP stwierdzony w badaniach własnych może wynikać z podwójnego profilu Kliniki Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej UM w Poznaniu, w której dzieci przyjmowane z objawami o charakterze gastroenterologicznym, w przypadku podejrzenia napadowego charakteru dolegliwości mogły być poddane diagnostyce neurologicznej.

W badaniu własnym większość pacjentów stanowiły dziewczynki (56%). Przewagę płci żeńskiej w grupach dzieci z ZP obserwowali następujący autorzy: Oguni i wsp 1999r, Lada i wsp 2003r, Dura-Trave i wsp 2008r, Specchio i wsp. 2010. W badaniach tych dziewczynki stanowiły: w badaniu Oguni i wsp. w populacji dzieci japońskich - 58%, w badaniu Lada i wsp. w populacji dzieci greckich - 67%, w badaniu Dura-Trave i wsp. w populacji dzieci hiszpańskich - 67,6% i w badaniu Specchia i wsp. w populacji dzieci włoskich - 55,9% (26, 63, 77, 114).

W pozostałych 3 doniesieniach stosunek liczebności dziewczynek do liczebności chłopców wyniósł odpowiednio: 55/58 w badaniu Ferrie i wsp,

przeprowadzonym na bazie danych z wielu ośrodków neurologii dziecięcej z Wielkiej Brytanii, Włoch, Japonii i Grecji; 31/41 w badaniu Kivity i wsp.; 28/38 w badaniu Caraballo z 2007 roku (11, 31, 52).

Jednak w metaanalizie Michael i wsp. z 2010r, w której porównano dane z wszystkich w/w badań obejmujących łącznie 550 pacjentów, stwierdzono przewagę dziewczynek (73). Stosunek ilości dziewczynek (293) z ZP do ilości chłopców (257) wyniósł 1,14 (73).

Pod tym względem ZP różni się od padaczki rolandycznej, która występuje nieco częściej u chłopców (stosunek chłopców do dziewczynek wynosi 1,5). W łagodnej częściowej padaczce dziecięcej typu Gastaut nie obserwowano natomiast predylekcji płci (84).

W badaniu własnym podjęto próbę oceny przebiegu choroby w zależności od płci pacjenta. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy średnim wiekiem dziewczynek i chłopców w czasie wystąpienia pierwszego i ostatniego napadu. Porównywalne były również wartości dotyczące czasu trwania choroby, ilości napadów oraz czasu trwania napadów.

W materiale własnym średnia wieku dzieci w chwili pierwszego napadu wynosiła $5,9 \pm 2,3$ lat. Otrzymany wynik jest najbardziej zbliżony do doniesienia Kivity i wsp w populacji dzieci z Tel-Awivu, w którym wyniósł on $5,7 \pm 2,8$ lat. W badaniach innych autorów, dane te kształtowały się następująco: Panayiotopoulos 1988 $4,9 \pm 1,6$ lat, Ferrie 1997r $4,6 \pm 1,7$ lat, Oguni 1999r $4,3 \pm 1,3$ lat, Lada 2003 r $5,3 \pm 2,2$ lat, Caraballo 2007 r 5 lat, Dura-Trave 2008 r $5,4$ lat i Specchia i wsp 2010r $4,4 \pm 1,6$ lat.

Niewielkie różnice pomiędzy średnim wiekiem dzieci z ZP w czasie pierwszego napadu w badaniach własnych i innych autorów mogą wynikać z różnic w kryteriach włączania pacjentów do badań. Np. w badaniu Oguni i wsp. stosunkowo niska średnia wieku prawdopodobnie wynika z faktu, że badacze włączali do badania dzieci w przedziale wiekowym od 2 do 8 lat (77). Natomiast Ferrie i wsp. zastosowali w swej obserwacji bardzo wąskie kryteria kliniczno-elektroencefalograficzne (obecność napadowych wymiotów, zwrotu gałek ocznych i wyładowań napadowych w okolicach potylicznych) (31). Z kolei Specchio i wsp.

włączyli do swojego badania również dzieci, u których nie stwierdzano zmian napadowych w zapisie EEG (114).

Biorąc pod uwagę wszystkie doniesienia średnia wieku dzieci z ZP, w czasie pierwszego napadu mieści się na ogół w przedziale od 4 do 6 lat. Obserwacja ta jest zgodna z danymi zebranymi przez Panayiotopouloso w metaanalizie dotyczącej omawianego zespołu z 2008 roku, w której stwierdza, że w chwili zachorowania 76% dzieci miało od 3 do 6 lat (84). W badanej grupie obserwowano podobną prawidłowość tj. 2/3 dzieci w momencie wystąpienia pierwszego napadu było w wieku przedszkolnym.

Powyższe obserwacje są o tyle istotne, że pokrywają się z teorią o tzw. „zespołe łagodnej dziecięcej nadwrażliwości napadowej” (benign childhood seizure susceptibility syndrome).

Związek wieku dziecka z występowaniem poszczególnych typów łagodnych padaczek dziecięcych jest powszechnie znany. Znalazło to swoje odzwierciedlenie w proponowanym przez ILEA nazewnictwie tych zespołów, wśród których wyróżniono łagodną padaczkę z wyładowaniami w okolicy potylicznej o wczesnym początku (typ Panayiotopouloso) i późnym początku (typ Gastaut) (28, 90, 127). Podobną, związaną w wiekiem zależność obserwuje się w przypadku drgawek gorączkowych, które dotyczą wyłącznie niemowląt. Ponadto w badaniach populacji dziecięcej obserwowano związek pomiędzy wiekiem dzieci a lokalizacją zmian napadowych w zapisie EEG. Okres pomiędzy 8 a 10 rokiem życia wiąże się z występowaniem wyładowań w okolicy centralno-skroniowej, podczas gdy w wieku 4-5 lat częściej występują wyładowania w okolicy potylicznej (81, 90). Obserwacje te skłoniły do wysunięcia hipotezy o związanej z wiekiem nadwrażliwości na występowanie określonych napadów, w przebiegu prawdopodobnie genetycznie uwarunkowanego nieprawidłowego dojrzewania oun. Wg tej teorii łagodne dziecięce padaczki częściowe miałyby stanowić różne fenotypowe warianty tego samego z punktu widzenia genetycznego, zaburzenia dojrzewania kory mózgowej (81, 90).

Drgawki gorączkowe w badaniu własnym wystąpiły u 17% dzieci. Koreluje to z poprzednimi obserwacjami dzieci z ZP, w których częstość występowania drgawek gorączkowych wynosiła odpowiednio: 13% wg Panayiotopouloso; 16% wg Ferrie i wsp.; 45% wg Oguni i wsp.; 17% wg Kivity i wsp.; 26% wg Caraballo i wsp.; 16,2

% wg Dura-Trave (14, 26, 31, 52, 77). We wszystkich w/w badaniach odsetek występowania drgawek gorączkowych był znacznie wyższy niż w populacji ogólnej, w której wynosi on przeciętnie 4-5% dzieci (130).

Obserwacje te przyczyniły się do rozpoczęcia badań nad wspólnym genetycznym podłożem drgawek gorączkowych i padaczek zarówno uogólnionych jak i ogniskowych. W 2005 roku opisano mutację genu SCNA1 (zapewniającego prawidłowe funkcjonowanie kanału sodowego) w uogólnionej padaczce z drgawkami gorączkowymi jak również w ogniskowej padaczce z drgawkami gorączkowymi (62, 115). Mutacje w tym samym genie wykazano w rodzinie, w której u dwójki rodzeństwa występowały objawy ZP, oraz u ich ojca który nigdy nie miał napadów padaczkowych. W drugiej rodzinie z mutacją w genie SCNA1A obserwowano różne typy napadów: zarówno drgawki gorączkowe, jak i napady uogólnione i częściowe toniczno-kloniczne (67). Badania te pozostają w zgodzie z wspomnianą hipotezą o pewnej uwarunkowanej genetycznie skłonności do występowania napadów, których ostateczny fenotyp zależy zarówno od stopnia dojrzałościOUN jak i czynników środowiskowych.

W badaniu własnym najbardziej charakterystyczny objaw napadowy o podłożu wegetatywnym jakim są wymioty obserwowano u wszystkich pacjentów. Były one jednym z podstawowych kryteriów rozpoznania, podobnie jak w pierwotnym badaniu Panayiotopoulośa z 1988 roku oraz badaniu Carraballo i wsp. z 2000 roku (11, 82). W innych doniesieniach, ze względu na zmieniające się kryteria rozpoznawania ZP, odsetek pacjentów u których występowały wymioty wynosił odpowiednio: 70% w badaniu Ferrie i wsp.; 66% w badaniu Oguni i wsp.; 44% w badaniu Kivity i wsp.; 86% w badaniu Lada i wsp.; 82,3% w badaniu Caraballo i wsp.; 77,4% wg Specchia i wsp. (14, 26, 31, 52, 77, 114). W pozostałych przypadkach obserwowano jedynie nudności, bez wymiotów, często z towarzyszącym złym samopoczuciem i błądzą powłok skórnymi.

U większości (83%) pacjentów w badanej grupie wymioty były poprzedzone nudnościami i złym samopoczuciem, natomiast u 67% dzieci obserwowano błąd powłok skórnymi. W przeprowadzonej przez Panayiotopoulośa metaanalizie z 2008 roku błąd skóry stwierdzono średnio w 28% przypadków, jednak występowały

tutaj w poszczególnych seriach różnice wahające się od 18,6% wg Lada i wsp, 38,7% Specchio i wsp., do nawet 93,5% wg Caraballo i wsp (14, 63, 84, 114).

Badania własne potwierdziły wcześniejsze doniesienia o typowej sekwencji objawów w trakcie napadu w ZP. Podobnie jak u innych autorów wymioty z towarzyszącymi nudnościami lub bladością skóry występowały na początku napadu, przy zachowanej świadomości dziecka, bez poprzedzających je objawów ogniskowych. Wg Panayiotopoulou ma to związek z niższym progiem pobudzenia padaczkowego neuronów układu wegetatywnego u dzieci, wynikającym z niedojrzałości oun. Zgodnie z tymi założeniami niezależnie od miejsca wyładowania początkowego, najpierw pojawiają się objawy autonomiczne, a następnie objawy z poszczególnych obszarów korowych (ruchowe, czuciowe i inne). Natomiast gdy pobudzenie jest zbyt słabe żeby osiągnąć próg pobudzenia dla nie-autonomicznych obszarów kory i wywołać określone objawy korowe, występują napady o symptomatologii wyłącznie autonomicznej (58, 84).

Innymi objawami wegetatywnymi obserwowanymi w badanej grupie było bezwiedne oddanie moczu, sinica skóry i nadmierne ślinienie, które obserwowano w czasie ewolucji napadu i zaburzeń świadomości. Objawy te obserwowano jednak w niewielkim odsetku przypadków podobnie jak w metaanalizie Panayiotopoulou, w której oceniono częstość występowania tych objawów na 10-19%. Nie miały one w związku z tym istotnego znaczenia w procesie diagnostycznym (14, 26, 31, 52, 63, 77, 84, 114).

Istotnym objawem, uważanym w tym przypadku za wegetatywny, były bóle głowy, mogące sugerować początek migreny. Występowały one na początku napadu równoległe, lub nieco wyprzedzając nudności, wymioty i bladość powłok skórnych. Wydaje się, że obserwowane skargi dziecka na ból głowy były niekoniecznie poczuciem prawdziwego bólu, a najprawdopodobniej raczej rodzajem dyskomfortu lub innego szczególnego uczucia w obrębie głowy. W badanej grupie obserwowano go stosunkowo często, bo w 55,5% przypadków. Podobne objawy opisywane są również przez innych autorów, a częstość ich występowania wahała się od 4,6% wg Lada i wsp., 7,4% wg Dura-Trave i wsp., 15% wg Ferrie i wsp., do 33% wg Kivity i wsp (26, 31, 52, 63). Tak znaczne rozbieżności w w/w badaniach mogą wiązać się po pierwsze ze wspomnianymi wcześniej różnicami w kryteriach włączania dzieci do badań, a po drugie z trudnością w opisanie omawianego objawu zarówno przez

dziecko jak i przez rodziców, przez co może być on pomijany. Na zwrócenie uwagi zasługuje fakt, że 2 badania, w których ból głowy obserwowano stosunkowo często (Ferrie i wsp. oraz Kivity i wsp.) były oparte na obserwacji dzieci z padaczką potyliczną (31, 52). Wskazuje to na powiązanie omawianego objawu z korą płata potylicznego.

Stosunkowo duża częstość występowania bólu głowy w czasie napadów dzieci w badanej grupie ma istotne znaczenie z punktu widzenia diagnostyki różnicowej ZP, przede wszystkim z migreną, ale również z innymi przyczynami bólów głowy oraz z łagodną padaczką potyliczną typu Gastaut.

Z historycznego punktu widzenia to właśnie dyskusja na temat różnicowania migreny podstawnej oraz napadów padaczkowych przyczyniła się do wyodrębnienia łagodnych związanych z wiekiem padaczek potylicznych oraz wyłonienia charakterystycznych dla nich zmian w zapisie EEG (9, 92). Pierwszym wyodrębnionym zespołem była padaczka potyliczna typu Gastaut, natomiast kolejnym zespół Panayiotopouloso (83).

Należy podkreślić, że bóle głowy u pacjentów objętych obserwacją nie występowały jako osobny objaw i nie były główną przyczyną przeprowadzanej diagnostyki, natomiast towarzyszyły objawom wegetatywnym (9, 53, 92). Ponadto u wszystkich dzieci, które skarżyły się na ból głowy występowała typowa dla ZP sekwencja objawów z dołączającymi się w trakcie napadu zaburzeniami świadomości, zwrotem gałek ocznych lub innymi objawami ruchowymi.

Mimo, iż jednym z istotnych elementów napadu migreny są nudności i wymioty, to nie obserwuje się objawów ruchowych charakterystycznych dla napadów padaczkowych, które wystąpiły u wszystkich pacjentów z bólem głowy. Ponadto u wszystkich pacjentów z badanej grupy występowały charakterystyczne zamiany napadowe w zapisie EEG.

Ból głowy jest uznany za częsty element napadu w znanej od wielu lat łagodnej dziecięcej padaczce potylicznej typu Gastaut. Występuje on w tym przypadku najczęściej na końcu napadu, jednak u części pacjentów może poprzedzać objawy wzrokowe (84). W badanej grupie nie obserwowano jednak halucynacji wzrokowych i zaburzeń widzenia charakterystycznych dla tego zespołu padaczkowego.

Na podkreślenie zasługuje również fakt przeprowadzenia u wszystkich chorych z badanej grupy diagnostyki neuroobrazowej, która pozwoliła na wykluczenie objawowego charakteru bólu głowy.

U kilku pacjentów w badaniach własnych wystąpiły bóle brzucha, które były przyczyną pomyłki diagnostycznej i podejrzenia choroby o podłożu gastroenterologicznym.

U jednej dziewczynki w badanej grupie wystąpiły objawy imitujące omdlenie, które wg metaanalizy poprzednich badań obserwowano u jednej piątej dzieci z ZP (14,19,29,30). Ponieważ taka forma napadu padaczkowego nie jest uwzględniona w klasyfikacji ILAE, większość autorów używa określenia „napadowe omdlenie” („ictal syncope”) (90).

W badaniu własnym objawy częściowe, ruchowe, w różnej formie towarzyszące objawom wegetatywnym, stwierdzono u wszystkich chorych. W 67% przypadków obserwowano zwrot gałek ocznych, któremu w jednym przypadku towarzyszył zwrot głowy zgodny z ruchem gałek ocznych.

Zwrot gałek ocznych, który z anatomicznego punktu widzenia związany jest z korą płata potylicznego, uznany był przez Panayiotopoulou w jego pierwszym opracowaniu dotyczącym omawianego zespołu za jeden z głównych elementów napadu (82). Obecnie na podstawie wieloletnich obserwacji stwierdzono, że podstawą rozpoznania ZP z punktu widzenia klinicznego są objawy wegetatywne, a częstość występowania zwrotu gałek ocznych wg różnych autorów wahała się od 30,6% wg Dura-Trave, do 100% chorych wg Kivity i wsp (26, 52). Objaw ten jest kolejnym „wspólnym” elementem zespołu Panayiotopoulou i padaczki potylicznej typu Gastaut, w przebiegu której występuje równie często, bo w około 70% przypadków (84).

Zaburzenia mowy o charakterze dysartrii wystąpiły u 2 pacjentów. U jednego z pacjentów wymiotom i nudnościom towarzyszyło chrząkanie i zaciskanie powiek. W większości wcześniejszych obserwacji podobne objawy, charakterystyczne dla padaczki rolandycznej, obserwowano również u niewielkiego odsetka dzieci z ZP. Dane dotyczące częstości występowania tych objawów są następujące – zaburzenia mowy o charakterze dysartrii obserwowano w 8-13% przypadków ZP, natomiast objawy orofaryngealne w 3% (84). Wyniki obserwacji

własnych potwierdzają wcześniejsze doniesienia o nakładaniu się niektórych objawów padaczki rolandycznej i zespołu Panayiotopoulou, co znajduje swoje odzwierciedlenie w badaniach dotyczących zmian w zapisie EEG (84). Obserwacje te są kolejnym argumentem przemawiającym za możliwym wspólnym genetycznym podłożem łagodnych dziecięcych padaczek częściowych.

U większości chorych (56%) z badanej grupy własnej w trakcie napadu występowała progresja do napadów połowicznych lub uogólnionych. Koresponduje to z poprzednimi doniesieniami, w których odsetek pacjentów z progresją do napadów połowicznych lub uogólnionych wyniósł między 53-70% (84).

W badaniu własnym napady o symptomatologii wyłącznie autonomicznej (bez objawów ruchowych), które wg doniesień piśmiennictwa światowego szacuje się na 10% wszystkich napadów wystąpiły w 2 przypadkach. Pierwszy dotyczył dziewczynki, u której nie postawiono rozpoznania ZP w momencie wystąpienia napadów wegetatywnych, natomiast po 10 latach rozpoznano padaczkę rolandyczną. W drugim przypadku w trakcie napadu charakteryzującego się nudnościami i wymiotami dołączyły się zaburzenia świadomości.

Część takich napadów o symptomatologii wyłącznie wegetatywnej może „umykać” diagnostyce neurologicznej. Jeśli objawom wegetatywnym, najczęściej gastroenterologicznym nie towarzyszą zaburzenia świadomości, lub objawy ruchowe, nie są one w większości przypadków traktowane jako element napadu padaczkowego. Stąd część dzieci z ZP jest diagnozowana w kierunku chorób o podłożu gastroenterologicznym.

Kolejną charakterystyczną cechą ZP jest długość napadów. Zazwyczaj wg doniesień piśmiennictwa trwają one powyżej 6 minut, natomiast napady trwające ponad 30 minut i przeradzające się w autonomiczny stan padaczkowy obserwowano w następującym odsetku przypadków: 64% wg Panayiotopoulou, 44% wg Ferrie i wsp., 50% wg Oguni i wsp., 35% wg Kivity i wsp., 30% wg Caraballo i wsp., 24,3% wg Dura-Trave i wsp. i 55% Specchio i wsp. (84, 85). W badanej grupie autonomiczny stan padaczkowy wystąpił w 5 przypadkach (28%). W pozostałych 13 przypadkach (72%) długość napadu wahała się między 15 a 25 minut. Badanie własne potwierdziło wcześniejsze doniesienia o charakterystycznym, długim czasie

trwania napadu w ZP, co stanowi istotną informację z punktu widzenia rozpoznania zespołu.

Rozbieżności w wynikach badań własnych i poprzednio opisanych mogą wynikać ze zmieniających się na przestrzeni lat kryteriach rozpoznania ZP. Do badań własnych włączono grupę dzieci, u których ZP rozpoznano na podstawie pierwszych, stosunkowo wąskich kryteriów, zakładających występowanie napadowych wymiotów oraz zmian w badaniu EEG w okolicy potylicznej, których użył Panayiotopoulos w badaniu 1988 roku (82).

W badaniach własnych jednym z podstawowych kryteriów diagnostycznych był zapis EEG. U wszystkich dzieci w badanej grupie zarejestrowano zmiany napadowe o charakterze wielogniskowych fal ostrych lub zespołów fal ostrych i wolnych o dużej amplitudzie, które są najbardziej charakterystycznymi grafoelementami w ZP (54, 58, 78, 84, 90, 100). Zmiany napadowe morfologicznie przypominały wyładowania w padaczce rolandycznej, co podkreślają również inni autorzy (18, 90).

W badaniach własnych obserwowano przewagę zmian napadowych w okolicach potylicznych. Taka lokalizacja wyładowań padaczkowych jest zgodna z klasycznym opisem ZP, który został zakwalifikowany do padaczek potylicznych. Jednak obecnie dzięki wielośrodkowym obserwacjom dzieci z ZP wiadomo, że w 64% przypadków obok typowych zmian napadowych w okolicy potylicznej występują zmiany w innych lokalizacjach (centralno-skroniowych i czołowych), a w 21% przypadków w badaniu EEG stwierdza się wyładowania wyłącznie poza okolicą potyliczną (84, 90).

Duże zainteresowanie wielogniskowością zmian napadowych przyczyniło się do licznych analiz zapisów EEG, w których starano się ocenić czy zmiany napadowe w lokalizacjach innych niż potyliczna, są wynikiem rozprzestrzeniania się początkowego wyładowania w korze potylicznej, czy powstają niezależnie. W pracy z 2010 roku Kokkinos i wsp. na podstawie analizy badania magnetoencefalograficznego wykazali, że wyładowania obserwowane w ZP mogą być generowane przez inne regiony kory, poza płatem potylicznym (54). Obserwacja ta pozostaje w zgodzie z zapisami video-EEG rejestrowanymi w trakcie napadu typowego dla ZP, w których stwierdzono wyładowanie początkowe poza okolicą

potyliczną (113). Niektórzy autorzy w związku z powyższymi obserwacjami uważają ZP za „układowy” zespół padaczkowy („system” epilepsy syndrome), w którym objawy autonomiczne są wyzwalane przez nadwrażliwą ośrodkową autonomiczną sieć neuronalną (54).

W badaniu własnym obserwowano w większości przypadków wieloogniskowość zmian napadowych, które w czasie trwania zapisu przeważały początkowo w okolicach potylicznych, a następnie pojawiały się również w odprowadzeniach centralno-skroniowych lub czołowych. Takie „przemieszczanie” się wyładowań obserwowane także przez innych autorów może potwierdzać założenia o „układowym” autonomicznym charakterze ZP (58, 78, 84).

W licznych badaniach dotyczących zapisu EEG w ZP zwracano również uwagę na zależność między lokalizacją zmian napadowych i objawami klinicznymi z uwzględnieniem wieku pacjentów (78, 105). Na ich podstawie wykazano, że lokalizacja wyładowań padaczkowych w ZP nie jest bezpośrednio powiązana z objawami napadu, ale odzwierciedla raczej związaną z wiekiem nadpobudliwość określonych regionów kory (105).

Rozpoznanie ZP w badanej grupie zostało postawione poprzez połączenie charakterystycznego przebiegu klinicznego i zapisu EEG.

W większości badań dotyczących ZP nieprawidłowy wynik badania neuroobrazowego był jednym z kryteriów wyłączenia pacjenta z obserwacji (14, 31, 63, 79). Przyjmuje się jednak, że ze względu na wysoką częstość występowania, idiopatyczne dziecięce padaczki ogniskowe mogą występować koincydentalnie również u dzieci z deficytami neurologicznymi i nieprawidłowymi wynikami badań obrazowych (84, 133, 134). Wraz z pojawieniem się możliwości nowoczesnych i bardzo dokładnych technik obrazowania z zastosowaniem rezonansu magnetycznego pojawiły się pojedyncze obserwacje, potwierdzające obecność zmian w badaniach neuroobrazowych, u pacjentów z padaczką rolandyczną, które nie miały wpływu na ewolucję choroby (39, 40, 69). Innymi słowy stwierdzono możliwość rozpoznania padaczki rolandycznej u pacjentów ze szczególnymi zmianami w badaniach neuroobrazowych (40).

Do badań własnych włączono 6 dzieci ze zmianami w badaniach neuroobrazowych, które uznano za nieistotne z punktu widzenia epileptogenezy. Opisano następujące zmiany: 2 torbiele pajęczynówki w tylnej jamie czaszki - w jednym przypadku - pomiędzy półkulami mózdku; kilkumilimetrowe zmiany o charakterze niedokrwiennym w istocie białej lewego płata ciemieniowego i istoty białej okołokomorowej; atypowe warianty rozwojowe naczyń żylnych mózgu (asymetria zatok poprzecznych i esowatych oraz żył szyjnych, dodatkowe naczynie żyłne łączące zatokę prostą z lewą zatoką poprzeczną, ognisko odpowiadające błędzającemu naczyniu żylnemu w istocie białej prawego płata czołowego).

Podobnie w 2009 r. Yalcin i wsp. opisali trzy przypadki ZP koincydentalnymi zmianami w badaniach neuroobrazowych, a w 2010 r. Specchia i wsp. włączyli do swojego badania dzieci z ZP 5 pacjentów ze zmianami w badaniu MRI, które również uznali za przypadkowe (114, 135).

W pracy Yalcin'a i wsp. opisano następujące zmiany w badaniach neuroobrazowych: torbiel neuroepitelialną w lewym płacie czołowym, ognisko malacji w prawym płacie potylicznym oraz z torbiel pajęczynówki w zbiorniku wielkim (135). U pierwszego pacjenta z torbielą w płacie czołowym, w badaniu EEG stwierdzano wyładowania wyłącznie w okolicy potylicznej, co świadczyło przeciwko padaczkorodnemu charakterowi opisywanej zmiany. Drugi chory prezentował wyłącznie objawy wegetatywne, bez objawów typowych dla płata potylicznego, takich jak halucynacje wzrokowe, czy zwrot gałek ocznych. Ponadto po odstawieniu leczenia nie obserwowano u niego ponownych napadów. Wreszcie torbiel pajęczynówki opisywana u trzeciego pacjenta również została uznana za zmianę przypadkową, nie związaną z napadami padaczkowymi (135).

W pracy Specchio i wsp. opisano niewielką asymetrię komór bocznych z towarzyszącą cystą lewej okolicy skroniowej, malformację typu Arnolda-Chiari'ego, niewielką okołokomorową leukomalację, cystę w prawym płacie skroniowym i ognisko glejozy okolicy prerolandycznej (114). Nie obserwowano różnic w przebiegu choroby u pacjentów z w/w zmianami w badaniach neuroobrazowych. Mieli oni kilka napadów o symptomatologii autonomicznej, nie związanej z lokalizacją zmian, które ustąpiły w trakcie obserwacji (114).

Część zmian w badaniach neuroobrazowych obserwowanych w materiale własnym pokrywa się w/w doniesieniami. Torbiele pajęczynówki w tylnej jamie czaszki, podobnie jak okołokomorowe zmiany niedokrwienne były opisywane w dwóch poprzednich pracach (114,135).

Natomiast nie opisano do tej pory ZP współistniejącego z anomaliami naczyń żylnych w oun. Należy zaznaczyć, że obserwowane w materiale własnym anomalie nie były klasycznymi malformacjami naczyń mózgowych tylko ich wariantami rozwojowymi, które nie są związane z występowaniem objawów klinicznych.

Do klasycznych malformacji naczyń mózgowych należą naczyniaki jamiste, naczyniaki żyłne, teleangiektazje włósniczkowe oraz malformacje tętniczo-żyłne. Mogą one być przyczyną krwawień wewnątrzczaszkowych i różnych objawów neurologicznych, w tym również napadów padaczkowych (2, 74). W celu wykluczenia w/w anomalii u wszystkich pacjentów z badanej grupy, u których wysunięto podejrzenie naczyniaków wykonano badanie angio - MR.

Ze względu na rodzinne występowanie malformacji naczyń mózgowych, prowadzone są liczne badania nad genetycznym podłożem tych schorzeń. Opisano m.in. trzy mutacje związane z predyspozycją do występowaniem naczyniaków jamistych, jednak mechanizm powstawania anomalii pozostaje nadal w obszarze badań (74).

Biorąc pod uwagę powyższe obserwacje nie można wykluczyć, że warianty rozwojowe naczyń żylnych uwidocznione w 3 przypadkach pacjentów w materiale własnym, mogą być wynikiem zaburzeń o podłożu genetycznym i wiązać się z również genetycznie uwarunkowaną predyspozycją do występowania napadów padaczkowych.

Na podstawie danych z literatury przeprowadzono wnikliwą analizę, mającą na celu ustalenie czy wyżej wymienione zmiany uwidocznione w badaniach obrazowych oun u 6 pacjentów z badanej grupy mogły mieć związek z obserwowanymi napadami padaczkowymi.

W piśmiennictwie opisywane są przypadki objawów wegetatywnych, w tym aury o symptomatologii gastrycznej w padaczkach objawowych dorosłych (padaczka

skroniowa, napady z okolicy kory wyspy, z wyładowaniami z przyśrodkowej okolicy przedczołowej oraz w przebiegu guza okolicy podwzgórza) (4, 47, 50, 58, 76, 96).

Wiodący objaw ZP, a więc wymioty, są bardzo rzadkim objawem padaczki skroniowej u dorosłych i występują najczęściej na końcu napadu, kiedy świadomość jest już zaburzona (4, 33, 58). Uważa się, że za wystąpienie wymiotów odpowiada pobudzenie złożonej sieci neuronalnej obejmującej przyśrodkową i boczną część płata skroniowego, a szczególnie korę górno-boczną części płata skroniowego z wyspą i prawdopodobnie korę płata potylicznego co zostało potwierdzone badaniami wykorzystującymi video-EEG oraz czynnościowe badania obrazowe mózgu (SPECT) (5, 45, 60). Opisano również przypadki dorosłych pacjentów z napadowymi wymiotami bez zaburzeń świadomości, u których analiza badania magnetoencefalografii wskazywała na czynność napadową pochodzącą z kory płata ciemieniowego (110). Jednak najnowsze badania wykorzystujące elektroencefalografię stereotaktyczną potwierdzają kluczową rolę kory wyspy w indukcji napadowych wymiotów (15, 60, 25).

Żadna ze zmian uwidoczonych w badaniach neuroobrazowych w badanej grupie z anatomicznego punktu widzenia nie odpowiada obszarom, które mogłyby wywoływać napady o symptomatologii gastrycznej.

Wieloośrodkowe badania skupiające się na zmianach w badaniu EEG i video-EEG u pacjentów z ZP ujawniły, że obszary epileptogenne dające objawy autonomiczne mogą obejmować zarówno korę płata potylicznego, jak i czołowo-skroniowego lub tylko czołowego (24, 57, 94). Podobne wyniki otrzymano w badaniach wykorzystujących technikę magnetoencefalografii, które wykazały, że obszary epileptogenne w ZP obejmujące korę otaczającą szczelinę środkową mózgu, szczelinę Sylwiusza i bruzdę ostrogową (51, 105, 106, 123, 136).

Na podstawie powyższych doniesień uznano, że obserwowane w badaniach neuroobrazowych zmiany, nie znajdowały się w epileptogennych obszarach mózgu.

Ponadto u pacjentów z nieprawidłowymi wynikami badań neuroobrazowych obserwowano charakterystyczne objawy i ewolucje ZP oraz typowy zapis badania EEG. Dokonano również analizy statystycznej zmiennych charakteryzujących przebieg choroby, na podstawie której nie stwierdzono różnic w ewolucji choroby i rokowaniu pomiędzy grupą pacjentów, u których występowały zmiany w badaniach obrazowych i u tych z prawidłowymi wynikami badań radiologicznych.

Obserwowana w badaniu własnym ewolucja choroby była pomyślna, ze stosunkowo niewielką ilością napadów i krótkim okresem ich występowania. W 83% przypadków remisje objawów obserwowano w okresie do 2 lat. Średni okres występowania napadów wyniósł $16,9 \pm 17,5$ miesięcy. Taka wysoka wartość odchylenia standardowego świadczy o znacznym rozrzucie wartości badanej, co związane jest z brakiem rozkładu normalnego badanej cechy. Większość chorych w badanej grupie (61%) miało od 2-5 napadów, natomiast tylko w jednym przypadku ilość napadów była większa od dziesięciu.

Ewolucja choroby w badanej grupie własnej potwierdza wcześniejsze obserwacje, które wykazały, że ZP przebiega na ogół łagodnie z ustępowaniem objawów w okresie 1-2 lat (84). W metaanalizie Panayiotopoulou wykazano, że 47% pacjentów ma przeciętnie kilka (2-5) napadów, natomiast w jednej czwartej przypadków choroba może przebiegać z licznymi i częstymi napadami, co koresponduje z wynikami własnymi (84, 90). W w/w publikacji wykazano również, że u 27 % pacjentów z ZP występuje pojedynczy napad, natomiast w materiale własnym nie obserwowano takich przypadków. Wydaje się, że mogą one „umykać” właściwej diagnostyce, głównie z uwagi na nietypowe objawy napadu. Jeśli objawy gastryczne występują jednorazowo, przebiegają stosunkowo łagodnie, bez towarzyszących uchwytnych dla rodziców objawów ruchowych, mogą być postrzegane jako zatrucie pokarmowe. Nawet towarzyszące zaburzenia świadomości mogą być czasem interpretowane jako wynik odwodnienia lub zaburzeń elektrolitowych w przebiegu wymiotów.

Ustąpienie zmian napadowych w zapisie EEG w czasie trwania obserwacji stwierdzono u 9 pacjentów (50%). Okres utrzymywania się zmian napadowych w zapisie EEG u tych chorych był istotnie dłuższy od okresu, w którym obserwowano napady padaczkowe i wyniósł średnio $5,4 \pm 2,7$ lat (2-11 lat) od pierwszego napadu i $4,1 \pm 3,1$ lat (1-10 lat) od ostatniego napadu. Natomiast średnia wieku dzieci w momencie ustąpienia wyładowań padaczkowych w zapisie EEG wyniosła $11,1 \pm 3,4$ lat. Zbliżone wyniki uzyskali inni autorzy opisujący ewolucje ZP. Wg Ferrie i wsp okres występowania wyładowań padaczkowych wyniósł średnio $3,3 \pm 2,4$ lata (1-10 lat) po ostatnim napadzie (31). Natomiast wg Lada i wsp. zmiany napadowe w zapisie EEG ustąpiły po średnio 3,3 latach od ostatniego napadu (1-7 lat), w wieku 8,4 lat (3,5-14 lat) (63).

Wyniki badań własnych korespondują również z obserwacjami dotyczącymi długości utrzymywania się zmian napadowych w okolicach potylicznych u dzieci z łagodnymi częściowymi zespołami padaczkowymi. W monografii Panayiotopoulou z 2000 roku określono średnią wieku, w którym po raz pierwszy występują zmiany napadowe w okolicach potylicznych na $5,8 \pm 3,8$ lat, natomiast średnią wieku w którym w/w wyładowania ustępują na $11,4 \pm 4,3$ lat. Okres trwania zmian napadowych w okolicach potylicznych wyniósł wg tej publikacji średnio $5,7 \pm 3,8$ lat od pierwszego napadu (83). Znaczne odchylenie standardowe ostatniej wartości wskazuje duże różnice w czasie trwania wyładowań padaczkowych między poszczególnymi pacjentami, który waha się od 2 miesięcy do 20 lat, niezależnie od przebiegu klinicznego (83). W monografii tej oceniono również, że w 84% przypadków zmiany napadowe ustępują w okresie od 2-8 lat, a w pozostałym procencie przypadków w okresie od 8-20 lat (83).

Obserwacje własne potwierdziły, że okres występowania objawów klinicznych jest znacząco krótszy (średnio 4 lata) w porównaniu z czasem utrzymywania się zmian napadowych w zapisie EEG. Bardzo zbliżone do poprzednich obserwacji są wartości średnich wieku dzieci w czasie pojawienia się jak i ustąpienia wyładowań napadowych w okolicach potylicznych. Ta powtarzalność danych przemawia za związaną z wiekiem nadwrażliwością kory do generowania wyładowań napadowych, która utrzymuje się dłużej niż obserwowane objawy kliniczne.

Długofalowa analiza rozwoju intelektualnego dzieci z ZP jest szczególnie istotna w obliczu wzrastającej ilości doniesień na temat dyskretnych zaburzeń poznawczych, obserwowanych w przebiegu padaczki rolandycznej, wykazującej na liczne powiązania z omawianym zespołem (49, 75).

W pracy Germano i wsp. przeprowadzono badania neuropsychologiczne 22 pacjentów z ZP. Stwierdzono u nich niewielkie zaburzenia związane z pamięcią werbalną i przestrzenno – wzrokową (41). Jednak poziom intelektualny wszystkich pacjentów objętych cytowanym badaniem był prawidłowy, a drobne nieprawidłowości neuropsychologiczne wiązano ze stosowanymi lekami przeciwpadaczkowymi (41).

Natomiast Caraballo i wsp. w swym opracowaniu z 2007 roku opisali 5 przypadków atypowej niekorzystnej ewolucji ZP, z występowaniem ujemnych

mioklonii, napadów nieświadomości i częstych napadów częściowych z towarzyszącymi, przemijającymi zaburzeniami neuropsychologicznymi (14). Podobny przypadek opisany przez Duta-Trave i wsp. , dotyczył chłopca, u którego po 2 latach od postawienia diagnozy ZP, leczonego kwasem walproinowym, wystąpiły atypowe napady nieświadomości z wyładowaniami o charakterze zespołów iglic i fali wolnych podczas snu. Mimo dobrej odpowiedzi na terapię łączoną (kwas walproinowy, klobazam, wigabatryna) w zakresie ustąpienia napadów, u pacjenta obserwowano nieznaczne zaburzenia funkcji poznawczych wymagające konsultacji psychologicznej (26).

W badaniu własnym na podstawie wieloletniej obserwacji, w oparciu o badania kliniczne oraz dane dotyczące postępów w nauce wykazano, że wszyscy pacjenci rozwijali się fizycznie i intelektualnie prawidłowo z powodzeniem kontynuując naukę.

Oceny ilorazu inteligencji (IQ) 17 pacjentów z ZP oraz grupy kontrolnej dokonali Specchio i wsp, w okresie średnio 35 miesięcy po pierwszym napadzie padaczkowym. Wykazano prawidłowy iloraz inteligencji u wszystkich badanych z ZP oraz brak istotnej statystycznie różnicy w wynikach w porównaniu z grupą kontrolną. Wszyscy pacjenci uzyskali również prawidłowe wyniki w badaniach zaburzeń poznawczych ocenianych za pomocą testu WISC-R (Wechsler Intelligence Scale for Children –Revised). Obserwowane u nich nieznacznie gorsze wyniki w trzech podtestach w porównaniu z grupą kontrolną, wiązano raczej z wpływem leków przeciwpadaczkowych, niż z samą chorobą (114).

Obserwacje własne potwierdzają powyższe wyniki wskazujące zarówno na łagodny przebieg jak i pomyślną długofalową ewolucję choroby w zakresie rozwoju intelektualnego u większości pacjentów z ZP. Obserwowane w badaniu Germano i wsp. drobne zaburzenia funkcji poznawczych wynikały raczej z wpływu stosowanych leków przeciwpadaczkowych (41).

Doniesienia na temat przypadków niekorzystnej ewolucji zespołu z występowaniem nawracających napadów oraz słabą odpowiedzią na leczenie przeciwpadaczkowe mogą świadczyć o niejednorodnym genetycznie podłożu choroby. W tych przypadkach przyczyny zaburzeń neuropsychologicznych można doszukiwać się zarówno w stosowaniu politerapii jak i w samym, „cięższym”

przebiegu choroby. W tym aspekcie bardzo istotne wydają się być obserwacje o występowaniu niewielkich anomalii rozwojowych naczyń mózgowych u trzech pacjentów w badaniach własnych, które również mogą przemawiać za niejednorodnym podłożem omawianego zespołu. Mimo, że nie wiązały się one z niekorzystnym przebiegiem choroby w okresie obserwacji, jednak wymagają dalszej obserwacji.

W badaniach własnych nie stwierdzono różnic w przebiegu choroby i gorszego rokowania u dzieci z obciążonym wywiadem okołoporodowym. Analizę taką przeprowadziła również Specchio i wsp. nie znajdując różnic w przebiegu choroby pomiędzy dziećmi z obciążonym wywiadem okołoporodowym i tymi, u których nie obserwowano zaburzeń związanych z ciążą i porodem (114).

Większość dzieci z ZP ma pojedyncze lub nieliczne napady, stąd wielu autorów nie zaleca włączenia leczenia przeciwpadaczkowego, nawet po wystąpieniu autonomicznego stanu padaczkowego lub więcej niż 2 napadów (90, 100). W piśmiennictwie podkreślany jest problem efektów ubocznych leków przeciwpadaczkowych, które mogą powodować więcej działań niepożądanych, niż potencjalny kolejny napad padaczkowy. Z drugiej strony istotnym czynnikiem decydującym o włączeniu leczenia jest nastawienie rodziców, którzy często nie są w stanie zaakceptować możliwości wystąpienia kolejnego napadu u swojego dziecka (20, 90, 116).

W większości badań nad ZP najczęściej stosowanym lekiem była karbamazepina (14, 90, 100). W badaniu Caraballo i wsp. z 2007 roku na 172 pacjentów z ZP otrzymujących leki przeciwpadaczkowe 112 było leczonych karbamazepiną, 20 - fenobarbitem, kolejnych 20 - kwasem walproinowym, a 10 - oksykarmazepiną (14). Podobnie w badaniu Lada i wsp. spośród 22 pacjentów, u których włączono leczenie 12 otrzymywało karbamazepinę, 4 - fenobarbital, 3 - kwas walproinowy, 2 - oksykarmazepinę (63). Karbamazepiną leczona była również większość (58%) pacjentów w badaniu Kivity i wsp., podczas gdy u pozostałych chorych stosowano fenytoinę, barbiturany, klobazam i kwas walproinowy (52). W badaniu Ferrie i wsp. nieznacznie częściej niż karbamazepiną leczono kwasem walproinowym. Natomiast w dwóch najnowszych badaniach Dura-

Trave i Specchio najczęściej stosowanym lekiem, podobnie jak w badaniu własnym, był kwas walproinowy (26, 114).

Z uwagi na fakt, że część dzieci z ZP może mieć pojedynczy napad w czasie trwania choroby trudno jest w sposób adekwatny ocenić wpływ leczenia przeciwpadaczkowego na ewolucję zespołu. Dlatego najistotniejsze są badania porównujące przebieg choroby u pacjentów leczonych i nie leczonych. W badaniu własnym nie było to możliwe, ze względu na to, że leczenie włączono u 17 na 18 badanych dzieci. Natomiast obserwacje takie przedstawione zostały w badaniu Kivity i wsp. z 2000 roku: ponowne napady wystąpiły u 57,2% pacjentów nie leczonych, oraz u 50% - leczonych pacjentów z ZP (52). Podobne wyniki otrzymano w badaniu Dura-Trave i wsp. 2008, które nie wykazało statystycznie istotnej różnicy pomiędzy przebiegiem choroby u leczonych i nieleczonych pacjentów (26). Badania te wymagają jednak uzupełnienia o większą liczbę przypadków.

W innych badaniach ze względu na brak grupy kontrolnej, skuteczność leczenia oceniano na podstawie odsetka pacjentów, u których nie obserwowano napadów po włączeniu leków przeciwpadaczkowych. Korzyści płynące z włączenia leczenia obserwowali Caraballo i wsp. w badaniu z 2000 roku, w którym 90,9 % pacjentów nie miało napadów po włączeniu leczenia. Natomiast w badaniu tych samych autorów z 2007 roku 88,3 % pacjentów nie miało ponownych napadów od momentu włączenia terapii (11, 14). Również w doniesieniu Ferrie i wsp. w większości przypadków (85%) leczenie uznano za skuteczne (31). Podobnie w badaniu Lada i wsp. tylko w 3 na 22 przypadki obserwowano ponowne napady po włączeniu leczenia (63).

Odmienne obserwacje w tym zakresie przedstawiono w doniesieniu Specchio i wsp. W badaniu tym u 34 pacjentów z 59, u których włączono leczenie, wystąpiły ponowne napady (114). Obserwowano jednak bardzo dobrą ewolucję choroby: u 68% pacjentów napady ustąpiły w ciągu roku, a u pozostałych w ciągu 3 lat.

W badanej grupie w 5 przypadkach nie obserwowano napadów po rozpoczęciu terapii, natomiast w 10 przypadkach wystąpiły najczęściej pojedyncze napady po włączeniu leczenia. Jednak długofalowa ewolucja choroby była pomyślna z całkowitym ustępowaniem objawów w okresie do 5 lat, przy czym w większości przypadków okres występowania napadów był krótszy i trwał maksymalnie 2 lata.

Kolejnym wyznacznikiem wpływu leczenia na ewolucje choroby w poprzednich badaniach była częstość występowania nawrotów po odstawieniu leków przeciwpadaczkowych. W doniesieniu Dura-Trave i wsp. u żadnego z 19 pacjentów u których po 3,2 latach odstawiono leczenie nie obserwowano ponownych napadów (26). W innych badaniach odsetek przypadków, w których dochodziło do nawrotu napadów po zaprzestaniu terapii (po okresie 2-3 lat) był niewielki (10,8 i 7,8%) (52). W badaniu własnym w 2 przypadkach obserwowano nawrót napadów po odstawieniu leczenia. W jednym przypadku pacjent był leczony 2 lata, a kolejny napad wystąpił po 3 miesiącach od odstawienia leku przeciwpadaczkowego. W drugim przypadku leczenie początkowe trwało 4 miesiące, a kolejny napad wystąpił po 2 latach. Ze względu na różne rodzaje stosowanych leków oraz różnice w czasie ich stosowania badania te są trudne do porównania.

Dotychczas nie prowadzono badań porównujących skuteczność różnych leków przeciwpadaczkowych w ZP. W piśmiennictwie znaleziono jedną publikację na temat skuteczności terapii lewetiracetamem u 3 dzieci z nawracającymi napadami, które były uprzednio leczone kwasem walproinowym (36).

W badaniu własnym czas od wystąpienia pierwszego napadu do włączenia leczenia wahał się od 1 miesiąca do 3 lat, jednak w większości przypadków był to okres krótszy od 12 miesięcy. Przy użyciu analizy statystycznej wykazano istotną statystycznie korelację pomiędzy szybkością włączenia leczenia a okresem występowania napadów. Obserwacje własne mogą wskazywać na korzystny wpływ leczenia przeciwpadaczkowego na ewolucję ZP.

Ponadto w badaniach własnych obserwowano ewolucję w kierunku padaczki rolandycznej u jednego pacjenta nieleczonego po 10 latach od wystąpienia pierwszego napadu typowego dla ZP. W tym przypadku leczenie włączono po 5 napadach o symptomatologii rolandycznej i obserwowano jeszcze 4 napady w ciągu 2 lat od rozpoczęcia terapii.

Przedstawione badania nie dają jednoznacznej odpowiedzi na temat postępowania terapeutycznego.

Ze względu na małą liczbę napadów i łagodny przebieg większości przypadków ZP, wskazana wydaje się być ostrożność we włączaniu leczenia, jednak

w niektórych przypadkach nawracających napadów może być ono uzasadnione. Każdy przypadek wymaga indywidualnego rozpatrzenia. Nie bez znaczenia jest nastawienie rodziców oraz ewentualne działania niepożądane leków, w tym szczególnie obserwowane w niewielkiej ilości przypadków zaburzenia poznawcze. Stąd szczególnie istotny jest wybór leku, który powoduje jak najmniej działań niepożądanych oraz długość terapii, która wg większości autorów nie powinna przekraczać 1-2 lat od ustąpienia napadów (84).

Na podkreślenie zasługują przedstawione w badaniach własnych obserwacje dotyczące powiązań pomiędzy ZP, padaczką rolandyczną i łagodną padaczką potyliczną typu Gastaut. Mogą one potwierdzać wspomnianą wcześniej hipotezę o uwarunkowanym genetycznie, związanym z wiekiem funkcjonalnym zaburzeniu dojrzewania mózgu. Ilustracją tej teorii jest przypadek dziewczynki, u której nierozpoznany i nieleczony ZP ewoluował w późniejszym wieku w kierunku padaczki rolandycznej. Przypadek ten wskazuje na pewną osobniczą skłonność do występowania łagodnych częściowych napadów padaczkowych, których morfologia związana jest z wiekiem dziecka, oraz stopniem dojrzałości. O powiązaniach pomiędzy łagodnymi częściowymi napadami padaczkowymi świadczy również występowanie objawów charakterystycznych dla padaczki rolandycznej lub łagodnej padaczki potylicznej typu Gastaut, u niektórych pacjentów z badanej grupy oraz podobieństwo zmian w zapisie EEG pomiędzy omawianymi zespołami.

Kolejną obserwacją potwierdzającą w/w teorię jest duża porównywalność danych badań własnych i wcześniejszych doniesień dotyczących średniego wieku dzieci, w którym pojawiają się i zanikają wyładowania padaczkowe w okolicach potylicznych. Obserwacje te świadczą o związanej z wiekiem skłonności pewnych regionów mózgu do generowania wyładowań padaczkowych.

Ponadto wg Panayiotopoulou jedną z form łagodnej związanej z wiekiem nadwrażliwości na napady są drgawki gorączkowe, które badanej grupie dzieci z ZP obserwowano znacznie częściej niż ma to miejsce w populacji ogólnej.

W podsumowaniu należy podkreślić, że badania własne potwierdziły charakterystyczny przebieg ZP z napadami o przeważającej symptomatologii wegetatywnej, które występują najczęściej u dzieci w wieku przedszkolnym, oraz łagodną ewolucję kliniczną z krótkim okresem występowania napadów, nie

zaburzającą prawidłowego rozwoju intelektualnego. Ponadto potwierdzono, że zespół ten występuje stosunkowo często (w grupie badanej stanowił 10,5% padaczek dziecięcych z napadami częściowymi), jednak może pozostawać nierozpoznawany z uwagi na specyficzne objawy imitujące zaburzenia gastroenterologiczne.

Poza tym istotna i nowa z punktu widzenia diagnostyki ZP jest obserwacja o możliwości występowania omawianego zespołu u dzieci ze zmianami w badaniach neuroobrazowych w okolicach niemych z punktu widzenia epileptogenezy.

Z punktu widzenia patogenezy ZP zastanawiająca jest rozbieżność pomiędzy łagodnym przebiegiem choroby u większości pacjentów, a doniesieniami na temat przypadków niekorzystnej ewolucji zespołu z występowaniem nawracających napadów oraz słabą odpowiedzią na leczenie przeciwpadaczkowe. Może to świadczyć o niejednorodnym pod względem genetycznym charakterze ZP. Podobne wnioski nasuwają się biorąc pod uwagę doniesienia na temat mutacji genu SCN1A, wiążącej się z nietypowym przebiegiem zespołu. W tej sytuacji szczególnie istotne są przedstawione w badaniach własnych 3 przypadki ZP z towarzyszącymi anomaliami w zakresie naczyń żylnych. Niezbędne są dalsze obserwacje i badania genetyczne mogące powiązać występowanie zmian napadowych i równocześnie niektórych anomalii rozwojowych m.in. w obrębie naczyń mózgowych, leżących w strefie oun uznanej za nieepileptogenną.

8. Wnioski

1. Dzieci z ZP stanowią istotny odsetek pacjentów hospitalizowanych z powodu padaczki z napadami częściowymi w przedziale wiekowym od 2 do 12 lat.
2. ZP występuje najczęściej u dzieci w wieku przedszkolnym (2-6 lat) bez obciążonego wywiadu okołoporodowego i z prawidłowym dotychczasowym rozwojem psychoruchowym.
3. Podstawowym kryterium diagnostycznym ZP pozostają napady wegetatywne z dominującą symptomatologią w postaci wymiotów oraz towarzyszącymi charakterystycznymi zmianami napadowymi w zapisie EEG, głównie z okolicy potylicznej.
4. Leczenie przeciwpadaczkowe jest w większości przypadków skuteczne, prowadząc do ustąpienia napadów.
5. Typowy klinicznie ZP może występować u dzieci ze zmianami w badaniach neuroobrazowych w okolicach „niemych” z punktu widzenia epileptogenezy.
6. Długofalowa analiza wykazuje prawidłowy rozwój dzieci z ZP oraz tendencję do ustępowania napadów w okresie średnio 2 lat od momentu wystąpienia pierwszego napadu.

9. Streszczenie

Zgodnie z klasyfikacją Międzynarodowej Ligi Przeciwpadaczkowej z 2006 roku, zespół Panayiotopoulou (ZP) należy do łagodnych dziecięcych padaczek częściowych obok padaczki rolandycznej oraz dziecięcej łagodnej padaczki potylicznej typu Gastaut. Jest określony jako łagodny, związany z wiekiem zespół padaczkowy, charakteryzujący się często przedłużającymi się napadami, z przeważającymi objawami autonomicznymi oraz wieloogniskowymi zmianami w EEG, z przewagą w okolicy potylicznej. Częstość występowania zespołu została oszacowana przez Panayiotopoulou na dzieci 6% dzieci z drgawkami nie gorączkowymi w wieku 1-15 lat.

Celem pracy była próba określenia częstości występowania zespołu Panayiotopoulou w wybranej grupie dzieci hospitalizowanych z powodu padaczki z napadami częściowymi oraz charakterystyka badanej grupy. Ponadto analizowano obraz kliniczny ZP z uwzględnieniem morfologii napadów, zmian w zapisie EEG i wyników neuroobrazowania, a także oceniano długofalową ewolucję choroby.

Szczegółowej analizie poddano grupę 175 dzieci hospitalizowanych w Klinice Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu w okresie od 1 stycznia 2003 do 31 grudnia 2009 z rozpoznaniem wstępnym padaczki z napadami częściowymi. Wszystkich chorych objęto długofalową obserwacją, w czasie której analizowano wiek chorych w czasie pierwszego i ostatniego napadu, liczbę i morfologię napadów padaczkowych, wyniki badań EEG i neuroobrazowania, rodzaj stosowanego leczenia farmakologicznego i jego skuteczność, oraz dalszy rozwój intelektualny dziecka z uwzględnieniem postępów w nauce szkolnej.

W trakcie obserwacji wyłoniono 18 przypadków pacjentów spełniających kryteria rozpoznania ZP. Stanowiły one 10,5 % dzieci hospitalizowanych z powodu padaczki z napadami częściowymi. W badanym materiale dominowała płeć żeńska. Wiek wystąpienia pierwszego napadu wahał się od 2 do 12 lat, natomiast większość chorych w czasie pierwszego napadu była w wieku od 2-6 lat. Drgawki gorączkowe w pierwszym roku życia wystąpiły u 17% dzieci w badanej grupie. W zakresie morfologii napadów u wszystkich dzieci w badanej grupie podstawowym elementem była składowa wegetatywna w postaci wymiotów. Towarzyszyły im najczęściej nudności (83%) oraz bladość powłok skórnych (67%). Objawy częściowe o

charakterze ruchowym w różnej formie morfologicznej stwierdzano u większości (83%) chorych. W 67% przypadków obserwowano zwrot gałek ocznych, któremu w jednym przypadku towarzyszył zwrot głowy zgodny z ruchem gałek ocznych. Progresja do napadów ruchowych obejmujących kończyny lub do napadów uogólnionych wystąpiła u 9 chorych (50%). Zaburzenia świadomości o różnym stopniu nasilenia były częste i obserwowano je u 11 dzieci (61%). Średnia długość napadu wynosiła $25,8 \pm 11,1$ min.

Obserwowana w badaniu własnym ewolucja choroby była pomyślna, z ustępowaniem napadów po średnio $16,9 \pm 17,5$ m-cy. Większość chorych w badanej grupie miało od 2-5 napadów. Wykazano istotną statystycznie korelację pomiędzy szybkością włączenia leczenia a długością trwania choroby. Ponadto w jednym przypadku, w którym po wystąpieniu napadów typowych dla ZP nie włączono leczenia obserwowano progresję do padaczki rolandycznej. Spośród 17 pacjentów, u których włączono leczenie, u 9 stwierdzono ustąpienie zmian napadowych w zapisie EEG w czasie trwania obserwacji. W 6 przypadkach stwierdzono nieprawidłowy wynik badania neuroobrazowego, jednak obserwowane zmiany nie dotyczyły obszarów epileptogennych. Rozwój intelektualny i fizyczny wszystkich dzieci w trakcie trwania obserwacji przebiegał prawidłowo.

W podsumowaniu należy stwierdzić, że częstość występowania ZP jest stosunkowo duża w grupie dzieci z napadami częściowymi w przedziale wiekowym od 2 do 12 lat. Podstawowym kryterium diagnostycznym ZP pozostają napady wegetatywne z dominującą symptomatologią w postaci wymiotów oraz towarzyszącymi charakterystycznymi zmianami napadowymi w zapisie EEG, głównie z okolicy potylicznej. Leczenie przeciwpadaczkowe jest w większości przypadków skuteczne, prowadząc do ustąpienia napadów i skrócenia czasu trwania choroby. Ponadto typowy klinicznie ZP może występować u dzieci ze zmianami w badaniach neuroobrazowych w okolicach „niemych” z punktu widzenia epileptogenezy. Długofalowa analiza wykazuje prawidłowy rozwój dzieci z ZP oraz tendencję do ustępowania napadów w okresie średnio 2 lat od momentu wystąpienia pierwszego napadu.

10. Piśmiennictwo

1. Abou-Khalil B, Misulis KE. Atlas EEG i semiologii napadów padaczkowych, Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2010: 62-79.
2. Awad I, Jabbour P. Cerebral cavernous malformations and epilepsy. *Neurosurg Focus* 2006; 21 (1):1-9.
3. Ay Y, Gokben S, Serdaroglu G i wsp. Neuropsychologic impairment in children with Rolandic epilepsy. *Pediatr Neurol.* 2009; 41(5): 359-363.
4. Baumgartner Ch., Lurger S, Leutmezer F. Autonomic symptoms during epileptic seizures. *Epileptic Disord.* 2001; 3:106-116.
5. Baumgartner Ch., Olbrich A., Lindinger G. i wsp. Regional cerebral blood flow during temporal lobe seizures associated with ictal vomiting: an ictal SPECT study in two patients. *Epilepsia* 1999, 40(8):1085-1091.
6. Benarroch EE. The central autonomic Network: functional organization, dysfunction and perspective. *Mayo Clin Proc.* 1993 68(10): 988-1001.
7. Berg AT, Shinnar S, Levy SR i wsp. Newly diagnosed epilepsy in children: presentation and diagnosis. *Epilepsia* 1999; 40:445-452.
8. Blume WT, Luders HO, Mizarahi E i wsp. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: Report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia* 2001; 42:1212-1218.
9. Camfield PR, Metrakos K, Adermann F. Basilar migraine, seizures, and severe epileptiform EEG abnormalities. *Neurology* 1978; 28:584-588 (ns)
10. Capovilla G, Striano P, Beccaria F. Changes in Panayiotopoulos syndrome over time. *Epilepsia* 2009; 50(Suppl.5):45-48.
11. Caraballo R, Cersosimo R, Medina C i wsp. Panayiotopoulos-type benign childhood occipital epilepsy: a prospective study. *Neurology* 2000; 55:1096-1100.
12. Caraballo RH, Cersosimo RO, Fejerman N. Late-onset, "Gastaut Type", childhood occipital epilepsy: an unusual evolution. *Epileptic Disord.* 2005; 7 (4):341-346
13. Caraballo RH, Cersosimo RO, Fejerman N. Childhood occipital epilepsy of Gastaut: A study of 33 patients. *Epilepsia* 2008; 49(2):288–297.

14. Caraballo RH, Cersosimo RO, Fajerman N. Panayiotopoulos syndrome: A prospective study of 192 patients. *Epilepsia* 2007; 48(6):1054-1061
15. Catenoix H, Isnard J, Guénot M i wsp. The role of the anterior insular cortex in ictal vomiting : a stereotactic electroencephalography study. *Epilepsy Behav.* 2008; 13(3):560-563.
16. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981;22:489–501.
17. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989;30:389–99.
18. Covanis A, Lada Ch, Skiadas K. Children with Rolandic spikes and ictal vomiting: Rolandic epilepsy or Panayiotopoulos syndrome? *Epileptic Disord.* 2003; 5:139-143.
19. Covanis A. Panayiotopoulos syndrome: A benign childhood autonomic epilepsy frequently imitating encephalitis, syncope, migraine, sleep disorder, or gastroenteritis. *Pediatrics* 2006; 118:e1237-e1243.
20. Cramer JA, Steinborn B, Striano P i wsp. Non-interventional surveillance study of adverse events in patients with epilepsy. *Acta Neurol Scand.* 2010; 12. doi: 10.1111/j.1600-0404.2010.01440.x.
21. Czochońska J, Szczepanik E, Pakszys M. Zespoły padaczkowe u dzieci i młodzieży. Wydawnictwo BiFolium, Lublin 2002: 89-92
22. Danielsson J, Petermann F. Cognitive deficits in children with benign rolandic epilepsy of childhood or rolandic discharges: a study of children between 4 and 7 years of age with or without seizures compared with healthy controls. *Epilepsy Behav.* 2009; 16(4):646-651.
23. Datta A, Sinclair BD. Benign epilepsy of childhood with rolandic spikes: typical and atypical variants. *Pediatr. Neurol.* 2007; 36:141-145.
24. Demirbelek V, Dervent A. Panayiotopoulos syndrome: video-EEG illustration of typical seizure. *Epileptic Disord.* 2004; 6:121-124.
25. Devinsky O, Frasca J, Pacia SV i wsp. Ictus emeticus: further evidence of nondominant temporal involvement. *Neurology* 1995; 45:1158-60.

26. Dura-Trave T, Yoldi-Petri ME, Gallinas-Victoriano F. Panayiotopoulos syndrome : epidemiological and clinical characteristics and outcome. *Eur. J. Neurol.* 2008; 15:336-41.
27. Engel J, Pedley TA. *Benign childhood epilepsy with centotemporal spikes.* Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2008:2369-2377.
28. Engel J. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia*, 2001; 42(6):796–803.
29. Ferrie CD, Caraballo R, Covanis A i wsp. Autonomic status epilepticus in Panayiotopoulos syndrome and other childhood and adult epilepsies: a consensus view. *Epilepsia* 2007; 48(6):1165–1172.
30. Ferrie C, Caraballo R, Covanis A i wsp. Panayiotopoulos Syndrome : a consensus view. *Dev. Med. Child. Neurol.* 2006; 48:236-240.
31. Ferrie CD, Beaumanoir A, Guerrini R. Early onset benign occipital seizure susceptibility syndrome. *Epilepsia* 1997; 38:285-293.
32. Fisher RS, Emde Boas W, Blume W i wsp. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005; 46:470-472.
33. Fogarasi A, Janszky J, Tuxhom I. Autonomic symptoms during partial epileptic seizures. *Epilepsia* 2006; 47:584-588.
34. Fosgren L, Beghi E, Oun A i wsp. The epidemiology of epilepsy in Europe –a systematic review. *Eur. J. Neurol.* 2005; 12:245-253.
35. Freeman R. Cardiovascular manifestations of autonomic epilepsy. *Clin. Auton. Res.* 2006; 16:12-17.
36. Garcia C, Rubio G. Efficacy and safety of levetiracetam in the treatment of Panayiotopoulos syndrome. *Epilepsy research* 2009; 85(2-3):318-320.
37. Gastaut H. Clinical and electroencephalographical classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1970; 11:102–13.
38. Gastaut H. *Dictionary of Epilepsy.* World Health Organization. Geneva 1973
39. Gelisse P, Genton P, Raybaud C i wsp. Benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes and hippocampal atrophy. *Epilepsia* 1999; 40:1312-1315.

40. Gelisse P, Corda D, Raybaud C i wsp. Abnormal neuroimaging in patient with benign epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsia* 2003; 44(3):372-378.
41. Germano E, Gagliano A, Magazu A i wsp. Benign childhood epilepsy with occipital paroxysms: neurological findings. *Epilepsy Resaerch* 2005 64: 137-150
42. Gibbs FA, Gibbs EL. Atlas of electroencephalography, Addison-Wesley 1952: 214-290.
43. Gibbs FA, Gibbs EL: Medical electroencephalography. Addison-Wesley1967.
44. Grosso S, Orrico A, Di bartolo R i wsp. SCN1A mutation associated with atypical Panayiotopoulos syndrome. *Neurology* 2007; 69(6):609-611.
45. Guerrini R, Ferrari AR, Battaglia A i wsp. Occipitotemporal seizures with ictus emeticus induced by intermittent photic stimulation. *Neurology* 1994; 44:253-259.
46. Gurda B, Kluczyński A, Pietrzak M i wsp. Diagnostic value of sleep deprivation as the EEG activation method in diagnosis. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2000;34 Suppl 1:67-75.
47. Isnard J, Guenot M, Sindou M i wsp. Clinical manifestations of insular lobe seizures: a stereo-elektroencephalographic study. *Epilepsia* 2004; 45:1079-1090.
48. Józwiak S, Lasoń W, Bijak M i wsp. Research advances in molecular genetics of epilepsies. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2005; 39(6):497-508.
49. Kaczmarek I, Winczewska-Wiktor A, Steinborn B. Neuropsychological assessment in newly diagnosed cryptogenic partial epilepsy in children - a pilot study. *Adv. Med. Sci.* 2007; 52 Suppl 1:158-160.
50. Kahane P, Ryvlin P, Hoffman D i wsp. From hypothalamic hamartoma to cortex: what can be learnt from depth recordings and stimulation? *Epileptic Disord.* 2003; 5:205-217.
51. Kazanawa O, Toyama J, Akasaka N i wsp. A magnetoencephalographic study of patients with Panayiotopoulos syndrome. *Epilepsia* 2005; 46:1106-1113.
52. Kivity S, Ephraim T, Weitz R. Childhood epilepsy with occipital paroxysms: clinical variants in 134 patients. *Epilepsia* 2000; 41(12):1522–1533.

53. Kmiec T, Kamińska A, Józwiak S. Usefulness of cerebral SPECT in the children with migraine. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2005; 39(4 Suppl 1):S36-41.
54. Kokkinos V, Koutroumanidis M, Tsatsou K i wsp: Multifocal spatiotemporal distribution of interictal spikes in Panayiotopoulos syndrome. *Clin. Neurophysiol.* 2010; 121:859-869.
55. Kossoff EH, Los JG, Boatman DF. A pilot study transitioning children into levetiracetam monotherapy to improve language dysfunction associated with benign rolandic epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2007; 11:514-517.
56. Koślacz-Folga A. Elektroencefalografia wieku rozwojowego. Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich, Warszawa 1980:44-93.
57. Koutoumanidis M, Rowlinson S, Sanders S. Recurrent autonomic status epilepticus in Panayiotopoulos syndrome: video/EEG studies. *Epilepsy Behav.* 2005; 7:543-547.
58. Koutroumanidis M. Panayiotopoulos syndrome: an important electroclinical example of benign childhood system epilepsy. *Epilepsia* 2007; 48(6):1044–1053.
59. Koutroumanidis M. Ictal vomiting in association with left temporal lobe seizures in a left hemisphere language-dominant patient. *Epilepsia* 2003; 44:1259
60. Kramer RE, Lüders H, Goldstick LP i wsp. Ictus emeticus: an electroclinical analysis. *Neurology* 1988; 38:1045-1052.
61. Krawczyński M. Norma kliniczna w pediatrii. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2005:22-28.
62. Kumakura A, Ito M, Hata D i wsp. Novel de novo suplice-site mutation of SCN1A in a patient with partial epilepsy with febrile seizures plus. *Brain Dev.* 2009; 31(2):179-182.
63. Lada Ch, Skiadas K, Theodorou V. I wsp. A study of 43 patients with Panayiotopoulos syndrome, a common and benign seizure susceptibility. *Epilepsia* 2003; 44(1):81-88.
64. Leal AJ, Ferreira JC, Dias AI i wsp. Origin of frontal lobe spikes in the early-onset benign occipital lobe epilepsy (Panayiotopoulos syndrome). *Clin. Neurophysiol.* 2008; 119:1985-1991.

65. Leal AJ, Nunes S, Dias AI i wsp. Analysis of the generators of epileptic activity in early onset childhood benign occipital lobe epilepsy. *Clin. Neurophysiol.* 2007; 118:1341-1347.
66. Li BU, Issenman RM, Sarna SK. Consensus statement-2nd International Scientific Symposium on CVS. The faculty of The 2nd International Scientific symposium on Cyclic Vomiting Syndrome. *Dig. Dis. Sci.* 44: 9S-11S
67. Livingston JH, Cross JH, Mclellan A i wsp. A novel inherited mutation in the voltage sensor region of SCN1A associated with Panayiotopoulos syndrome in siblings and generalized epilepsy with febrile seizures plus. *J. Child. Neurol.* 2009; 24(4):503-508.
68. Luders HO, Noachtar S. Epileptic seizures. Pathophysiology and clinical semiology. Churchill Livingstone, New York 2000:631-641.
69. Lundberg S, Eeg-Olofsson O, Raininko R i wsp. Hippocampal asymmetries and white matter abnormalities on MRI in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsia* 1999; 40:1808-1815.
70. Majkowski J. Leksykon elektroencefalografii. Fundacja Epileptologii, Warszawa 2005
71. Majkowski J. Elektroencefalografia kliniczna. Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich, Warszawa 1979:102-108.
72. Marnitovic Z. The new ILAE report on classification and evidence-based commentary on Panayiotopoulos syndrome and autonomic status epilepticus. *Epilepsia* 2007; 48: 1215–1216.
73. Michael M, Tsatsou K, Ferrie CD. Panayiotopoulos syndrome: an important childhood autonomic epilepsy to be differentiated from occipital epilepsy and acute non-epileptic disorders. *Brain & Development* 2010; 32:4-9.
74. Mindea S, Yang B, Shenkar R i wsp. Cerebral cavernous malformations: clinical insights from genetic studies. *Neurosurg. Focus* 2006; 21(1):1-7.
75. Mojs E, Galas-Zgorzalewicz B, Steinborn B. Neuropsychological aspects of cognitive functioning in epileptic children and adolescents treated with lamotrigine. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2000; 34 Suppl 1:153-64.
76. Munari C, Quart PP, Di Leo M i wsp. Surgical strategies for patients with supplementary area epilepsy. The Grenoble experience. *Advances in Neurology* 1996; 70:379-403.

77. Oguni H, Hayashi K, Imai K i wsp. Study on the early-onset variant of benign childhood epilepsy with occipital paroxysms otherwise described as early – onset benign occipital seizures susceptibility syndrome. *Epilepsia* 1999; 40: 1020-1030.
78. Ohtsu M, Oguni H, Hayashi K i wsp. EEG in children with Early-onset Benign Occipital Seizure Susceptibility Syndrome: Panayiotopoulos Syndrome. *Epilepsia* 2003; 44:435-442.
79. Ohtsu M, Oguni H, Imai K i wsp. Early–onset form of benign childhood epilepsy with centro-temporal EEG foci – a different nosological perspective from Panayiotopoulos syndrome. *Neuropediatrics* 2008; 39:14-19.
80. Oppenheimer SM, Gelb A, Girvin JP i wsp. Cardiovascular effects of human insular cortex stimulation. *Neurology* 1992; 42:1727-1732.
81. Panayiotopoulos CP. Benign childhood partial epilepsies: benign childhood seizure susceptibility syndromes. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1993; 56:2-5.
82. Panayiotopoulos CP. Benign nocturnal childhood occipital epilepsy a new syndrome with nocturnal seizures, tonic deviation of the eyes and vomiting. *J. Child. Neurol.* 1989; 4(1):43-49.
83. Panayiotopoulos CP. *Benign Childhood Partial Seizures and Related Epileptic Syndromes.* John Libbey&Company Ltd. London 1999:133-202.
84. Panayiotopoulos CP, Michael M, Sanders S i wsp. Benign childhood focal epilepsies: assessment of established and newly recognized syndromes. *Brain* 2008; 131:2264-2286.
85. Panayiotopoulos CP. Autonomic seizures and autonomic status epilepticus peculiar to childhood: diagnosis and management. *Epilepsy Behav.* 2004; 5:286-295.
86. Panayiotopoulos CP. Benign childhood epilepsy with occipital paroxysms: a 15-year prospective study. *Ann. Neurol.*1989; 26(1):51-56.
87. Panayiotopoulos CP. Extraoccipital benign childhood parietal seizures with ictal vomiting and excellent prognosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1999; 66:82-85.
88. Panayiotopoulos CP. *Panayiotopoulos syndrome: a common and benign childhood epileptic syndrome.* John Libbey&Company, **London 2002:**

89. Panayiotopoulos CP. The birth and evolution of the concept of Panayiotopoulos syndrome. *Epilepsia* 2007; 48(6):1041-1043.
90. Panayiotopoulos CP. *The Epilepsies, seizures, syndromes and management.* Bladon Medical Publishing, Chipipping Norton. Oxfordshire 2005:223-265.
91. Panayiotopoulos CP. Vomiting as an ictal manifestation of epileptic seizures and syndromes. *J. of Neur. Neurosur. and Psychiatry* 1988; 51:1448-1451.
92. Panayiotopoulos CP. Basilar migraine? Seizures, and severe epileptic EEG abnormalities. *Neurology* 1980; 30:1122-1125.
93. Panayiotopoulos CP. Inhibitory effect of central vision on occipital lobe seizures. *Neurology* 1981; 31:1330-1333.
94. Parisi P, Ferri R, Pagani J i wsp. Ictal videopolysomnography and EEG spectral analysis in a child with severe Panayiotopoulos syndrome. *Epileptic Disor.* 2005; 7:333-339.
95. Perkins FF, Breier J, McManis MH i wsp. Benign roladnic epilepsy-perhaps not so benign: use of magnetic source imaging as a predictor of outcome. *J. Child. Neurol.* 2008; 23:389-393.
96. Pfander M, Arnold S, Weil S i wsp. Clinical features and EEG findings differentiating mesial from neocortical lobe epilepsy. *Epileptic Disord.* 2002; 4:189-195.
97. Plouin P, Kaminska A, Moutard ML i wsp. *L'EEG en pediatrie.* John Libbey Eurotext, Montrouge 2005:13-46.
98. Riva D, Vago C, Franceschetti S i wsp. Intellectual and language findings and their relationship to EEG characteristic in benign childhood epilepsy with centotemporal spikes. *Epilepsy Behav.* 2007; 10:278-285.
99. Roger J, Bureau M, Dravet C i wsp. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence.* John Libbey Eurotext Ltd. Montrouge 2005:73-76.
100. Roger J, Bureau M, Dravet C i wsp. *Les Syndromes Epileptiques de l'Enfant et de l'Adolescent,* John Libbey Euronetext Ltd. Montrouge 2005:203-227.
101. Roger J., Bureau M., Dravet C i wsp. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence.* John Libbey& Co Ltd. Eastleigh 2002:203-227.
102. Rowan AJ, Tolunsky E. *Podstawy EEG z mini atlasem pod red. Aleksandra Sobieszka.* Wydawnictwo medyczne Urban i Partner 2004:36-39.
103. Rowland LP. *Neurologia Meritta,* Elsevier Urban&Partner, Wrocław 2008: 67-80.

104. Różycka A, Steinborn B, Trzeciak WH. The 1674+11C>T polymorphism of CHRNA4 is associated with juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure* 2009; 18(8):601-603.
105. Saito N, Kazanawa O, Tohvama J. Brain maturation-related spike localization in Panayiotopoulos syndrome: magnetoencephalographic study. *Pediatr. Neurol.* 2008; 38:104-110.
106. Saito N, Kazanawa O, Tohvama J i wsp. Magnetoencephalographic findings of Panayiotopoulos syndrome with frontal epileptic discharges. *Pediatr. Neurol.* 2007; 36:190-194.
107. Sanders S, Rowlinston S, Manidakis I i wsp. The contribution of the EEG technologists in the diagnosis of Panayiotopoulos syndrome (susceptibility to early- onset benign childhood autonomic seizures). *Seizure* 2004; 13: 565-573.
108. Schauble B, Britton JW, Mullan BP i wsp. Ictal vomiting in association with left temporal lobe seizures in left language-dominant patient. *Epilepsia* 2002; 43:1432-1435.
109. Schindler K., Wieser HG. Ictal vomiting in a left hemisphere language-dominant patient with left-sided temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2006; 8:323-327.
110. Sekimoto M, Kato M, Kaneko Y i wsp. Ictal nausea with vomiting as the major symptom of simple partial seizures: elektroencehalographic and magnetoencephalographic analysis. *Epilepsy Behav.* 2007; 11(4):582-587.
111. Shields WD, Snead OC. Benign epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsia* 2009; 50 Suppl 8:10-15.
112. Shovron SD. The classification of status epilepticus. *Epileptic Disord.* 2005; 7:1-3.
113. Specchio N, Trivisano M, Claps D i wsp. Documentation of autonomic seizures and autonomic status epilepticus with ictal EEG in Panayiotopoulos syndrome. *Epilepsy & Behavior* 2010; 19:383-393.
114. Specchio N, Trivisano M, Di Ciommo V i wsp. Panayiotopoulos syndrome: a clinical, EEG and neuropsychological study of 93 consecutive patient. *Epilepsia* 2010; 51(10): 2098-2107.
115. Stafstrom CE. Severe epilepsy syndromes of early childhood: the link between genetics and pathophysiology with a focus on SCN1A mutations. *J. Child Neurol.* 2009; 24(8 Suppl):15S-23S.

116. Steinborn B. Pharmacokinetic interactions of carbamazepine with some antiepileptic drugs during epilepsy treatment in children and adolescents. *Rocz. Akad. Med. Białymst.* 2005; 50 Suppl 1:9-15.
117. Steinborn B. Wybrane zagadnienia z neurologii dziecięcej: padaczka wieku rozwojowego i mózgowie porażenie dziecięce – możliwości diagnostyczne i lecznicze. *Family Medicine & Primary Care Review* 2008, 10: 107–115.
118. Steinborn B. Łagodne ogniskowe padaczki wieku dziecięcego. *Neurol. Dypl.* 2007; 5:47-48, 50-53.
119. Steinborn B. Symptomatologia, postępowanie i rokowanie w wybranych łagodnych ogniskowych zespołach padaczkowych u dzieci. *Epileptologia* 2007;(15) 4:339-352.
120. Steinborn B. Symptomatologia, rozpoznawanie i leczenie napadów padaczkowych u dzieci. *Klin. Pediat.* 2007; 4:410-415.
121. Stephenson JB. Autonomic seizures in 18q-syndrome. *Brain & Development* 2005; 27:125-126.
122. Sturm K, Knake S Schomburg U i wsp. Autonomic seizures versus syncope in 18 q-deletion syndrome: a case report. *Epilepsia* 2000; 41:1039-1043.
123. Sugita K, Kato Y, Sugita K i wsp. Magnetoencephalographic analysis in children with Panayiotopoulos syndrome. *J. Child Neurol.* 2005; 20(7):616-618.
124. Szczepanik E. Czy należy i czy można klasyfikować zespoły padaczkowe? *Neurol. Dziec.* 2006; 15:7-14.
125. Szczepanik E. Łagodna częściowa padaczka dziecięca z iglicami w okolicy centralno-skroniowej. Przebieg w zależności od wieku ujawnienia się. *Neurol. Dziec.* 1997; 6: 9-19.
126. Szczepanik E. Łagodna częściowa padaczka z iglicami w okolicy centralno-skroniowej. *Medycyna Wieku Rozwojowego* 1997; 1:419-430.
127. Szczepanik E.: Możliwość rozpoznania zespołów padaczkowych oraz ocena częstości ich występowania u dzieci i młodzieży chorych na padaczkę. *Neurol. Dziec.* 2003; 12 supl.
128. Taylor I, Berkovic SF, Kivity S i wsp. Benign occipital epilepsies of childhood: clinical features and genetics. *Brain* 2008; 131:2287-2294.

129. Tedrus GM, Fonseca LC, Castilho DP i wsp. Benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: an ictal EEG. *Clin EEG Neurosci.* 2009; 40(3):200-203.
130. Verity CM, Butler NR, Golding J. Febrile convulsions in a national cohort followed up from birth. Medical history and intellectual ability at 5 years of age. *Br. Med. J.* 1985; 290:1311-1315.
131. Viani F, Romeo A, Viri M i wsp. Seizure and EEG patterns in Angelman's syndrome. *J. Child. Neurol.* 1995; 10:467-471.
132. Vion-Dury J, Blanquet F. *Pratique de l'EEG.* Elsevier Masson SAS. Issy-les-Moulineaux 2008: 77-81.
133. Winczewska-Wiktor A, Steinborn B, Młodzikowska-Albrecht J i wsp. Analiza obrazu klinicznego pacjentów w wieku rozwojowym z rozpoznanymi torbielami wewnątrzczaszkowymi. *Neurol. Dziec.* 2006; 29: 35-45.
134. Winczewska-Wiktor A, Żarowski M, Steinborn B i wsp. Torbiele wewnątrzczaszkowe u dzieci i młodzieży z padaczką. *Neurol. Dziec.* 2005; 13 supl:46.
135. Yalcin DA, Toydemir HE, Celebi LG i wsp. Panayiotopoulos syndrome with coincidental brain lesions. *Epileptic Disord.* 2009;11(3):270-276.
136. Yoshinaga H, Koutoumanidis M, Kobayashi K i wsp. EEG dipole characteristics in Panayiotopoulos syndrome. *Epilepsia* 2006; 47:781-787.

