



UNIwersytet Medyczny
IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU

Lek. med. Anna Winczewska-Wiktor

Wpływ terapii lekami przeciwpadaczkowymi
na stężenia homocysteiny w populacji dzieci
i młodzieży leczonych z powodu padaczki

Praca na stopień doktora nauk medycznych

Katedra i Klinika Neurologii Wieku Rozwojowego Uniwersytetu
Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Kierownik Kliniki: dr hab. Barbara Steinborn, prof. UM

Promotor: dr hab. Barbara Steinborn, prof. UM

Poznań 2012

Dziękuję

Pani Profesor Barbarze Steinborn za pomoc i cenne uwagi merytoryczne

Michałowi, Adamowi i Nataszy za cierpliwość

Rodzicom za wsparcie

Spis treści

Spis treści	2
Spis skrótów	4
Spis wykresów	7
Spis tabel	9
1. Wprowadzenie	12
2. Wstęp	14
2.1. Homocysteina (Hcy)	14
2. 1. 1. Metabolizm Hcy	14
2. 1. 2. Homocysteina - zakresy norm	15
2. 1. 3. Czynniki wpływające na stężenie Hcy	15
2. 2. Hiperhomocysteinemia (hHcy)	19
2. 2. 1. Definicja i podział hiperhomocysteinemii	19
2. 2. 2. Homocystynuria	20
2. 2. 3. Neurotoksyczne działanie homocysteiny	21
2. 3. Wpływ stosowania leków przeciwpadaczkowych na stężenie Hcy	23
3. Cel pracy	26
4. Materiał i metoda	27
4. 1. Kryteria włączenia do badania	27
4. 2. Kryteria wyłączenia z badania	28
4. 3. Protokół badania	29
4. 4. Ocena statystyczna	30
4.5. Zgoda Komisji Bioetycznej	31
5. Wyniki	32
5. 1. Średnie stężenia Hcy	32
5. 1. 1. Średnie stężenia Hcy w zależności od wieku pacjentów	32
5. 1. 2. Średnie stężenia Hcy w zależności od rozpoznania padaczki	35
5. 1. 3. Średnie stężenia Hcy w zależności od płci	37
5. 2. Hiperhomocysteinemia	38
5. 2. 1. Występowanie hHcy w zależności od płci	39
5. 2. 2. Występowanie hHcy w zależności od rozpoznania padaczki	40
5. 2. 3. Występowanie hHcy w zależności od wieku	41
5. 2. 4. Występowanie hHcy w zależności od stwierdzanych rozpoznań	42
5. 2. 5. Występowanie hHcy w zależności od rodzaju obserwowanych napadów i zespołów padaczkowych	43
5. 2. 6. Występowanie hHcy w zależności od BMI pacjentów	45
5. 2. 7. Wpływ występowania hHcy na wartość ciśnienia tętniczego krwi	46
5. 3. Korelacje stężeń Hcy z podstawowymi parametrami	49
5. 4. Zależność pomiędzy występowaniem hHcy, a stosowaniem LPP	51
5. 4. 1. Związek pomiędzy występowaniem hHcy, a stosowaniem LPP	51
5. 4. 2. Występowanie hHcy w zależności od rodzaju stosowanego LPP	53
5. 4. 3. Występowanie hHcy w zależności od stosowania monoterapii lub politerapii	58
5. 4. 4. Występowanie hHcy w zależności od czasu trwania terapii	59
5. 5. Ocena podstawowych parametrów biochemicznych, morfologii krwi, czynników zapalnych, TSH w zależności od występowania hHcy	61

5. 6. Związek pomiędzy występowaniem hHcy, a zmianami w zapisie EEG	69
5. 7. Związek pomiędzy występowaniem hHcy, a zmianami w MR głowy	73
5. 8. Związek hHcy ze sprawnością intelektualną, występowaniem trudności szkolnych i opóźnieniem rozwoju psychoruchowego	78
6. Dyskusja	86
7. Podsumowanie	102
8. Wnioski	104
9. Streszczenie	105
10. Piśmiennictwo	109

SPIS SKRÓTÓW

5-MTHF	5-metylo-tetrahydrofolian
A β	Amyloid β
ALT	Aminotransferaza alaninowa
AST	Aminotransferaza aspargininowa
ATM	Adenozylotransferaza metioniny
ATP	adenozynotryfosforan
BIL	bilirubina
BMI	Wskaźnik masy ciała
BPhHcyR	Ciśnienie rozkurczowe pacjentów bez padaczki z hHcy
BPhHcyS	Ciśnienie skurczowe pacjentów bez padaczki z hHcy
BPnHcyR	Ciśnienie rozkurczowe pacjentów bez padaczki z prawidłowym stężeniem Hcy
BPnHcyS	Ciśnienie skurczowe pacjentów bez padaczki z prawidłowym stężeniem Hcy
CBS	Syntaza β cystationiny
CBZ	Karbamazepina
CHOL	Cholesterol całkowity
COMT	Katecholo-o-metylotransferaza
CRP	Białko C reaktywne
cytP450	Cytochrom P450
DNA	Kwas deoksyrybonukleinowy
E	Erytrocyty
EEG	Badanie elektroencefalograficzne
F43	Zespół stresu pourazowego
F44	Zaburzenia konwersyjne
F51	Fobia społeczna
F70	Upośledzenie umysłowe w stopniu lekkim
F71	Upośledzenie umysłowe w stopniu umiarkowanym
F72	Upośledzenie umysłowe w stopniu znacznym
F81	Trudności szkolne
F84	Całościowe zaburzenia rozwoju
F90	Zespół nadpobudliwości psychoruchowej
F93	Zaburzenia emocjonalne
F95	Tiki
F98	Zaburzenia zachowania
G24	Dystonia
G43	Migrenowe bóle głowy
G44	Napięciowe bóle głowy
G72	Porażenie okresowe
G80	Mózgowe porażenie dziecięce
GLU	Glukoza
H82	Zawroty głowy
HCT	Hematokryt

Hcy	Homocysteina
HDL	Lipoproteiny o wysokiej gęstości
HERP	Białka retikulumendoplazmatycznego indukowane homocysteiną, <i>ang. homocysteine-induced endoplasmic reticulum protein</i>
HGB	Hemoglobina
hHcy	Hiperhomocysteinemia
HPLC	Wysokosprawna chromatografia cieczowa, <i>ang. high performance liquid chromatography</i>
I63	Udar mózgu
ICD-10	Międzynarodowa klasyfikacja chorób rewizja 10
K	Potas
KRE	Kreatynina
L	Leukocyty
LDL	Lipoproteiny o niskiej gęstości
L-DOPA	L-dihydroksyfenyloalanina
LEV	Lewetyracetam
LPP	Leki przeciwpadaczkowe
M54	Rwa kulszowa
MBH	Metylotransferaza betaina: homocysteina
MCH	Średni ciężar hemoglobiny w erytrocycie
MCV	Średnia objętość erytrocytu
mGluRs	Receptor metabotropowy glutaminergiczny
MOC	Mocznik
MR	Rezonans magnetyczny
MTHFR	Reduktaza metyloenotetrahydrofolianu
MTHFR677C→T	Polimorfizma MTHFR
Na	Sód
NFkappB	Czynnik transkrypcji NF-kB
nHcy	Prawidłowe stężenie homocysteiny
NMDA	N-metylo-D-asparginian
OB	Odczyn Biernackiego
OXC	Oksakarbazepina
p	wartość
PB	Fenobarbital
PLT	Płytki krwi
PPhHcyR	Ciśnienie rozkurczowe pacjentów z padaczką z hHcy
PPhHcyS	Ciśnienie skurczowe pacjentów z padaczką z hHcy
PPnHcyR	Ciśnienie rozkurczowe pacjentów z padaczką z prawidłowym stężeniem Hcy
PPnHcyS	Ciśnienie skurczowe pacjentów z padaczką z prawidłowym stężeniem Hcy
PTH	Fenytoina
R	Ciśnienie rozkurczowe
R42	omdlenie
R56	Drgawki gorączkowe
R62	Opóźnienie rozwoju psychoruchowego
S	Ciśnienie skurczowe
SAH	S- adenozylohomocysteina

SAM	S-adenozylometionina
SM	Syntaza metioniny
TG	Trójglicerydy
THF	Tetrahydrofolian
TPM	Topiramát
TSH	Hormon tyreotropowy
VPA	Kwas walproinowy

Lp.	SPIS WYKRESÓW
1	Wykres 1. Wartości homocysteiny w całej grupie n=249
2	Wykres 2. Struktura wieku grupy badanej, oś y - 100% w grupie z padaczką wynosi 140 pacjentów, w grupie bez padaczki 109
3	Wykres 3. Występowanie padaczki w grupie badanej
4	Wykres 4. Wartości stężeń Hcy uzyskane od pacjentów z padaczką (n=140)
5	Wykres 5. Wartości stężeń Hcy w grupie pacjentów bez padaczki(n=109)
6	Wykres 6. Występowanie hHcy w grupie badanej
7	Wykres 7. Występowanie hHcy w grupie pacjentów z padaczką i pacjentów bez padaczki. W grupie pacjentów z padaczką 100% = 140 osób, a w grupie bez padaczki 109 osób
8	Wykres 8. Występowanie hHcy w grupie z padaczką w zależności od płci, wartości podano w %. W grupie pacjentów z prawidłowym stężeniem Hcy 100 % = 94 pacjentów, w grupie z hHcy 100% = 46 osób
9	Wykres 9. Występowanie hHcy w grupie bez padaczki w zależności od płci . W grupie z prawidłowym stężeniem Hcy 100% = 72, w grupie z hHcy 100% = 37
10	Wykres 10. Występowania hHcy w zależności od rodzaju występujących napadów lub zespołu padaczkowego. W grupie napadów pierwotnie uogólnionych 100% = 50 osób, w grupie napadów odogniskowych wtórnie uogólnionych 100% = 94, w napadach odogniskowych prostych 100% = 90, w młodzieńczej padaczce z napadami nieświadomości 100% = 12, w zespole Lennox- Gastauta 100% = 10, a w zespole Westa 100% = 4
11	Wykres 11. Średnie wartości ciśnień tętniczych krwi w grupach: PPnHcyS - pacjenci z padaczką z prawidłowym stężeniem hHcy średnia wartość ciśnienia skurczowego; PPnHcyR - pacjenci z padaczką z prawidłowym stężeniem Hcy średnia wartość ciśnienia rozkurczowego; PPhHcyS - pacjenci z padaczką z hHcy średnia wartość ciśnienia skurczowego; PPhHcyR - pacjenci z padaczką z hHcy średnia wartość ciśnienia rozkurczowego; BPnHcyS - pacjenci bez padaczki z prawidłowym stężeniem Hcy średnia wartość ciśnienia skurczowego; BPnHcyR - pacjenci bez padaczki z prawidłowym stężeniem Hcy średnia wartość ciśnienia rozkurczowego; BPhHcyS - pacjenci bez padaczki z hHcy średnia wartość ciśnienia skurczowego; BPhHcyR - pacjenci bez padaczki z hHcy średnia wartość średniego ciśnienia rozkurczowego. Oś y wartości ciśnienia, oś x - grupy pacjentów
12	Wykres 12. Korelacje stężeń Hcy [$\mu\text{mol/l}$] z wiekiem pacjentów i [lata] i masą ciała [kg]
13	Wykres 13. Korelacje stężeń Hcy [$\mu\text{mol/l}$] z wartościami ciśnień skurczowych i rozkurczowych [mmHg]
14	Wykres 14 Występowanie hiperhomocysteinemii (hHcy) i prawidłowego stężenia homocysteiny (nHcy) w populacji dzieci z padaczką w zależności od stosowania LPP. W grupie pacjentów pobierających LPP nazwanych na osi x "Leki" 100% = 122 pacjentów, w grupie niestosującej LPP "bez leków" 100% = 18 osób
15	Wykres 15. Występowanie hiperhomocysteinemii (hHcy) i prawidłowego stężenia Hcy (nHcy) w grupie dzieci bez padaczki. Dla grupy stosującej LPP "Leki" 100%=28, dla grupy nieleczonej LPP "bez leków" 100% = 81
16	Wykres 16. Występowanie hHcy w grupie dzieci leczonych i nieleczonych lekami przeciwpadaczkowymi w całej grupie bez względu na rozpoznanie padaczki. Hiperhomocysteinemia występuje u 32% pacjentów nieleczonych i u 34% pacjentów leczonych lekami przeciwpadaczkowymi. Dla grupy nieleczonej LPP 100% = 150 pacjentów, w grupie leczonej LPP 100% = 99 pacjentów
17	Wykres 17. Średni czas trwania terapii LPP w grupie pacjentów z prawidłowym stężeniem Hcy (nHcy) i podwyższonym (hHcy)
18	Wykres 18. Morfologia krwi obwodowej w grupie z padaczką z prawidłowym stężeniem Hcy (nHcy) i hiperhomocysteinemią (hHcy). L - leukocyty [$\times 10^3/\mu\text{l}$]; E- erytrocyty [$\times 10^6/\mu\text{l}$]; HGB - hemoglobina [g/dl]; HCT - hematokryt [%], MCV - średnia objętość krwinki czerwonej [fL]; MCH - średni ciężar hemoglobiny w krwince [pg], PLT - płytki krwi [$\times 10^3/\mu\text{l}$]

-
- 19** Wykres 19. Parametry funkcji nerek, wątroby, tarczycy, gospodarki lipidowej, czynniki zapalne, elektrolity w grupie pacjentów z padaczką z prawidłowym stężeniem Hcy (nHcy) i hiperhomocysteinemią (hHcy). ALT - aminotransferaza alaninowa [U/l]; AST - aminotransferaza asparaginowa [U/l]; BIL - bilirubina [mg/dl]; OB. - odczyn Biernackiego [mm/godz.]; CRP - białko C reaktywne [norma < 5,00]; GLU - glukoza [mg/dl]; KRE - kreatynina [mg/dl]; MOC - mocznik [mg/dl]; Na - sód [mmol/l]; K - potas [mmol/l]; CHOL - cholesterol [mg/dl]; HDL - lipoproteiny o wysokiej gęstości [mg/dl]; LDL - lipoproteiny o niskiej gęstości [mg/dl]; TG - trójglicerydy [mg/dl]; TSH - hormon tyreotropowy [μ U/ml]
- 20** Wykres 20. Morfologia krwi obwodowej w grupie bez padaczki z prawidłowym stężeniem Hcy (nHcy) i hiperhomocysteinemią (hHcy). L - leukocyty [$\times 10^3/\mu$ l]; E- erytrocyty [$\times 10^6/\mu$ l]; HGB - hemoglobina [g/dl]; HCT - hematokryt [%], MCV - średnia objętość krwinki czerwonej [fL]; MCH - średni ciężar hemoglobiny w krwince [pg], PLT - płytki krwi [$\times 10^3/\mu$ l]
- 21** Wykres 21. Parametry funkcji nerek, wątroby, tarczycy, gospodarki lipidowej, czynniki zapalne, elektrolity w grupie pacjentów bez padaczki z prawidłowym stężeniem Hcy (nHcy) i hiperhomocysteinemią (hHcy). ALT - aminotransferaza alaninowa [U/l]; AST - aminotransferaza asparaginowa [U/l]; BIL - bilirubina [mg/dl]; OB. - odczyn Biernackiego [mm/godz.]; CRP - białko C reaktywne [norma < 5,00]; GLU - glukoza [mg/dl]; KRE - kreatynina [mg/dl]; MOC - mocznik [mg/dl]; Na - sód [mmol/l]; K - potas [mmol/l]; CHOL - cholesterol [mg/dl]; HDL - lipoproteiny o wysokiej gęstości [mg/dl]; LDL - lipoproteiny o niskiej gęstości [mg/dl]; TG - trójglicerydy [mg/dl]; TSH - hormon tyreotropowy [μ U/ml]
- 22** Wykres 22. Występowanie zmian ogniskowych w badaniu EEG w grupie pacjentów z padaczką (po lewej) i bez padaczki (po prawej) w zależności od stężenia Hcy: hHcy - hiperhomocysteinemia, nHcy – prawidłowe stężenie Hcy. W grupie z padaczką dla podgrupy oznaczonej jako "hHcy" 100% = 46, dla podgrupy "nHcy" 100% = 94. W grupie bez padaczki dla "hHcy" 100% = 37; w podgrupie "nHcy" 100% = 72
- 23** Wykres 23. Występowanie zmian uogólnionych w badaniu EEG w grupie pacjentów z padaczką (po lewej) i bez padaczki (po prawej) w zależności od stężenia Hcy: hHcy - hiperhomocysteinemia, nHcy – prawidłowe stężenie Hcy. W grupie z padaczką dla podgrupy z hHcy "hHcy" 100% wynosi 46 osób, w podgrupie "nHcy" 100% = 94. Dla dzieci bez padaczki w grupie "hHcy" 100% = 37, w "nHcy" = 72
- 24** Wykres 24. Występowanie normy intelektualnej w zależności od stosowania leków przeciwpadaczkowych (LPP) w całej grupie. W grupie z normą intelektualną 100% wynosi 187, w grupie z deficytami intelektualnymi 100% wynosi 65
- 25** Wykres 25. Występowanie normy intelektualnej w zależności od występowania hiperhomocysteinemii (hHcy) i prawidłowego stężenia Hcy (nHcy). W grupie z prawidłowym stężeniem Hcy "hHcy" 100% = 166 pacjentów, w grupie z hHcy "hHcy" 100% = 83 pacjentów
- 26** Wykres 26. Występowanie opóźnienia rozwoju psychoruchowego w grupie pacjentów z hiperhomocysteinemią (hHcy) i prawidłowym stężeniem homocysteiny (nHcy). W grupie z prawidłowym stężeniem średnim Hcy "nHcy" 100% = 166 osób, w grupie z podwyższonym stężeniem Hcy "hHcy" 100% = 83 osób
- 27** Wykres 27. Występowanie opóźnienie rozwoju psychoruchowego w zależności od terapii LPP (LPP- leki przeciwpadaczkowe, nLPP - bez leków przeciwpadaczkowych).
-

SPIS RYCIN

- 1** Rysunek 1. Schemat metabolizmu homocysteiny
-

Lp.	SPIS TABEL
1	Tabela 1. Prawidłowe stężenia Hcy w surowicy krwi obwodowej dzieci i dorosłych
2	Tabela 2. Czynniki wpływające na stężenie Hcy w surowicy krwi (nie zawiera leków). ↑ Hcy w przedziale 15- 30 μmol/l; ↑↑ - Hcy pomiędzy 31-100 μmol/l; ↑↑↑ - Hcy >100 μmol/l; (↑) - wzrost w zakresie norm, ↓ - obniżenie stężenia Hcy. MTHFR - reduktaza metylo tetrahydrofoliany, CBS - syntaza β cystationiny
3	Tabela 3. Wpływ wybranych leków na stężenie Hcy (leki przeciwpadaczkowe zostały ujęte w osobnej tabeli 7). COMT - katecholo-O-metylotransferaza, L-DOPA - L-3,4-dihydroksyfenyloalanina
4	Tabela 4. Postacie hHcy
5	Tabela 5. Genetycznie uwarunkowane hiperhomocysteinemie
6	Tabela 6. Podstawowe mechanizmy neurotoksyczności homocysteiny
7	Tabela 7. Wyniki badań w populacji dzieci i dorosłych wpływu LPP na stężenie Hcy CBZ - karbamazepina, OXC - okskarbazepina, VPA - kwas walproinowy, PHT - fenytoina, PB - fenobarbital, LTG - lamotrygina
8	Tabela 8. Średnie stężenie Hcy w grupie dzieci w wieku 0-4,9 lat
9	Tabela 9. Średnie stężenie Hcy w grupie wiekowej 5-9,9 lat
10	Tabela 10. Średnie stężenie Hcy w grupie wiekowej 10-14,9 lat
11	Tabela 11. Średnie stężenie Hcy w grupie wiekowej >15 roku życia
12	Tabela 12. Średnie stężenie Hcy w całej grupie badanej
13	Tabela 13. Średnie stężenie Hcy w grupie dzieci z padaczką w zależności od płci
14	Tabela 14. Średnie stężenie Hcy w grupie bez padaczki w zależności od płci dziecka
15	Tabela 15. Występowanie hHcy w zależności od płci w całej grupie
16	Tabela 16. Średni wiek pacjentów w grupie badanej
17	Tabela 17. Występowanie hHcy u chorych w rozpoznaniach innych niż padaczka. G24 - dystonia, G80 - mózgowo porażenie dziecięce, G43 - migrenowe bóle głowy, G44 - napięciowe bóle głowy, G72 - porażenie okresowe, F90 - zespół nadpobudliwości ruchowej z deficytami uwagi, F95 - tiki, F44 - zaburzenia konwersyjne, F84 - całościowe zaburzenia rozwoju, F93 - zaburzenia emocjonalne, F98 - zaburzenia zachowania, F51 - fobia społeczna, F43 - zespół stresu pourazowego, R56 - drgawki niesklasyfikowane (drgawki gorączkowe), R42 - omdlenie, I63 - zawał mózgu, M54 - rwa kulszowa, H82 - zawroty głowy (wg Międzynarodowej klasyfikacji ICD-10)
18	Tabela 18. Występowanie hHcy w zależności od rodzaju obserwowanego napadu lub zespołu padaczkowego
19	Tabela 19. Wartości BMI w grupie badanej w zależności od występowania hHc
20	Tabela 20. Wartości BMI w zależności od stosowania lub nie farmakoterapii LPP
21	Tabela 21. Wartości ciśnienie skurczowego i rozkurczowego w grupie badanej
22	Tabela 22. Korelacja porządku rang Spearmana Hcy ze wzrostem, BMI, masą ciała, ciśnieniem skurczowym i rozkurczowym, wiekiem w grupie pacjentów z padaczką i bez padaczki
23	Tabela 23. Wpływ stosowania leków przeciwpadaczkowych na występowanie hHcy w grupie dzieci z padaczką, p=0,1781, test dokładny Fishera dwustronny
24	Tabela 24. Wpływ stosowania leków przeciwpadaczkowych na występowanie hHcy w grupie dzieci bez padaczki, p=0,6419 test Chi ² z poprawką Yatesa
25	Tabela 25. Występowanie hHcy w zależności od rodzaju stosowanego leczenia LPP, cała grupa
26	Tabela 26. Występowanie hHcy w grupie pacjentów stosujących leki

-
- przeciwpadaczkowe w grupie z padaczką w zależności od rodzaju LPP
- 27 Tabela 27. Wpływ poszczególnych leków przeciwpadaczkowych na stężenie homocysteiny w grupie dzieci bez padaczki
 - 28 Tabela 28. Występowanie Hcy w zależności od mono- i politerapii w grupie dzieci z rozpoznaną padaczką ($p=0,4399$, test χ^2 z poprawką Yatesa)
 - 29 Tabela 29. Wpływ leczenia w mono- i politerapii w grupie pacjentów bez padaczki leczonych lekami przeciwpadaczkowymi
 - 30 Tabela 30. Wpływ czasu trwania terapii na stężenie Hcy w grupie z i bez padaczki
 - 31 Tabela 31. Parametry funkcji nerek, wątroby, morfologia, gospodarka lipidowa, TSH, parametry zapalne w grupie pacjentów z padaczką z i bez hHcy
 - 32 Tabela 32. Parametry funkcji nerek, wątroby, morfologia, gospodarka lipidowa, TSH, parametry zapalne w grupie pacjentów bez padaczki z i bez hHcy
 - 33 Tabela 33. Występowanie nieprawidłowego zapisu EEG w grupie pacjentów z padaczką w zależności od stężenia Hcy, $p=0,5123$, test χ^2 z poprawką Yatesa
 - 34 Tabela 34. Występowanie nieprawidłowego zapisu EEG w grupie dzieci bez padaczki w zależności od stężenia Hcy, $p=0,2117$, test χ^2 z poprawką Yatesa
 - 35 Tabela 35. Występowanie zmian zlokalizowanych w EEG w grupie dzieci z padaczką w zależności od występowania hHcy, $p=0,9786$, test χ^2 z poprawką Yatesa
 - 36 Tabela 36. Występowanie zlokalizowanych zmian w EEG w grupie pacjentów bez padaczki w zależności od występowania hHcy, $p=0,7477$, test dokładny Fishera dwustronny
 - 37 Tabela 37. Występowanie uogólnionych grafoelementów w grupie pacjentów z padaczką w zależności od występowania hHcy, $p=0,0305$, test χ^2 z poprawką Yatesa
 - 38 Tabela 38. Występowanie uogólnionych grafoelementów w zapisie EEG u pacjentów bez padaczki w zależności od występowania hHcy, $p=0,7686$, test dokładny Fishera dwustronny
 - 39 Tabela 39. Występowanie nieprawidłowego obrazu magnetycznego mózgowia w zależności od stosowania leków przeciwpadaczkowych, $p=0,046$, test χ^2 z poprawką Yatesa
 - 40 Tabela 40. Prawidłowy obraz rezonansu magnetycznego mózgowia w grupie pacjentów z padaczką w zależności od stężenia Hcy, $p=0,5028$, test χ^2 z poprawką Yatesa
 - 41 Tabela 41. Prawidłowy obraz rezonansu magnetycznego mózgowia w grupie pacjentów bez padaczki w zależności od stężenia Hcy, $p=0,04534$, test χ^2 z poprawką Yatesa
 - 42 Tabela 42. Występowanie wodogłowia w grupie pacjentów z padaczką w zależności od stężenia Hcy, $p=0,2795$, test χ^2 z poprawką Yatesa
 - 43 Tabela 43. Występowanie wodogłowia w grupie pacjentów bez padaczki w zależności od stężenia Hcy, $p=0,2611$, test dokładny Fishera dwustronny
 - 44 Tabela 44. Występowanie leukomalacji okołokomorowej w grupie pacjentów z padaczką w zależności od stężenia Hcy, $p=0,0603$, test dokładny Fishera dwustronny
 - 45 Tabela 45. Występowanie leukomalacji okołokomorowej w grupie pacjentów bez padaczki w zależności od stężenia Hcy, $p=1,000$, test dokładny Fishera dwustronny
 - 46 Tabela 46. Występowanie hiperintensywnych ognisk okołokomorowych w grupie pacjentów z padaczką w zależności od stężenia Hcy, $p=0,3296$, test χ^2 z poprawką Yatesa
 - 47 Tabela 47. Występowanie hiperintensywnych ognisk okołokomorowo w grupie pacjentów bez padaczki w zależności od stężenia Hcy, $p=1,000$, test dokładny Fishera dwustronny
-

-
- 48** Tabela 48 Występowanie poszerzonych przestrzeni podpajęczynówkowych w grupie dzieci z padaczką w zależności od stężenia Hcy, $p=0,7663$, test Chi^2 z poprawką Yatesa
- 49** Tabela 49. Występowanie poszerzonych przestrzeni podpajęczynówkowych w grupie dzieci bez padaczki w zależności od stężenia Hcy, $p=0,2159$, test dokładny Fisher dwustronny
- 50** Tabela 50. Norma intelektualna i deficyty intelektualne w grupie badanej w zależności od stosowania leków przeciwpadaczkowych
- 51** Tabela 51. Występowanie normy intelektualnej w grupie pacjentów z padaczką w zależności od stężenia Hcy, $p=0,7106$, test Chi^2 z poprawką Yatesa
- 52** Tabela 52. Występowanie normy intelektualnej w grupie dzieci bez padaczki w zależności od stężenia Hcy, $p=0,6184$, test Chi^2 z poprawką Yatesa
- 53** Tabela 53. Częstość występowania upośledzenia umysłowego w stopniu lekkim w grupie dzieci z padaczką z i bez hHcy (brak związku $p=0,7508$, test dokładny Fishera dwustronny)
- 54** Tabela 54. Częstość występowania upośledzenia umysłowego w stopniu lekkim w grupie dzieci bez padaczki z i bez hHcy (brak związku $p=0,4895$ test dokładny Fishera dwustronny)
- 55** Tabela 55. Częstość występowania upośledzenia umysłowego w stopniu umiarkowanym w grupie dzieci z padaczką z i bez hHcy (brak związku $p=0,3309$, test dokładny Fishera dwustronny)
- 56** Tabela 56. Częstość występowania upośledzenia umysłowego w stopniu umiarkowanym w grupie dzieci bez padaczki z i bez hHcy (brak związku $p=0,1132$, test dokładny Fishera dwustronny)
- 57** Tabela 57. Częstość występowania upośledzenia umysłowego w stopniu znacznym w grupie dzieci z padaczką z i bez hHcy (brak związku $p=1,000$, test dokładny Fishera dwustronny)
- 58** Tabela 58. Częstość występowania upośledzenia umysłowego w stopniu znacznym w grupie dzieci bez padaczki z i bez hHcy (brak związku $p=1,000$, test dokładny Fishera dwustronny)
- 59** Tabela 59. Częstość występowania trudności szkolnych w grupie dzieci z padaczką z i bez hHcy (brak związku $p=1,000$, test dokładny Fishera dwustronny)
- 60** Tabela 60. Częstość występowania trudności szkolnych w grupie dzieci bez padaczki z i bez hHcy (brak związku $p=1,000$, test dokładny Fishera dwustronny)
- 61** Tabela 61. Częstość występowanie opóźnienia rozwoju psychoruchowego w grupie dzieci leczonych LPP i bez leków
- 62** Tabela 62. Częstość występowania opóźnienia rozwoju psychoruchowego w grupie dzieci z padaczką w zależności od występowania hHcy, $p=1,000$ test dokładny Fishera dwustronny
- 63** Tabela 63. Częstość występowania opóźnienia rozwoju psychoruchowego w grupie dzieci bez padaczki w zależności od występowania hHcy, $p=0,7138$ test dokładny Fishera dwustronny
- 64** Tabela 64. Porównanie wartości średnich stężeń Hcy w grupach pacjentów z padaczką przed włączeniem leczenia w badaniach opublikowanych przez innych autorów do średniego stężenia Hcy uzyskanego w grupie badanej pacjentów przed włączeniem leczenia.
-

1. Wprowadzenie

Padaczka jest chorobą przewlekłą, cechującą się występowaniem nawracających epizodów napadowych o charakterze stereotypowym. Padaczka jest jedną z najczęstszych chorób układu nerwowego. Częstość występowania padaczki szacuje się na 20 do 72 przypadków na 100 000 osób w populacji ogólnej(1, 2). U większości pacjentów choroba rozpoczyna się w dzieciństwie. W grupie dzieci i młodzieży częstość występowania padaczki szacowana jest na 2-6%(3, 4). Wydawać by się mogło, że najważniejszym celem leczenia padaczki jest opanowanie występujących napadów. Efekt stosowanego leczenia określa się przecież stopniem redukcji liczby napadów, pacjent prowadzi kalendarzyk napadów, a pytanie o nie jest jednym z pierwszych zadawanych przez neurologa prowadzącego. Zwykle dobra kontrola napadów łączy się z lepszym funkcjonowaniem pacjenta. Zwykle nie znaczy zawsze.

Zainteresowanie tematem wpływu leków przeciwpadaczkowych na stężenie homocysteiny wyniknęło z rzeczywistego problemu, który zrodził się podczas pracy z pacjentami chorującymi na padaczkę. Podczas planowej wizyty pacjenta z łagodną postacią padaczki, z bardzo dobrze kontrolowanymi napadami, bez występujących działań niepożądanych stosowanego leczenia w kontrolnym badaniu rezonansu magnetycznego (MR) głowy stwierdzono występowanie licznych rozsianych ognisk niedokrwiennych, nieobserwowanych podczas pierwszego badania. W badaniu neurologicznym i badaniu psychologicznym tego pacjenta nie stwierdzono żadnych odchyłeń od stanu prawidłowego. W uzyskanych badaniach dodatkowych krwi i moczu z odchyłeń stwierdzono hiperhomocysteinemię. Jedynym czynnikiem, który mógłby modyfikować stężenie homocysteiny u tego pacjenta było stosowane leczenie przeciwpadaczkowe. Po wprowadzeniu suplementacji kwasem foliowym i witaminami z grupy B (B₆ i B₁₂) stężenie homocysteiny uległo normalizacji.

Przypadek tego pacjenta obrazuje kilka istotnych aspektów leczenia dzieci lekami przeciwpadaczkowymi.

Po pierwsze, mózg dziecka jest niezwykle plastyczny i może adaptować się do zmian w swojej strukturze i czynności, mimo postępującego uszkodzenia. Z czasem jednak możliwości te ulegną zmniejszeniu, wówczas należy oczekiwać kumulowania

się negatywnego efektu stosowanego leczenia istotnie wpływającego na gorsze funkcjonowanie pacjenta.

Po drugie, niewykluczone, że stosując u dzieci leczenia lekami wpływającymi na stężenie homocysteiny, przyczynić się można do rozwoju miażdżycy, otępienia, niewydolności naczyń mózgowych, mięśnia sercowego, zaburzeń psychiatrycznych, mogących wystąpić w przyszłości u dorosłych już pacjentów.

Po trzecie, hiperhomocysteinemia łagodna jest łatwa do leczenia poprzez stosowanie suplementacji witaminami z grupy B₆ i B₁₂ oraz kwasem foliowym. Być może należałoby w momencie rozpoczęcia terapii lekami przeciwpadaczkowymi stosować u dzieci suplementację witaminami i kwasem foliowym, aby w ten sposób zapobiec nadmiernemu wzrostowi stężenia homocysteiny.

Równocześnie wskazania do stosowania jakichkolwiek dodatkowych leków u dziecka z padaczką leczonego w ciągu wielu lat lekami przeciwpadaczkowymi, ze względu na młody organizm i obciążenia wątroby, nerek czy układu krwiotwórczego, powinny być poparte dowodami.

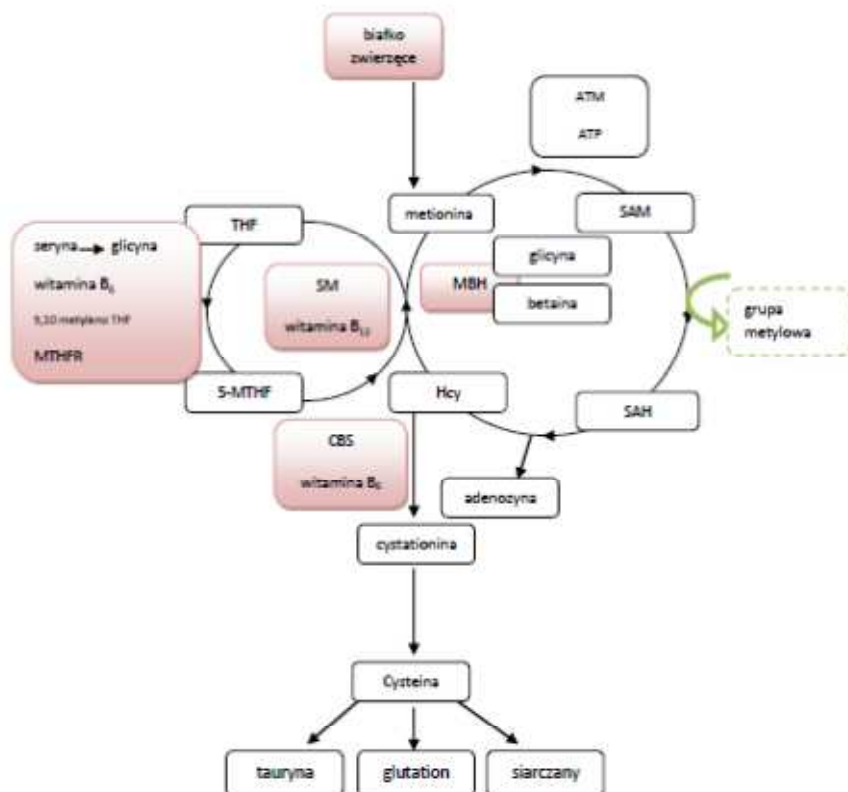
Ideą tej pracy było: znalezienie odpowiedzi na pytanie- czy i jakie leki przeciwpadaczkowe łączą się z ryzykiem wystąpienia hiperhomocysteinemii, określenie ewentualnych wskazań do leczenia tego stanu, próba oceny skali problemu w populacji dzieci z rejonu Wielkopolski chorujących i leczonych z powodu padaczki. W pracy dokonano próby znalezienia objawów, które mogłyby świadczyć o wpływie hiperhomocysteinemii na budowę (obraz MR mózgowia) lub funkcje (badanie elektroencefalograficzne tj. EEG i badanie funkcji poznawczych) ośrodkowego układu nerwowego.

2. Wstęp

2.1. Homocysteina

2.1.1. Metabolizm homocysteiny

Homocysteina (Hcy) jest aminokwasem siarkowym powstającym z metioniny, pochodzącej z białek zwierzęcych, jedyne źródło homocysteiny dla człowieka. W organizmie człowieka Hcy ulega dwom rodzajom przemian: remetylacji i transsulfuracji. Remetylacja jest procesem, w którym Hcy otrzymuje grupę metylową pochodzącą z reakcji konwersji 5-metylo-tetrahydrofolianu (5-MTHF) do tetrahydrofolianu (THF) lub konwersji betainy do N,N-dimetyloglicyny. Remetylacja grupą metylową pochodzącą z przemiany 5-MTHF wymaga obecności kofaktora: witaminy B₁₂ oraz enzymu: syntazy metioniny (SM) i przebiega we wszystkich tkankach organizmu. Metylacja grupą pochodzącą od betainy jest niezależna od obecności witaminy B₁₂ i wymaga obecności enzymu metylotransferazy betaina homocysteina (MBH). Remetylacja grupą pochodzącą z przemiany betainy jest drugorzędna i zachodzi wyłącznie w wątrobie. Hcy, która nie uległa remetylacji ulega transsulfuracji. W nieodwracalnym procesie transsulfuracji Hcy kondensowana jest z seryną i w obecności enzymu: syntazy β- cystationiny (CBS) oraz kofaktora reakcji, jakim jest witamina B₆, powstaje cystationina. Cystationina w obecności γ- cystationazy katabolizuje do cysteiny i kwasu α- ketobutyrowego. W przypadku nadmiaru spożycia metioniny proces transsulfuracji jest szlakiem promowanym. Metionina ulega demetylacji oddając grupę metylową S-adenozylometioninie (SAM) przy udziale adenozylotransferazy metioniny (ATM) i z wykorzystaniem ATP. SAM jest głównym donorem grup metylowych w szeregu procesów w całym organizmie. Po oddaniu grupy metylowej SAM przekształca się w S- adenozylohomocysteinę (SAH), która ulega hydrolizie prowadzącej do powstania Hcy i adenozyny(5-9) (rysunek 1).



Rysunek 1. Schemat metabolizmu homocysteiny. Hcy - homocysteina, ATM - adenozylotransferaza metioniny, ATP - adenozylotrifosforan, SAM- S-adenozylometionina, SAH s-adenozylhomocysteina, CBS- syntaza - β - cystationiny, 5-MTHF 5- metyloctetrahydrofolian, SM- syntaza metioniny, MBH - metyloctransferaza betaina homocysteina, THF - tetrahydrofolian, MTHFR - reduktaza metylenotetrahydrofolianu, 5,10-metylenoTHF - 5,10 metylenotetrohydrofolian; na zielono zaznaczono etap powstawania grup metylowych w wyniku demetylacji

2.1.2. Homocysteina - zakres norm

Mieszczące się w granicach normy stężenia Hcy w populacji dzieci to zakres do 95 centyla stężeń obserwowanych w badanej populacji w zależności od płci i wieku(10-13). W przypadku braku dostępności badań oceniających stężenie Hcy w populacji dzieci na danym terenie można stosować normy zaprezentowane przez panel ekspertów w 2004 roku. W grupie dzieci, które nie otrzymują suplementacji kwasem foliowym i witaminami z grupy B wartość dopuszczalna wynosi dla dzieci poniżej 15 roku życia 10 $\mu\text{mol/l}$ i dla dzieci w wieku powyżej 15 roku życia 15 $\mu\text{mol/l}$. W przypadku dzieci, które stosują suplementację kwasem foliowym lub witaminami z grupy B (witaminą B₆, witaminą B₁₂) stężenie dopuszczalne dla pacjentów w wieku poniżej 15 lat to 8 $\mu\text{mol/l}$ i dla pacjentów w wieku powyżej 15 lat 12 $\mu\text{mol/l}$ (14)(tabela 1).

Tabela 1. Prawidłowe stężenia Hcy w surowicy krwi obwodowej dzieci i dorosłych

Wiek pacjentów	Górna granica normy dla Hcy w przypadku stosowania suplementacji	Górna granica normy dla pacjentów nie stosujących suplementacji
Dzieci < 15 roku życia	8 $\mu\text{mol/l}$	10 $\mu\text{mol/l}$
Dzieci > 15 roku życia	12 $\mu\text{mol/l}$	15 $\mu\text{mol/l}$
Dorośli	12 $\mu\text{mol/l}$	15 $\mu\text{mol/l}$

Dopuszczalne, niewymagające leczenia, stężenie Hcy w surowicy krwi w populacji dorosłych wynosi 15 $\mu\text{mol/l}$ (15).

2.1.3. Czynniki wpływające na stężenie Hcy

Czynniki wpływające na stężenie Hcy można podzielić na czynniki modyfikowalne i niemodyfikowalne. Czynniki modyfikowalne to np. dieta, leki, alkohol, nikotyna, ciąża. Wśród czynników niemodyfikowalnych wyróżnia się mutacje genetyczne enzymów biorących udział w przemianach Hcy, wiek, płeć, współwystępujące schorzenia.

Czynniki wpływające na stężenie Hcy w surowicy krwi zamieszczono w tabeli 2 i 3.

Tabela 2. Czynniki wpływające na stężenie Hcy w surowicy krwi (nie zawiera leków). \uparrow Hcy w przedziale 15-30 $\mu\text{mol/l}$; $\uparrow\uparrow$ - Hcy pomiędzy 31-100 $\mu\text{mol/l}$; $\uparrow\uparrow\uparrow$ - Hcy >100 $\mu\text{mol/l}$; (\uparrow) - wzrost w zakresie norm, \downarrow - obniżenie stężenia Hcy(14). MTHFR - reduktaza metyloctetrahydrofoliany, CBS – synteza β -cystationiny.

Czynniki		Hcy
genetyczne	Homocystynuria	$\uparrow\uparrow\uparrow$
	heterozygota CBS	\uparrow
	zespół Downa	\downarrow
	MTHFR 677 \rightarrow T (homozygota)	\uparrow
	inne polimorfizmy	(\uparrow) \downarrow
fizjologiczne	Wiek	(\uparrow)
	płeć męska	(\uparrow)

	Ciąża	↓
	okres pomenopauzalny	(↑)
	funkcja nerek - redukcja filtracji kłębuszkowej	(↑)
	wzrost masy mięśniowej	(↑)
związane ze stylem życia	suplementacja witaminami (B ₆ , B ₁₂ , kwas foliowy)	↓
	Nikotynizm	(↑)
	Kofeina	(↑)
	Alkohol	(↑↓)
	wysiłek fizyczny	(↑↓)
patologiczne	niedobór kwasu foliowego	↑↑
	niedobór witaminy B ₁₂	↑↑↑
	niewydolność nerek	↑↑
	choroby rozrostowe	↑
	niedoczynność tarczycy	↑
	nadczynność tarczycy	↓
	cukrzyca - wczesny okres	↓
	cukrzyca - późny okres	↑

Tabela 3. Wpływ wybranych leków na stężenie Hcy (leki przeciwpadaczkowe zostały ujęte w osobnej tabeli 7). COMT - katecholo-O-metylotransferaza, L-DOPA - L-3,4- dihydroksyfenyloalanina (14).

punkt uchwytu	lek	Hcy	mechanizm
Kwas foliowy	metotreksat	↑	hamowanie reduktazy dihydrofolianu
	trimetoprim	↑	hamowanie reduktazy dihydrofolianu
	cholestyramina	(↑)	hamowanie absorpcji kwasu foliowego
Antagoniści witaminy B ₁₂	tlenek azotu	↑↑	inaktywacja syntetazy metioniny

	metformina	(↑)	hamowanie absorpcji witaminy B ₁₂
Antagoniści witaminy B ₆	niacyna	↑	hamowanie kinazy pirydoksalu
	teofilina	↑	hamowanie kinazy pirydoksalu
Synteza Hcy	analogi adenozyiny	↓	hamowanie hydrolazy adenozyina homocysteina
	kreatyna	↓	redukuje syntezę kreatyniny
	L-DOPA	↑	substrat dla adenozyino-metionino zależnej COMT
Zawierające grupy siarkowe	D-penicylamina	↓	zamiana grup siarkowych
	N-acetylocysteina	↓	zamiana grup siarkowych
Steroidy	estrogeny	↓	?
	androgeny	(↑)	zwiększenie masy mięśniowej, zwiększenie syntezy kreatyniny
	tamoksyfen	↓	?
	aminoglutetiamide	↑	indukcja metabolizmu wątroby
inne	betaine	↓	remetylacja Hcy
	cyklosporyna A	↑	uszkodzenie funkcji nerek
	simwastatyna	↓	?
	fibraty	↑	uszkodzenie nerek, zmiana metabolizmu kreatyniny
	diuretyki	↑	redukcja filtracji kłębuszkowej ?

2. 2. Hiperhomocysteinemia

2. 2. 1. Definicja i podział hiperhomocysteinemii

Pojęcie hiperhomocysteinemii (hHcy) oznacza obecność podwyższonego stężenia homocysteiny w surowicy krwi obwodowej wtórnie do wywołujących ją czynników genetycznych i niegenetycznych, stężenia powyżej norm przewidzianych dla wieku. Zakres norm uzależniony jest od stosowania lub nie suplementacji (witaminami B₆ i B₁₂, kwasem foliowym) przez pacjenta przed wykonaniem badania.

Hiperhomocysteinemię dzieli się na łagodną, umiarkowaną i ciężką w zależności od stężenia Hcy w surowicy. O łagodnej hHcy mówimy, gdy stężenie mieści się w granicach 15-30 µmol/l, umiarkowanej, gdy mieści się w przedziale 31-100µmol/l i ciężkiej, gdy przekracza 100µmol/l(14)(tabela 4). Łagodna hHcy obserwowana jest u od 5% do prawie 10% osób w populacji ogólnej, średnia u <1% populacji i ciężka u <0,02% (11, 12, 14). Najczęstsze czynniki wywołujące łagodną hHcy to: niehigieniczny tryb życia (stosowanie używek, brak aktywności fizycznej), dieta, wegetarianizm, MTHFR677C→T polimorfizm, łagodny niedobór kwasu foliowego i witaminy B₁₂, niewydolność nerek, leki wpływające na stężenie Hcy, kwasu foliowego i witaminy B₁₂, błąd pomiaru. Wśród przyczyn wywołujących umiarkowaną hHcy podaje się: niedobór kwasu foliowego, witaminy B₁₂ lub uszkodzenie nerek. Przyczyną ciężkiej hHcy jest niedobór witaminy B₁₂ lub wady genetyczne prowadzące do homocystynurii (14).

Tabela 4. Postacie hHcy

Rodzaj hHcy	Wartości stężeń Hcy w surowicy krwi obwodowej	Częstość występowania w populacji ogólnej
łagodna	15-30 µmol/l	<10%
umiarkowana	31-100 µmol/l	<1%
ciężka	> 100 µmol/l	<0,02%

2. 2. 2. Homocystynuria

Homocystynuria - pojęcie to używane jest zwykle w przypadkach wrodzonych defektów metabolizmu Hcy, charakteryzujących się obecnością bardzo wysokich stężeń Hcy w surowicy. Termin pochodzi z czasów, kiedy stężenie homocysteiny oceniano na podstawie stężenia Hcy w moczu (6,16). Homocystynuria tzw. klasyczna jest efektem niedostatecznej aktywności CBS i wynika z mutacji zlokalizowanych na 21 chromosomie (21q22.3). Objawem laboratoryjnym niedoboru CBS jest wzrost stężenia Hcy powyżej 100µmol/l i występowanie podwyższonego stężenia metioniny. Choroba jest dziedziczona autosomalnie recesywnie, a częstość jej występowania oceniana jest na od 1/17800 do 1/344000 populacji ogólnej. Objawy są wieloukładowe dotyczą gałki ocznej (ektopia soczewki, drżenie tęczęwki, jaskra, dyslokacja soczewki), układu kostnego (osteoporoza, skolioza, nieprawidłowa budowa zębów, długie kości kończyn, stopy wydrążone, gotyckie podniebienie, ograniczenie ruchomości stawów), ośrodkowego układu nerwowego (upośledzenie umysłowe, padaczka, nieprawidłowości w badaniu elektroencefalograficznym - EEG, miopatia), układu naczyniowego (epizody zakrzepowo-zatorowe - najczęstsza przyczyna zgonów w tej grupie pacjentów, nadciśnienie tętnicze), wygląd marfanoidalny, różowa skóra, depigmentacja skóry, jasne włosy, przepukliny oraz zaburzenia dotyczące układu pokarmowego (stłuszczenie wątroby)(7, 17)(tabela 5).

Tabela 5. Genetycznie uwarunkowane hiperhomocysteinemie

Rodzaj defektu	Gen	Chromosom	Objawy	Leczenie
Defekt remetylacji Ciężki niedobór MTHFR	MTHFR	1p36.3	Występowanie objawów: od okresu noworodkowego do wieku dorosłego Opóźnienie rozwoju, zaburzenia chodu i postawy, mikrocefalia, napady padaczkowe	Betaine 2-3g/dzień (niemowlęta), 6-9 g/dzień (dzieci) Kontrowersje dotyczą stosowania kwasu foliowego, metioniny, witaminy B ₁₂ , witaminy B ₆ , ryboflawiny, karnityny

Defekt transsulfuracji Niedobór CBS	CBS	21p22.3	Opóźnienie rozwoju, upośledzenie umysłowe, zaburzenia psychiatryczne, ektopia soczewki, wygląd marfanoidalny, osteoporoza, hypermetioninemia, zaburzenia krzepnięcia	Witamina B ₆ : 200-1200mg/dzień (jeżeli odpowiada na leczenie); w przypadku braku odpowiedzi: betaina 6-9g/dzień, usunięcie z diety metioniny
--	-----	---------	--	--

2. 2. 3. Neurotoksyczne działanie homocysteiny

Mechanizm, w którym hHcy uszkadza komórki nerwowe i śródbłonek naczyń krwionośnych nie jest całkowicie jasny. Wyróżnia się kilka szlaków prowadzących do uszkodzenia komórki nerwowej: zwiększenie stresu oksydacyjnego, nadmierne wzbudzenie komórki, promowanie apoptozy, promowanie patofizjologicznego procesu prowadzącego do rozwoju choroby Alzheimera, zwiększenie ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Największe znaczenie w uszkadzaniu komórki nerwowej wydaje się mieć oddziaływanie hHcy na receptory jonowe N-metyl- D- asparate (NMDA) i metabotropowe glutaminianu (mGluRs). Oddziaływanie to skutkuje kumulacją jonów wapnia wewnątrzkomórkowo, uruchomieniem kaskady zależnych od wapnia mechanizmów prowadzących do śmierci komórki. Dochodzi do aktywacji lipaz i proteaz, generowania wolnych rodników, dysfunkcji mitochondriów (zmniejszenie produkcji ATP) i zmniejszenia zasobów energetycznych komórki(18, 19). Hcy może modulować aktywność peroksydazy glutationu i NF - kappaB(20). Procesy indukowane przez hHcy powodujące nadmierne wzbudzenie komórek prowadzą do zmian neurodegeneracyjnych opisywanych w wielu zespołach chorobowych (choroba Parkinsona, choroba Alzheimera, neuropatia, otępienie naczyniopochodne, zanik mózgu, zaburzenia psychiatryczne: zaburzenia funkcji poznawczych, depresja, schizofrenia) (20-23). Hiperhomocysteinemia wpływa na stres oksydacyjny, zmniejsza aktywność enzymów antyoksydacyjnych komórek nerwowych prowadząc do śmierci komórki. Zaburzony metabolizm demetylacji i remetylacji Hcy prowadzi do zaburzeń w syntezie grup metylowych i uszkodzenia DNA na drodze nieprawidłowej metylacji DNA. Obserwowano kaspazo - zależną apoptozę komórek indukowaną hHcy(24). Kolejnym mechanizmem prowadzącym do

uszkodzenia komórek nerwowych i ich funkcji jest zaburzenie ekspresji białek cytoszkieletu i białek biorących udział w tworzeniu połączeń międzykomórkowych oraz zaburzenie fosforylacji mikrotubularnego białka tau(25). Zwiększone stężenie Hcy prowadzi do uszkodzenia naczyń krwionośnych i w mechanizmie naczyniowym prowadzi do uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego. Bezpośredni szkodliwy wpływ zwiększonego stężenia Hcy na naczynia krwionośne polega na uszkodzeniu komórki endotelium, redukcja aktywności peroksydazy glutationu, działaniu stymulującym prokoagulanty, zaburzeniu funkcji antykoagulantów i szlaku fibrynolitycznego, wywołuje tzw. efekt mitogenny prowadzący do proliferacji komórek mięśni gładkich i promowania interakcji pomiędzy endotelium a leukocytami (26-27). Uszkodzający wpływ hHcy obserwowano również wśród pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca (hHcy poprzez negatywny wpływ na remodeling powodujący zmniejszenie elastyczności ściany zaburza kurczliwość mięśnia sercowego)(28)(tabela 6).

Tabela 6. Podstawowe mechanizmy neurotoksyczności homocysteiny(29)

Mechanizmy neurotoksyczności zwiększonego stężenia homocysteiny	
1.	Zwiększenie stresu oksydacyjnego: <ul style="list-style-type: none"> - zwiększenie produkcji podtlenku i nadtlenu wodoru - zmniejszenie aktywności peroksydazy glutationu - zmniejszenie biodostępności tlenu azotu - redukcja stężeń witamin C, A i E
2.	Pobudzenie komórek: <ul style="list-style-type: none"> - aktywacja NMDA i mGluRs - metabolity homocysteiny (kwas homocystynowy i cystynowy), agoniści receptorów jono- i metabotropowych glutaminianu - częściowi agoniści receptora glicynowego - aktywacja kinazy białka C i zwiększenie śródkomórkowego stężenia IP₃
3.	Promowanie apoptozy: <ul style="list-style-type: none"> - upośledzenie transmetylacji DNA - indukcja stresu oksydacyjnego poprzez zwiększenie aktywności NF-kappaB - wzrost śródkomórkowego stężenia wapnia - zwiększona odpowiedź na stres poprzez zwiększoną ekspresję białek chaperonowych i niechaperonowych

4. Promowanie procesów prowadzących do rozwoju choroby Alzheimera:

- zwiększenie toksyczności A β
- zwiększenie fosforylacji białka tau
- zwiększenie ekspresji HERP prowadzące do apoptozy

5. Ryzyko chorób sercowo- naczyniowych:

- uszkodzenie endotelium
- uszkodzenie endogennego tkankowego aktywatora plazminogenu
- zwiększenie agregacji płytek krwi
- aktywacja czynników V, Va, X
- hamowanie naturalnych antykoagulantów
- indukcja czynników tkankowych

2. 3. Wpływ stosowania leków przeciwpadaczkowych na stężenie Hcy

Dane z literatury oceniające wpływ LPP na występowanie hHcy są sprzeczne. Liczba prac jest ograniczona i często odnosi się do małych grup pacjentów. Badania dotyczą głównie karbamazepiny (CBZ), okskarbazepiny (OXC), kwasu walproinowego (VPA), lamotryginy (LTG), fenobarbitalu (PB) i fenytoiny (PHT). Wyniki badań nad wpływem LPP na stężenie Hcy w populacji dzieci i młodzieży oraz dorosłych pacjentów z padaczką zamieszczono w tabeli 7.

Tabela 7. Wyniki badań w populacji dzieci i dorosłych wpływu LPP na stężenie Hcy. CBZ - karbamazepina, OXC - okskarbazepina, VPA - kwas walproinowy, PHT - fenytoina, PB - fenobarbital, LTG - lamotrygina.

Populacja badana	Wynik badań	Autor
Induktory cytochromu P450		
25 dzieci	Nie stwierdzono wpływu CBZ i OXC na stężenie Hcy	Kurul 2007(30)
93 dzieci	Nie stwierdzono wpływu CBZ na stężenie Hcy	Vurucu 2008(31)
62 dorosłych	Nie stwierdzono wpływu PTH na stężenie Hcy	Tamura 2000(32)
62 dorosłych	Nie stwierdzono wpływu CBZ na stężenie Hcy	Tamura 2000(32)
60 dzieci	Stwierdzono wpływ CBZ na stężenie Hcy	Verrotti 2000(33)
136 dzieci	Stwierdzono wpływ CBZ na stężenie Hcy	Vilaseca 2000(34)

195 dorosłych	Stwierdzono wpływ CBZ na stężenie Hcy	Tan 2009(35)
111 dzieci	Stwierdzono wpływ CBZ i PB na stężenie Hcy	Tumer 2002(36)
66 dzieci	Stwierdzono wpływ CBZ na stężenie Hcy	Karabiber 2003(37)
52 dzieci	Stwierdzono wpływ CBZ na stężenie Hcy	Attilakos 2006(38)
40 dorosłych	Stwierdzono wpływ CBZ na stężenie Hcy	Belcastro 2010(39)
45 dorosłych	Stwierdzono wpływ OXC na stężenie Hcy	Belcastro 2010(39)
31 dorosłych	Stwierdzono wpływ PB na stężenie Hcy	Belcastro 2010(39)

Inhibitory cytP450

25 dzieci	Nie stwierdzono wpływu VPA na stężenie Hcy	Kurul 2007(30)
21 dzieci	Nie stwierdzono wpływu VPA na stężenie Hcy	Unal 2009(40)
62 dorosłych	Nie stwierdzono wpływu VPA na stężenie Hcy	Tamura 2000(32)
20 dorosłych	Nie stwierdzono wpływu VPA na stężenie Hcy	Gidal 2005 (41)
21 dzieci	Nie stwierdzono wpływu VPA na stężenie Hcy	Ozdemir 2009(42)
37 dorosłych	Nie stwierdzono wpływu VPA na stężenie Hcy	Belcastro 2010(39)
60 dzieci	Stwierdzono wpływ VPA na stężenie Hcy	Verrotti 2000(33)
195 dorosłych	Stwierdzono wpływ VPA na stężenie Hcy	Tan 2009(35)
136 dzieci	Stwierdzenie wpływu VPA na stężenie Hcy	Vilaseca 2000(34)
111 dzieci	Stwierdzono wpływ VPA na stężenie Hcy	Tumer 2002(36)
66 dzieci	Stwierdzono wpływ VPA na stężenie Hcy	Karabiber 2003(37)
52 dzieci	Stwierdzono wpływ VPA na stężenie Hcy	Attilakos 2006(38)
93 dzieci	Stwierdzono wpływ VPA na stężenie Hcy	Vurucu 2008(31)

inne LPP

62 dorosłych	Nie stwierdzono wpływu LTG na stężenie Hcy	Tamura 2000(32)
20 dorosłych	Nie stwierdzono wpływu LTG na stężenie Hcy	Gidal 2005(41)
32 dorosłych	Nie stwierdzono wpływu LEV na stężenie Hcy	Belcastro 2010(39)
33 dorosłych	Nie stwierdzono wpływu LTG na stężenie Hcy	Belcastro 2010(39)
41 dorosłych	Stwierdzono wpływ TPM na stężenie Hcy	Belcastro 2010(39)

Niejasna pozostaje kwestia mechanizmu, w którym miałyby dochodzić do hHcy na skutek działania LPP. Najbardziej prawdopodobny i najczęściej sugerowany wydaje się wpływ LPP na stężenie Hcy poprzez zmniejszenie stężenia kwasu foliowego lub pozostałych kofaktorów metabolizmu Hcy (witaminy B₆ i B₁₂), niezbędnych w procesie remetylacji (43). W przypadku dzieci z padaczką konieczne jest włączenie leczenia LPP i utrzymanie go przynajmniej przez okres kilku lat, a czasem przez całe życie. Potencjalny wpływ LPP na stężenie Hcy może być modyfikowany poprzez stosowanie suplementacji kwasem foliowym oraz witaminami B₆ i B₁₂(37, 44-46). Nie ma jednak terapii, która nie jest obciążona występowaniem działań niepożądanych. W przypadku kilku pacjentów leczonych równocześnie LPP i suplementacją kwasem foliowym obserwowano leukopenie i "maskowanie" niedokrwistości megaloblastycznej, która wynikała z niedoboru witaminy B₁₂(45). Donoszono również o możliwym związku pomiędzy stosowaniem kwasu foliowego, a jego wpływie epileptogennym, związkiem z procesami nowotworzenia, trudnościami w diagnostyce współistniejącej anemii, promowaniem napadów poprzez obniżanie stężenia LPP we krwi(47, 48). Z tego powodu ocena stężenia Hcy i ewentualnego występowania hHcy w populacji dzieci z padaczką leczonych LPP powinna poprzedzać włączenie suplementacji kwasem foliowym, witaminami B₆ i B₁₂. Stwierdzenie związku LPP z występowaniem hHcy i włączenie suplementacji, pozwoliłyby zapobiec całemu szeregowi możliwych zaburzeń, które mogą być indukowane występowaniem hHcy. W przypadku dzieci jest to szczególnie ważne, bo rozpoczynając leczenie LPP w pierwszej lub drugiej dekadzie życia i w ten sposób indukując hHcy można znacznie zwiększać ryzyko rozwoju chorób naczyniowych, otępienia, zaburzeń psychicznych, niewydolności lub zawału serca czy depresji w przyszłości.

3. Cel pracy

Nadrzędnym celem pracy była ocena wpływu stosowanych w populacji dzieci i młodzieży z padaczką LPP na średnie stężenie homocysteiny i występowanie hiperhomocysteinemii w badanej populacji. W tym celu analizowano dane uzyskane podczas hospitalizacji dzieci w Klinice Neurologii Wieku Rozwojowego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

Sformułowano następujące cele szczegółowe:

1. Czy w populacji dzieci z rejonu Wielkopolski obserwuje się problem hHcy?
2. Czy stężenie Hcy i występowanie hHcy wiąże się ze stosowaniem LPP lub rozpoznaniem padaczki?
3. Czy któryś ze stosowanych LPP w sposób istotny wpływał na występowanie hHcy?
4. Czy stwierdzono objawy świadczące o wpływie hHcy (zaniki mózgu, zaburzenia czynności bioelektrycznej mózgu, deficyty poznawcze)?
5. Czy częstość występowania hHcy w grupie pacjentów stosujących leczenie LPP pozwala zastosować suplementację kwasem foliowym, witaminami B₆ i B₁₂ w momencie rozpoczęcia leczenia LPP ?

4. Materiał i metoda

4. 1. Kryteria włączenia do badania:

- Wiek do 18 roku życia
- Rozpoznana padaczka leczona LPP.
 - weryfikacja dotychczasowego rozpoznania na podstawie “Klasyfikacji padaczek i zespołów padaczkowych” rekomendowanej przez Międzynarodową Ligę Przeciwpadaczkową (49)
 - Rozpoznanie padaczki na podstawie:
 - wywiadu zebranego od pacjenta i rodziców dziecka
 - badania neurologicznego
 - badań dodatkowych koniecznych do precyzyjnego postawienia rozpoznania.
- Podejrzenie padaczki (bez leczenia)
- Stosowanie LPP:
 - regularne pobieranie LPP
 - dokładny wywiad dotyczący czasu stosowania LPP, rodzaju stosowanych LPP, dawek stosowanych LPP w tym dawki LPP/ kg mc.
- Badanie stężenia homocysteiny.
 - miejsce wykonania: Pracownia Neurobiologii Katedry i Kliniki Neurologii UM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu.
 - badanie stężenia Hcy: na czczo, po minimum 12 godzinach od ostatniego posiłku.

- stężenie Hcy określane metodą HPLC (P580A; Dionex, Germany) z użyciem elektrochemicznego detektora (CoulArray 5600; ESA, USA).

- Niespełnianie żadnego z kryteriów wyłączenia z badania
- Zgoda rodziców i dziecka w przypadku pacjentów > 16 roku życia

4. 2. Kryteria wyłączenia z badania:

- Wiek >18 roku życia
- Brak zgody na badanie opiekunów i pacjenta w wieku powyżej 16 lat
- Nieregularne pobieranie LPP
- Pozytywny wywiad w kierunku hHcy wrodzonej lub wywiad w kierunku hHcy w rodzinie pacjenta
- Choroby tarczycy
- Cukrzyca
- Choroba nowotworowa
- Niewydolność nerek
- Niewydolność wątroby
- Schorzenia kardiologiczne
- Zaburzenia gospodarki lipidowej
- Nadciśnienie tętnicze
- Używki
- Choroby metaboliczne
- Stosowanie suplementacji witaminami z grupy B i/lub kwasem foliowym

4.3. Protokół badania:

- Wstępna klasyfikacja dziecka do badania, wywiad, przegląd dokumentacji medycznej
 - Wyjaśnienie dziecku i rodzicom dziecka istoty badania, odpowiedź na pytania ze strony rodziców i dziecka
 - Wyrażenie zgody na uczestnictwo w badaniu
 - Badanie neurologiczne dziecka
 - Oznaczenie parametrów życiowych: wzrost, masa ciała, temperatura ciała, ciśnienie tętnicze krwi
 - Badanie pediatryczne dziecka
 - Wykonanie po minimum 12 godzinnym okresie głodzenia pobrania krwi i moczu celem wykluczenia zaburzeń mogących być przeciwwskazaniem do uczestnictwie w badaniu
 - Wykonanie badania elektroencefalograficznego w czuwaniu i we śnie z aktywacjami w postaci hiperwentylacji jak i fotostymulacją - badanie wykonano w Pracowni Elektroencefalografii i Polisomnografii Katedry i Kliniki Neurologii Wieku Rozwojowego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu (AURA Grass Technologies 24 H system do wielogodzinnego monitorowania EEG i wideo EEG, Elmiko system do wideo EEG monitorowania)
 - Wykonanie badanie rezonansu magnetycznego głowy w Zakładzie Radiologii Szpitala Klinicznego im. Heliodora Święcickiego w Poznaniu (AVANTO 1,5T)
 - Badania laboratoryjne wykonano w Centralnym Laboratorium Szpital Klinicznego im. Heliodora Święcickiego w Poznaniu
 - morfologia krwi obwodowej
 - glukoza krwi obwodowej
 - elektrolity krwi obwodowej Na, K
 - próby wątrobowe: ALT, AST, bilirubina
 - parametry funkcji nerek: mocznik, kreatynina
 - parametry ostrego lub przewlekłego stanu zapalnego: OB, CRP
 - parametr czynności tarczycy- TSH

- Badanie psychologiczne wykonano w Pracowni Psychologii Dzieci i Młodzieży Kliniki Neurologii Dzieci i Młodzieży w SPSK nr 2 w Poznaniu. Do oceny rozwoju psychomotorycznego, umiejętności intelektualnych, inteligencji płynnej stosowano: Skalę Rozwoju Psychoruchowego Brunet-Lezine, WISC-R - skala inteligencji Wechslera dla dzieci, WAIS-R (PL) - skala inteligencji Wechslera dla dorosłych, TMK - test matryc Ravena w wersji kolorowej, TMS-K - test matryc Ravena w wersji standard - forma klasyczna. Do oceny funkcji poznawczych wykorzystano: próbę 10-ciu słów, test 15 słów Rey'a, figura Rey'a, test Bentona, test fluencji słownej (fonetycznej i kategoryjnej), test Bender – Koppitz, test Bender, test Łączenia Punktów, test Stroopa, test Sortowania kart Wisconsin.
- Analiza uzyskanych wyników i diagnoza zgodnie z obowiązującymi kryteriami "Klasyfikacji padaczek i zespołów padaczkowych" rekomendowanej przez Międzynarodową Ligę Przeciwpadaczkową(49).
- Zakwalifikowanie pacjenta do udziału w badaniu i przydzielenie pacjenta do jednej z grup:
 - Grupa I - pacjenci leczeni LPP n=150
 - Grupa II - pacjenci nie leczeni LPP n=99
- Badania stężenia Hcy oznaczono w Pracowni Neurobiologii Katedry i Kliniki Neurologii UM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
- Analiza statystyczna wykonana w Zakładzie i Katedrze Informatyki i Statystyki Medycznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu
- Analiza i przedstawienie uzyskanych wyników

4.4. Ocena statystyczna

W pracy wykorzystano następujące metody statystyczne: parametry mierzalne, takie jak średnie stężenie Hcy, wiek, BMI, wartości ciśnień krwi, średnie dawki LPP, parametry funkcji nerek, wątroby, wartości stężeń czynników zapalnych, stężenie elektrolitów, wartości TSH, stężenia leukocytów, erytrocytów, hemoglobiny, płytek krwi, średnich objętości krwinek czerwonych i stężeń hemoglobiny w krwince opisano średnią arytmetyczną, odchyleniem standardowym, medianą, pomiarem minimalnym i maksymalnym. Sprawdzone zgodność analizowanych parametrów w grupach z rozkładem normalnym testem Shapiro-Wilka. Ponieważ nie potwierdzono

zgodności z rozkładem normalnym w większości przypadków do porównań między grupami użyto testów nieparametrycznych. Test Manna-Whitney'a zastosowano do porównania wartości stężeń Hcy, wieku, płci, wartości ciśnień skurczowych i rozkurczowych krwi, dawek leków, czasów terapii, wartości parametrów biochemicznych w zależności od występowania hHcy. Do zbadania zależności między stężeniami homocysteiny a wiekiem, wzrostem, wartościami ciśnień skurczowych i rozkurczowych, BMI wyznaczono współczynnik korelacji nieparametrycznej Spearmana.

Parametry kategoryjne opisano liczebnością i odpowiadającą jej wartością procentową. Do wykazania, czy jest zależność między występowaniem hHcy, a analizowanymi parametrami zastosowano test χ^2 , test dokładny Fishera dwustronny.

Do porównania wartości Hcy z innych badań, gdzie podano wartości średnie, odchylenia standardowe i liczebność, zastosowano test t- Studenta dla prób niezależnych (mimo, że nieznana była zgodność z rozkładem normalnym).

Przyjęto poziom istotności $\alpha=0,05$.

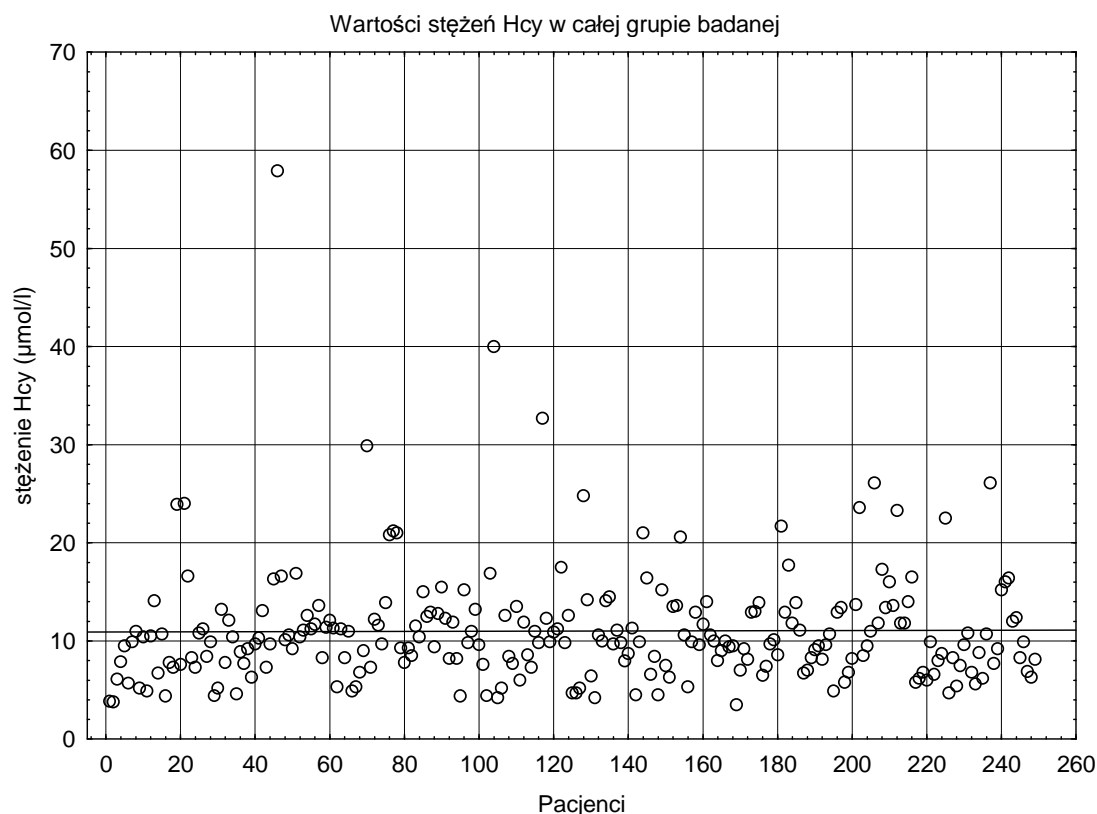
Obliczenia wykonano przy pomocy pakietu statystycznego STATISTICA (data analysis software system), v .9.

4. 5. Zgoda Komisji Bioetycznej na prowadzenia badania z dnia 10.01.2008 uchwała nr 13/08 wydana przez Komisję Bioetyczną przy Uniwersytecie Medycznym w Poznaniu

5. Wyniki

5.1 Średnia wartość homocysteiny

Średnie stężenie homocysteiny uzyskane w całej grupie wynosiło 11,00 $\mu\text{mol/l}$ (+/-5,9; zakres: 3,5-57,9)(wykres1).



Wykres 1. Wartości homocysteiny w całej grupie n=249

5. 1. 1 Średnie stężenie homocysteiny w zależności od wieku pacjentów

Średnie stężenie homocysteiny uzyskane w poszczególnych grupach wiekowych wynosiło: dla dzieci w wieku 0-4,9 lat $8,30 \pm 4,4 \mu\text{mol/l}$ dla dzieci w 5-9,9 lat $9,78 \pm 4,68 \mu\text{mol/l}$, dla dzieci w wieku 10-14,9 lat $10,10 \pm 6,06 \mu\text{mol/l}$ i dla dzieci w wieku >15 lat $13,68 \pm 6,13 \mu\text{mol/l}$. Szczegółowe wartości średnich stężeń homocysteiny umieszczono w tabelach. Nie obserwowano statystycznie istotnej różnicy pomiędzy średnim stężeniem homocysteiny a stosowaniem leków przeciwpadaczkowych w poszczególnych grupach wiekowych (tabela 8 - 11).

Tabela 8. Średnie stężenie Hcy w grupie dzieci w wieku 0-4,9 lat

Dzieci w wieku od 0 do 4,9 lat (n=32)	średnie stężenie homocysteiny ($\mu\text{mol/l}$)	odchylenie standardowe	mediana	wartość minimalna stężenia Hcy	wartość maksymalna stężenia Hcy	istotność statystyczna $p < 0,05$ test Mannna-Whitney'a
	Leczeni	8,99	5,5	7,3	3,85	
Nieleczeni	7,51	2,62	6,9	3,8	13,9	

Tabela 9. Średnie stężenie Hcy w grupie wiekowej 5-9,9 lat

Dzieci w wieku od 5 do 9,9 lat (n=59)	średnie stężenie homocysteiny ($\mu\text{mol/l}$)	odchylenie standardowe	mediana	wartość minimalna stężenia Hcy	wartość maksymalna stężenia Hcy	istotność statystyczna $p < 0,05$ test Mannna-Whitney'a
	Leczeni	9,59	3,98	8,75	4,4	
Nieleczeni	9,97	5,38	8,3	3,5	26,1	

Tabela 10. Średnie stężenie Hcy w grupie wiekowej 10-14,9 lat

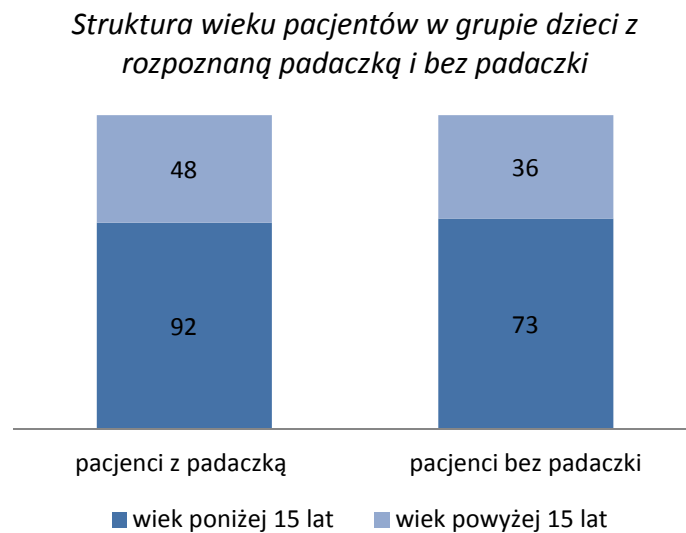
Dzieci w wieku od 10 do 14,9 lat (n=74)	średnie stężenie homocysteiny ($\mu\text{mol/l}$)	odchylenie standardowe	mediana	wartość minimalna stężenia Hcy	wartość maksymalna stężenia Hcy	istotność statystyczna p<0,05 test Mannna-Whitney'a
	Leczeni	10,73	8,35	9,9	4,2	
Nieleczeni	9,48	1,98	9,6	4,9	13,4	

Tabela 11. Średnie stężenie Hcy w grupie wiekowej >15 roku życia

Dzieci w wieku od 15 lat (n=84)	średnie stężenie homocysteiny [$\mu\text{mol/l}$]	odchylenie standardowe	mediana	wartość minimalna stężenia Hcy [$\mu\text{mol/l}$]	wartość maksymalna stężenia Hcy [$\mu\text{mol/l}$]	istotność statystyczna p<0,05 test Mannna-Whitney'a
	Leczeni	13,72	6,47	12,2	4,5	
Nieleczeni	13,58	4,83	12,9	6,4	26,1	

W grupie chorych z padaczką były 92 osoby w wieku poniżej 15 lat, co stanowi 66% tej grupy. W grupie pacjentów bez padaczki było 73 dzieci w wieku poniżej 15 lat, co

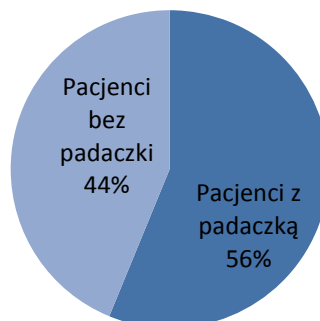
stanowiło 67% procent tej grupy. Wiek powyżej lub poniżej 15 roku życia nie wykazywał istotnego związku z stężeniem homocysteiny w obu grupach. Istotność statystyczna p w grupie z padaczką wynosiła $p=0,3892$, a w grupie bez padaczki $p=0,9042$ (test χ^2 z poprawką Yatesa) (wykres 2).



Wykres 2. Struktura wieku grupy badanej, oś y - 100% w grupie z padaczką wynosi 140 pacjentów, w grupie bez padaczki 109

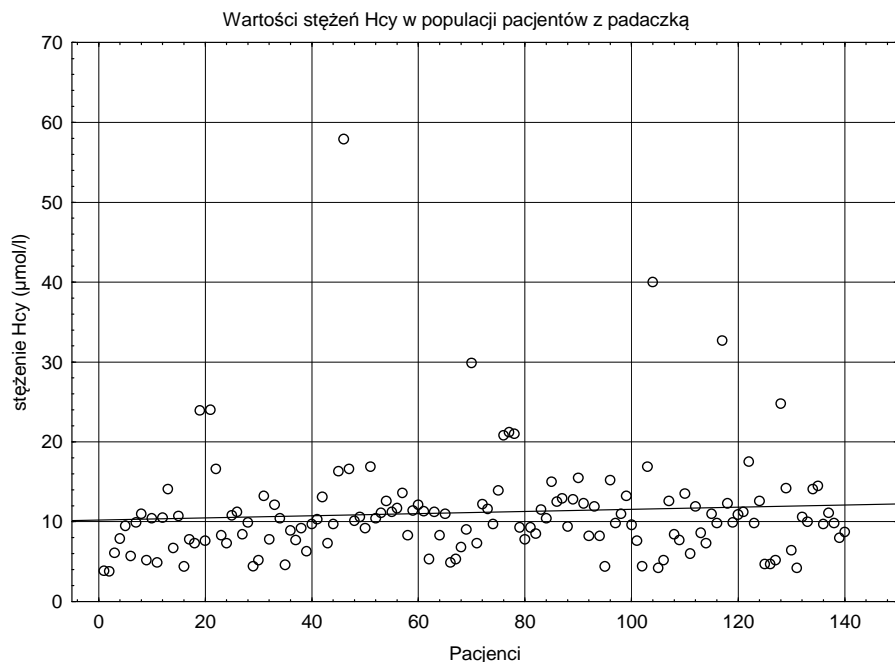
5. 1. 2. Średnie stężenie Hcy w zależności od rozpoznania padaczki

Padaczkę rozpoznano u 56% wszystkich badanych ($n=140$). Pozostałe 44% ($n=109$) stanowili pacjenci, u których nie rozpoznano padaczki (wykres 3).

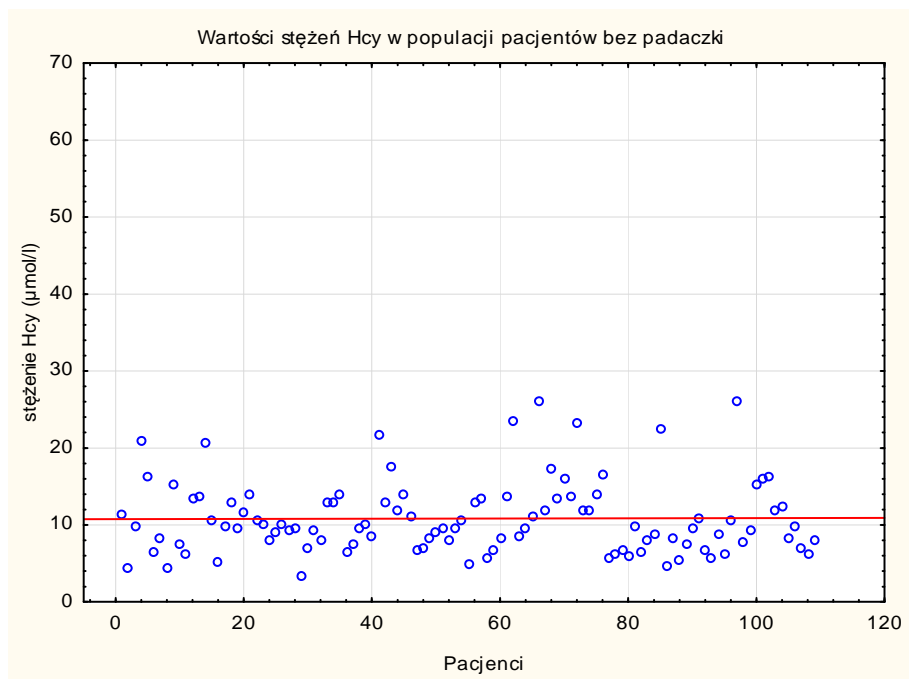


Wykres 3. Występowanie padaczki w grupie badanej

Średnie stężenie homocysteiny w grupie pacjentów z padaczką wyniosło $11,14 \pm 6,7$ $\mu\text{mol/l}$ (zakres: 3,8-57,9 $\mu\text{mol/l}$). W grupie pacjentów bez padaczki średnie stężenie homocysteiny wyniosło $10,84 \pm 4,7$ $\mu\text{mol/l}$ (zakres 3,5-26,1 $\mu\text{mol/l}$). Uzyskane wyniki przedstawiono na wykresach 4 i 5.



Wykres 4. Wartości stężeń Hcy uzyskane od pacjentów z padaczką (n=140)



Wykres 5. Wartości stężeń Hcy w grupie pacjentów bez padaczki(n=109)

5. 1. 3. Średnie stężenie Hcy w zależności od płci

Średnia wartość Hcy w całej grupie w zależności od płci wynosiła odpowiednio: dziewczęta 10,83 $\mu\text{mol/l}$, a w grupie chłopców 11,17 $\mu\text{mol/l}$. Wśród pacjentów z padaczką średnie stężenie Hcy w grupie dziewcząt wyniosło: 11,28 $\mu\text{mol/l}$, a u chłopców 11,02 $\mu\text{mol/l}$. W grupie pacjentów bez padaczki średnie stężenie Hcy u dziewcząt wyniosło 10,38 $\mu\text{mol/l}$, a u chłopców 11,4 $\mu\text{mol/l}$. Nie stwierdzono znamiennej statystycznego związku pomiędzy średnim stężeniem Hcy, a płcią zarówno w grupie z padaczką jak i w grupie bez padaczki. Szczegółowe dane zamieszczono w tabelach od 12 do 14.

Tabela 12. Średnie stężenie Hcy w całej grupie badanej

	Średnie stężenie homocysteiny $\mu\text{mol/l}$	Odchylenie standardowe	Wartość minimalna stężenia homocysteiny $\mu\text{mol/l}$	Wartość maksymalna stężenia homocysteiny $\mu\text{mol/l}$	Mediana	Istotność statystyczna $p < 0,05$ test Manna-Whitney'a
Chłopcy n=126	11,17	5,4	4,2	32,7	9,9	p=0,5679
Dziewczęta n=123	10,83	6,4	3,5	57,9	9,9	

Tabela 13. Średnie stężenie Hcy w grupie dzieci z padaczką w zależności od płci

	Średnie stężenie homocysteiny $\mu\text{mol/l}$	Odchylenie standardowe	Wartość minimalna stężenia homocysteiny $\mu\text{mol/l}$	Wartość maksymalna stężenia homocysteiny $\mu\text{mol/l}$	Mediana	Istotność statystyczna $p < 0,05$ test Manna-Whitney'a
Chłopcy n=78	11,02	5,32	4,2	32,7	9,9	p=0,6565

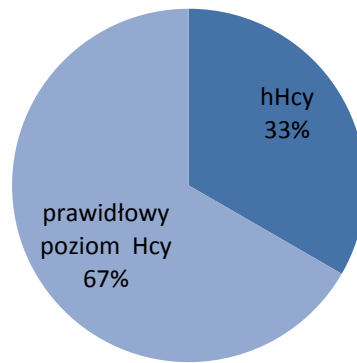
Dziewczęta n=62	11,28	8,16	3,8	57,9	10,05
--------------------	-------	------	-----	------	-------

Tabela 14. Średnie stężenie Hcy w grupie bez padaczki w zależności od płci dziecka

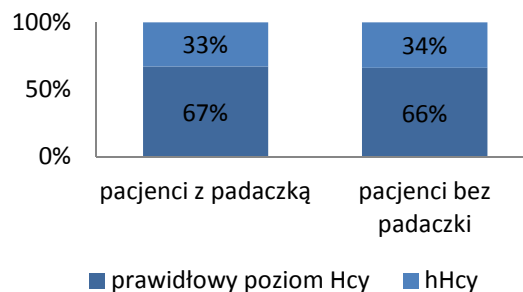
	Średnie stężenie homocysteiny [μmol/l]	Odchylenie standardowe	Wartość minimalna stężenia homocysteiny [μmol/l]	Wartość maksymalna stężenia homocysteiny [μmol/l]	Mediana	Istotność statystyczna p<0,05 test Manna-Whitney'a
Chłopcy n = 48	11,4	5,56	4,7	26,1	9,75	p=0,7324
Dziewczęta n = 61	10,38	3,92	3,5	21,7	9,7	

5. 2. Hiperhomocysteinemia

Hiperhomocysteinemię (hHcy) rozpoznano u 33% wszystkich badanych pacjentów (n=83). hHcy w grupie dzieci z padaczką występowała u 33% pacjentów (n=46) oraz u 34% w grupie dzieci z rozpoznaniem innym niż padaczka (n=37). Nie obserwowano statystycznie znacząco częstszego występowania hHcy w grupie dzieci z rozpoznaniem padaczki w porównaniu z grupą dzieci z rozpoznaniem innym niż padaczka (p=0,9639, test Chi² modyfikacja Yatesa).



Wykres 6. Występowanie hHcy w grupie badanej



Wykres 7. Występowanie hHcy w grupie pacjentów z padaczką i pacjentów bez padaczki. W grupie pacjentów z padaczką 100% = 140 osób, a w grupie bez padaczki 109 osób.

5. 2. 1 Występowanie hHcy w zależności od płci

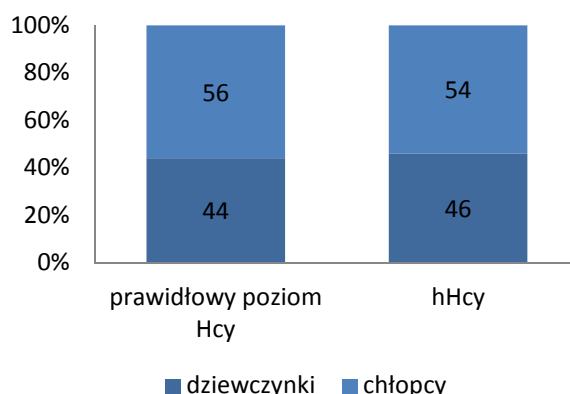
W całej grupie badanej hHcy występowała u 33% dziewcząt i 33% chłopców. Nie obserwowano statystycznie znamiennej różnicy w występowaniu hHcy w zależności od płci, $p=0,8931$ test Chi² z poprawką Yatesa (tabela 15).

Tabela 15. Występowanie hHcy w zależności od płci w całej grupie.

	Prawidłowe stężenie Hcy liczba chorych (odsetek pacjentów w grupie %)	hHcy liczba chorych (odsetek pacjentów w grupie %)
Chłopcy	84 (67%)	42 (33%)
Dziewczęta	82 (67%)	41 (33%)

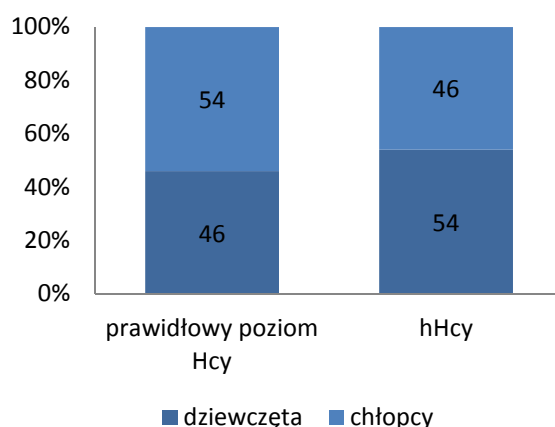
5.2.2. Występowanie hHcy w zależności od rozpoznania padaczki

Padaczkę rozpoznano u 62 dziewcząt i 78 chłopców. hHcy obserwowana była u 21 dziewcząt i u 25 chłopców w tej grupie. 46% pacjentów z hHcy z rozpoznaniem padaczki stanowiły dziewczęta, pozostałe 54% grupy to chłopcy. Nie było znamiennej statystycznie różnicy w występowaniu hHcy w grupie dzieci z rozpoznaniem padaczki w zależności od płci ($p=,9628$ test χ^2 modyfikacja Yatesa)(wykres 8).



Wykres 8. Występowanie hHcy w grupie z padaczką w zależności od płci, wartości podano w %. W grupie pacjentów z prawidłowym stężeniem Hcy 100 % = 94 pacjentów, w grupie z hHcy 100% = 46 osób

W grupie pacjentów nie chorujących na padaczkę dziewczęta stanowiły 56% grupy ($n=61$), a chłopcy 44% ($n=48$). W grupie z hHcy dziewczęta stanowiły 54% ($n=20$), a chłopcy 46% ($n=17$). Płeć dziecka nie miała statystycznie istotnego związku z występowaniem hHcy ($p=0,9329$ test χ^2 z poprawką Yatesa)(wykres 9).



Wykres 9. Występowanie hHcy w grupie bez padaczki w zależności od płci . W grupie z prawidłowym stężeniem Hcy 100% = 72, w grupie z hHcy 100% = 37.

5. 2. 3. Występowanie hHcy w zależności od wieku

Analizowano związek występowania hHcy z wiekiem pacjentów w obu grupach: pacjentów z padaczką i bez rozpoznanej padaczki. Średni wiek chorych był zbliżony zarówno w grupie z prawidłowym jak i podwyższonym stężeniem Hcy i wynosił odpowiednio 11,25 i 11,19 lat. Nie obserwowano statystycznie istotnej różnicy ($p=0,5527$ dla dzieci z padaczką i $p=0,3972$ dla dzieci bez padaczki, test Manna-Whitney'a). Szczegółowe wyniki umieszczono w tabeli 16.

Tabela 16. Średni wiek pacjentów w grupie badanej

Stężenie homocysteiny [μmol/l]	Średni wiek [lata]	Odchylenie standardowe	Minimalny wiek [lata]	Maksymalny wiek [lata]	Mediana [lata]	Istotność statystyczna $p < 0,05$ (test Manna-Whitney'a)
Pacjenci z padaczką						
Prawidłowe stężenie Hcy n = 94	11,36	4,89	1,5	18	13	$p=0,5527$
hHcy n = 46	11,04	4,67	1,0	17	13	
Pacjenci bez padaczki						
Prawidłowe stężenie Hcy n = 72	10,81	5,23	1,0	18,0	12	$p=0,3972$
hHcy n = 37	11,93	4,4	1,0	18,0	13	

5. 2. 4. Występowanie hHcy w zależności od stwierdzanych rozpoznań

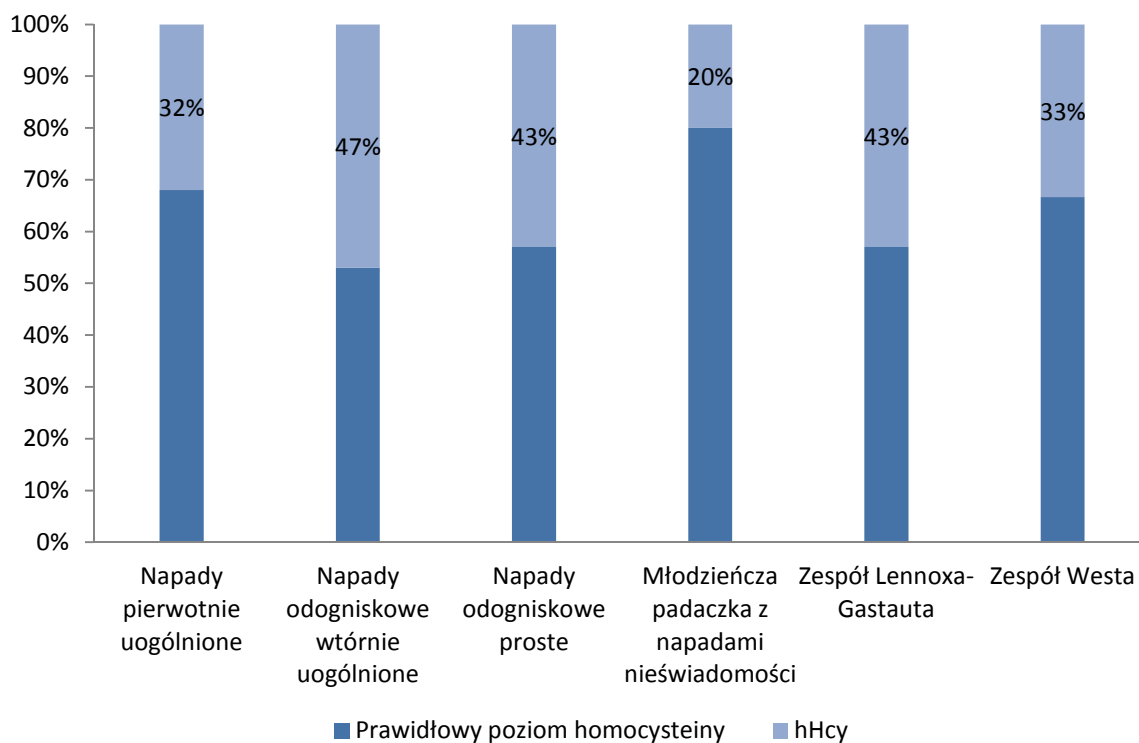
Jedną z grup badanych stanowili chorzy z rozpozną padaczką. Drugą grupę stanowili chorzy, u których ostatecznie nie rozpoznano padaczki lub po wykluczeniu padaczki z powodów innych zgłaszanych dolegliwości postawiono rozpoznanie inne niż padaczka. Rodzaj występujących rozpoznań w badanej grupie zamieszczono w tabeli. Nie obserwowano istotności statystycznej pomiędzy występowaniem hHcy, a jakimkolwiek zespołem chorobowym (tabela 17)

Tabela 17. Występowanie hHcy u chorych z rozpoznaniem innym niż padaczka. G24 - dystonia, G80 - mózgowe porażenie dziecięce, G43 - migrenowe bóle głowy, G44 - napięciowe bóle głowy, G72 - porażenie okresowe, F90 - zespół nadpobudliwości ruchowej z deficytami uwagi, F95 - tiki, F44 - zaburzenia konwersyjne, F84 - całościowe zaburzenia rozwoju, F93, zaburzenia emocjonalne, F98 - zaburzenia zachowania, F51 - fobia społeczna, F43 - zespół stresu pourazowego, R56 - drgawki niesklasyfikowane (drgawki gorączkowe), R42- omdlenie, I63- zawał mózgu, M54 - rwa kulszowa, H82 - zawroty głowy (wg Międzynarodowej klasyfikacji ICD-10)(50).

ICD-10	Pacjenci z padaczką			Pacjenci bez padaczki		
	Liczba pacjentów z prawidłowym stężeniem Hcy	Liczba pacjentów z hHcy	Istotność statystyczna p<0,05 Test dokładny Fishera dwustronny	Liczba pacjentów z prawidłowym stężeniem Hcy	Liczba pacjentów z hHcy	Istotność statystyczna p <0,05 Test dokładny Fishera dwustronny
G24	0	0	0	1	0	p=1,000
G80	4	4	P=0,4387	2	2	p=0,6033
G43	0	0	0	7	4	p=1,000
G44	0	0	0	8	3	p=0,7153
G72	0	0	0	1	0	p=1,000
F90	2	0	P=1,000	7	2	p=0,4190
F95	0	0	0	3	2	p=1,000
F44	1	1	P=0,55	4	4	p=0,4399
F84	2	0	P=1,00	0	0	-
F93	0	0	0	1	0	p=1,000
F98	0	0	0	2	0	p=0,5474
F51	0	0	0	0	1	p=0,3394
F43	0	0	0	3	2	p=1,000
R56	0	0	0	7	4	p=1,000
R42	0	0	0	0	1	p=0,3395
I63	0	0	0	1	3	p=0,1124
M54	1	0	P=1,000	0	0	-
H82	0	0	0	1	0	p=1,000

5. 2. 5. Występowanie hHcy w zależności od rodzaju występujących napadów i zespołów padaczkowych

W grupie pacjentów z padaczką badano związek pomiędzy obserwowanym rodzajem napadów padaczkowych lub rozpoznanych zespołów padaczkowych z występowaniem hHcy. Padaczkę z napadami pierwotnie uogólnionymi obserwowano u 50 pacjentów, z czego 16 miało hHcy. W grupie 94 pacjentów z padaczką z napadami częściowymi złożonymi wtórnie uogólnionymi 64 miało prawidłowe stężenie Hcy, a 30 miało hHcy. W przypadku 90 pacjentów z napadami częściowymi prostymi hHcy obserwowano u 27, a u pozostałych 63 stężenie Hcy był prawidłowe. W rzadszych zespołach padaczkowych tj.: młodzieńczej padaczce z napadami nieświadomości w grupie 12 pacjentów tylko 2 miało hHcy, zespole Lennox-Gastauta na 10 pacjentów 3 prezentowało hHcy, w zespole Westa na 4 pacjentów 1 miał hHcy i wreszcie w zespole Dravet na 3 pacjentów u żadnego nie obserwowano hHcy. W żadnym rodzaju napadów lub zespołów padaczkowych nie obserwowano statystycznie istotnej różnicy w występowaniu hHcy. Szczegółowe wyniki dla poszczególnych napadów i zespołów podano w tabeli 18.



Wykres 10. Występowanie hHcy w zależności od rodzaju występujących napadów lub zespołu padaczkowego. W grupie napadów pierwotnie uogólnionych 100% = 50 osób, w grupie napadów odogniskowych wtórnie uogólnionych 100% = 94,

w napadach odogniskowych prostych 100% = 90, w młodzieńczej padaczce z napadami nieświadomości 100% = 12, w zespole Lennox- Gastauta 100% = 10, a w zespole Westa 100% = 4.

Tabela 18. Występowanie hHcy w zależności od rodzaju obserwowanego napadu lub zespołu padaczkowego

Rodzaj napadu lub zespołu padaczkowego	Liczba pacjentów z prawidłowym stężeniem Hcy n (%)	Liczba pacjentów z hHcy n (%)	wartość p	Test statystyczny
Napady pierwotnie uogólnione	34 (68%)	16 (32%)	p=0,9786	Chi ² z poprawką Yatesa
Napady odogniskowe wtórnie uogólnione	64 (53%)	30 (47%)	p=0,8825	Chi ² z poprawką Yatesa
Napady odogniskowe proste	63 (57%)	27 (43%)	p=0,4366	Chi ² z poprawką Yatesa
Młodzieńcza padaczka z napadami nieświadomości	10 (80%)	2 (20%)	p=0,3366	Test dokładny Fishera dwustronny
Zespół Lennox-Gastauta	7 (57%)	3 (43%)	p=0,8890	Test dokładny Fishera dwustronny
Zespół Westa	3 (66%)	1 (33%)	p=1,000	Test dokładny Fishera dwustronny
Zespół Dravet	3 (100%)	0	p=0,55	Test dokładny Fishera dwustronny

5. 2. 6. Występowanie hHcy w zależności od wartości BMI pacjentów

Analizowano związek pomiędzy wartością BMI a występowaniem hHcy. Zarówno w grupie z rozpozną padaczką, jak i w grupie bez padaczki nie obserwowano statystycznie istotnego związku pomiędzy wartością BMI a stężeniem Hcy ($p=0,5671$ dla grupy z padaczką i $p=0,7432$ dla grupy bez padaczki, test Manna-Whitney'a). Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli 19 i 20.

Tabela 89. Wartości BMI w grupie badanej w zależności od występowania hHcy

Stężenie Hcy	Średnie BMI [kg/m ²]	Odchylenie standardowe	Minimalne wartości BMI	Maksymalne wartości BMI	Mediana	Istotność statystyczna $p < 0,05$ test Manna-Whitney'a
Pacjenci z padaczką						
Prawidłowe stężenie Hcy n=94	18,9	4,73	9,7	35,8	17,9	$p=0,5671$
hHcy n=46	19,6	5,15	10,9	33,8	18,0	
Pacjenci bez padaczki						
Prawidłowe stężenie Hcy n=72	19,0	4,3	9,0	30,3	18,7	$p=0,7432$
hHcy n=37	19,3	3,7	12,8	28	18,8	

Analizowano związek pomiędzy wartością BMI w zależności od stosowania LPP. Średnia wartość BMI w grupie pacjentów leczonych wyniosła $19,85 \pm 4,78$ $\mu\text{mol/l}$, a w grupie bez LPP $18,02 \pm 3,89$ $\mu\text{mol/l}$ ($p=0,0042$ test Manna-Whitney'a). Szczegółowa analiza zamieszczona została w tabeli 20.

Tabela 20. Wartości BMI w zależności od stosowania lub nie farmakoterapii LPP

	Liczebność grupy [n]	Średnia wartość BMI [kg/m ²]	Odchylenie standardowe	Wartości minimalne BMI [kg/m ²]	Wartości maksymalne BMI [kg/m ²]	Mediana	Istotność statystyczna p<0,05 test Manna-Whitney'a
BMI	Pacjenci leczeni	150	19,85	4,78	9,72	35,78	p=0,0042
	Pacjenci nieleczeni	99	18,02	3,89	9,00	30,3	

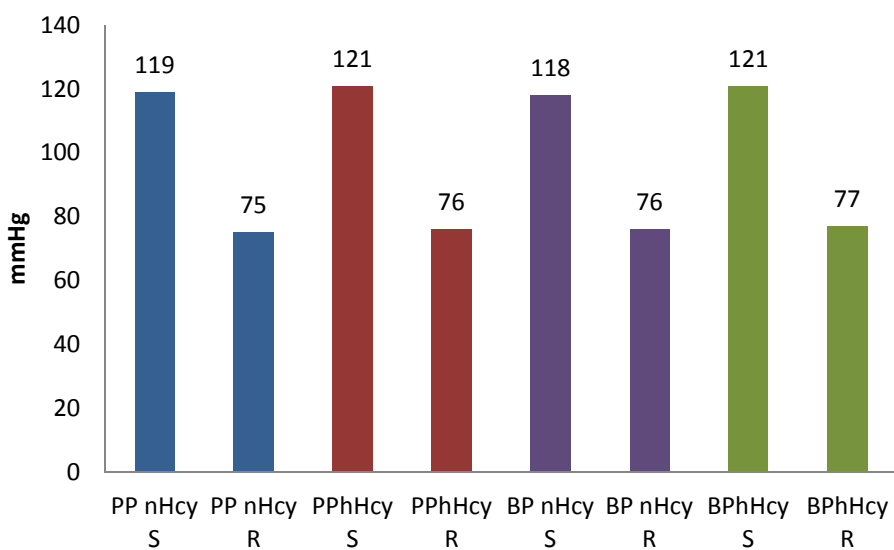
5. 2. 7. Wpływ występowania hHcy na wartość ciśnienia tętniczego krwi

Wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego w grupie dzieci z padaczką i bez padaczki analizowano w grupach z prawidłowym i podwyższonym stężeniem Hcy. Średnie ciśnienia skurczowe w grupie dzieci z padaczką wyniosło: 119,5 mmHg, a w grupie pacjentów bez padaczki 119mmHg. W obu grupach nie było istotności statystycznej pomiędzy wartością ciśnienia skurczowego krwi a wartością prawidłową lub podwyższoną Hcy (p=0,6066 w grupie z padaczką i p=0,2597 w grupie bez padaczki, test Manna-Whitney'a). Średnie ciśnienie rozkurczowe w obu grupach wynosiły odpowiednio: 76 i 77mmHg i nie wykazano statystycznej istotności pomiędzy obu parametrami tj. wartością ciśnienia rozkurczowego a stężeniem Hcy (odpowiedni dla grupy z padaczką p=0,3927 i p=0,6635 dla rozpoznań innych niż padaczka, test Manna-Whitney'a).Szczegółowe wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego zamieszczono w tabeli 21.

Tabela 21. Wartości ciśnienie skurczowego i rozkurczowego w grupie badanej

Stężenie Hcy	Średnie ciśnienie skurczowe [mmHg]	Odchylenie standardowe	Minimalne wartości ciśnienia skurczowego [mmHg]	Maksymalne wartości ciśnienie rozkurczowego [mmHg]	Mediana	Istotność statystyczna p<0,05
Pacjenci z padaczką						
Prawidłowe stężenie Hcy n = 94	119	14,9	80	158	120	p=0,6066
hHcy n = 46	121	19,7	83	166	119,5	
Pacjenci bez padaczki						
Prawidłowe stężenie Hcy n = 72	118	16,36	85	152	117	p=0,2597
hHcy n = 37	121	13,22	90	153	120	
Stężenie Hcy	Średnie ciśnienie skurczowe [mmHg]	Odchylenie standardowe	Minimalne wartości ciśnienia skurczowego [mmHg]	Maksymalne wartości ciśnienie rozkurczowego [mmHg]	Mediana	Istotność statystyczna p<0,05
Pacjenci z padaczką						
Prawidłowe stężenie Hcy n = 94	75	12,9	41	114	74	p=0,3927
hHcy	76	16,1	40	109	76,5	

n = 46						
Pacjenci bez padaczki						
Prawidłowe stężenie Hcy n = 72	76	13,1	48	114	77	p=0,6635
hHcy n = 37	77	11,5	57	99	75	



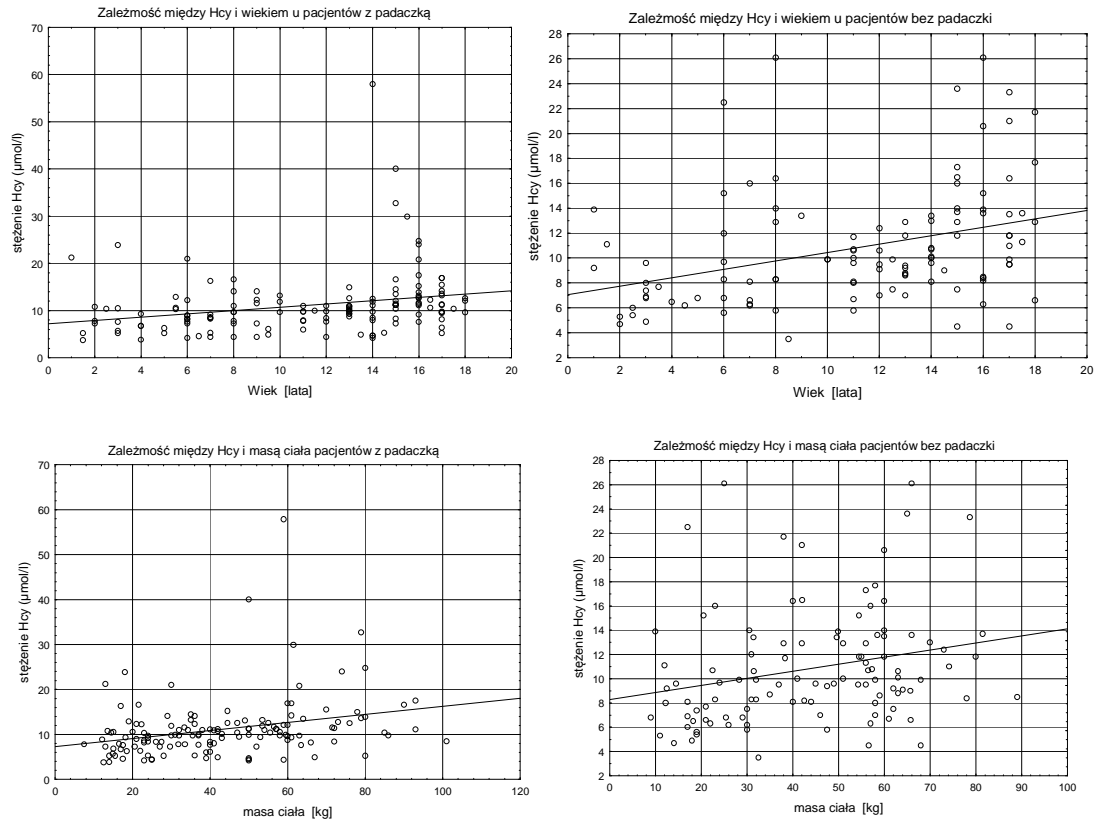
Wykres 11. Średnie wartości ciśnień tętniczych krwi w grupach: PPnHcyS - pacjenci z padaczką z prawidłowym stężeniem hHcy średnia wartość ciśnienia skurczowego; PPnHcyR - pacjenci z padaczką z prawidłowym stężeniem Hcy średnia wartość ciśnienia rozkurczowego; PPhHcyS - pacjenci z padaczką z hHcy średnia wartość ciśnienia skurczowego; PPhHcyR - pacjenci z padaczką z hHcy średnia wartość ciśnienia rozkurczowego; BPnHcyS - średnia pacjenci bez padaczki z prawidłowym stężeniem Hcy wartość ciśnienia skurczowego; BPnHcyR - pacjenci bez padaczki z prawidłowym stężeniem Hcy średnia wartość ciśnienia rozkurczowego; BPhHcyS - pacjenci bez padaczki z hHcy średnia wartość ciśnienia skurczowego; BPhHcyR - pacjenci bez padaczki z hHcy średnia wartość średniego ciśnienia rozkurczowego. Oś y wartości ciśnienia, oś x - grupy pacjentów.

5. 3. Korelacja stężeń Hcy z badanymi parametrami

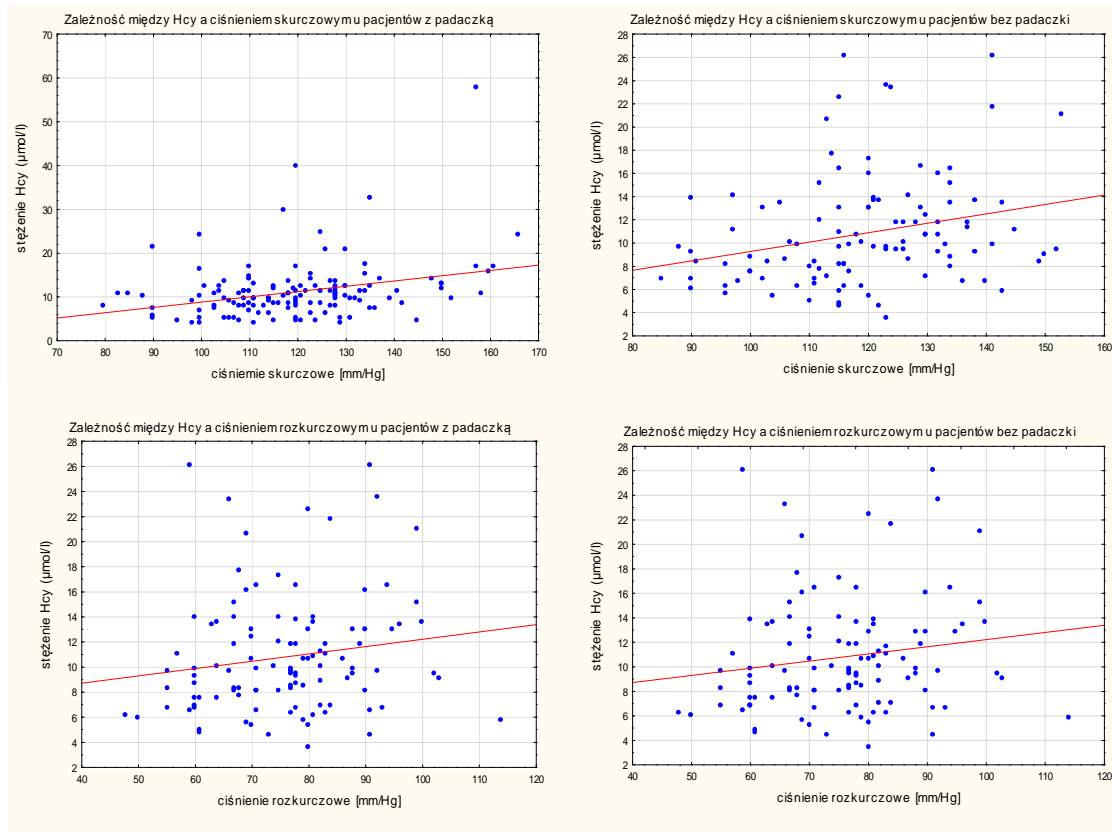
W badanej grupie pacjentów z padaczką obserwowano statystycznie istotną korelację pomiędzy stężeniem Hcy a takimi parametrami, jak: wzrost, BMI, wiek, masa ciała, ciśnienie skurczowe i rozkurczowe. W grupie bez padaczki obserwowano, istotną statystycznie, korelację pomiędzy Hcy a wzrostem, wiekiem, masą ciała i ciśnieniem skurczowym. Szczegółowe wyniki współczynnika korelacji rang Spearmana podano w tabeli 22.

Tabela 22 Korelacja porządku rang Spearmana Hcy ze wzrostem, BMI, masą ciała, ciśnieniem skurczowym i rozkurczowym, wiekiem w grupie pacjentów z padaczką i bez padaczki

Korelacja porządku rang Spearmana	Pacjenci z padaczką	Pacjenci bez padaczki
Hcy i wzrost	$R_s = 0,3974;$ $p=0,000001$	$R_s = 0,3752;$ $p=0,000058$
Hcy i BMI	$R_s = 0,2968;$ $p=0,000369$	$R_s = 0,1653;$ $p=0,085799$
Hcy i wiek	$R_s = 0,3973;$ $p=0,000001$	$R_s = 0,4233;$ $p=0,000005$
Hcy i masa ciała	$R_s = 0,3724;$ $p=0,000006$	$R_s = 0,3047;$ $p=0,001274$
Hcy i ciśnienie skurczowe	$R_s = 0,3010;$ $p=0,000301$	$R_s = 0,3049;$ $p=0,001261$
Hcy i ciśnienie rozkurczowe	$R_s = 0,2805;$ $p=0,000787$	$R_s = 0,1668;$ $p=0,082982$



Wykres 12. Korelacje stężeń Hcy [μmol/l] z wiekiem pacjentów i [lata] i masą ciała [kg]



Wykres 13. Korelacje stężeń Hcy [μmol/l] z wartościami ciśnień skurczowych i rozkurczowych [mmHg]

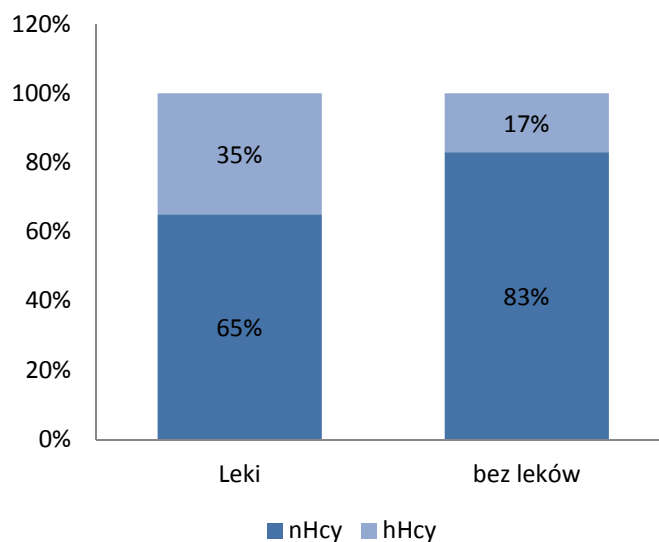
5. 4. Zależność pomiędzy występowaniem hHcy a stosowaniem LPP

5. 4. 1. Związek pomiędzy występowaniem hHcy a stosowaniem LPP

Oceniano związek pomiędzy występowaniem hHcy a stosowaniem leków przeciwpadaczkowych w grupie dzieci z i bez padaczki. W grupie dzieci z rozpoznaną padaczką 93% pacjentów z hHcy było leczonych przynajmniej jednym lekiem przeciwpadaczkowym, podczas gdy w grupie dzieci bez padaczki 78% pacjentów z hHcy nie stosowało leków przeciwpadaczkowych. Nie stwierdzono istotności statystycznej pomiędzy stosowaniem leków przeciwpadaczkowych a występowaniem hHcy. Dokładne dane podano w tabeli 23.

Tabela 23. Wpływ stosowania leków przeciwpadaczkowych na występowanie hHcy w grupie dzieci z padaczką, $p=0,1781$, test dokładny Fishera dwustronny

	leki	bez leków
Prawidłowe stężenie Hcy	79 (84%)	15 (16%)
hHcy	43 (93%)	3 (7%)



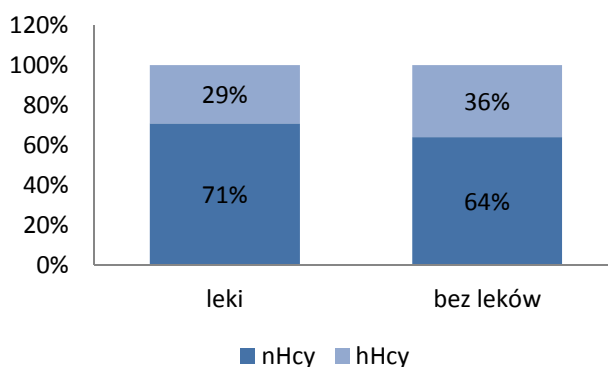
Wykres 14. Występowanie hiperhomocysteinemii (hHcy) i prawidłowego stężenia homocysteiny (nHcy) w populacji dzieci z padaczką w zależności od stosowania LPP. W grupie pacjentów pobierających LPP nazwanych na osi x "Leki" 100% = 122 pacjentów, w grupie niestosującej LPP "bez leków" 100% = 18 osób.

W grupie z padaczką leki przeciwpadaczkowe stosowało 124 pacjentów, z czego 80 miało prawidłowe stężenie Hcy, a u pozostałych 44 stwierdzono hHcy. W

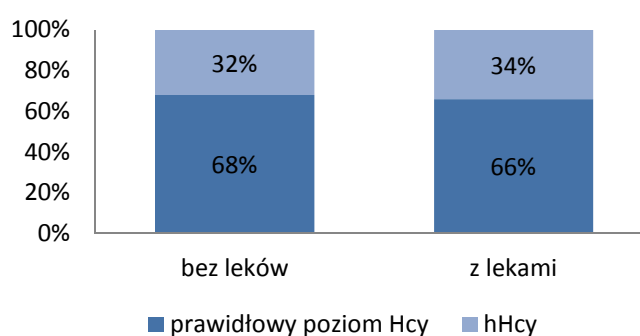
grupie bez padaczki 21 pacjentów było leczonych lekami przeciwpadaczkowymi, w tym u 8 obserwowano hHcy, a u pozostałych 13 stężenie Hcy był w zakresie normy (tabela 24).

Tabela 24. Wpływ stosowania leków przeciwpadaczkowych na występowanie hHcy w grupie dzieci bez padaczki, $p=0,6419$, test χ^2 z poprawką Yatesa

	leki	bez leków
Prawidłowe stężenie Hcy	20 (28%)	52 (72%)
hHcy	8 (22%)	29 (78%)



Wykres 15. Występowanie hiperhomocysteinemii (hHcy) i prawidłowego stężenia Hcy (nHcy) w grupie dzieci bez padaczki. Dla grupy stosującej LPP "Leki" 100%=28, dla grupy nieleczonej LPP "bez leków" 100% = 81.



Wykres 16. Występowanie hHcy w grupie dzieci leczonych i nieleczonych lekami przeciwpadaczkowymi w całej grupie bez względu na rozpoznanie padaczki. Hiperhomocysteinemia występuje u 32% pacjentów nieleczonych i u 34% pacjentów leczonych lekami przeciwpadaczkowymi. Dla grupy nieleczonej LPP 100% = 150 pacjentów, w grupie leczonej LPP 100% = 99 pacjentów.

5. 4. 2. Występowanie hHcy w zależności od rodzaju stosowanego LPP

Analizowano wpływ leków przeciwpadaczkowych na występowanie hHcy w zależności od rodzaju stosowanego leczenia przeciwpadaczkowego stosowanego w monoterapii, jak i w politerapii zarówno w grupie dzieci leczonych lekami przeciwpadaczkowymi z powodu padaczki, jak i w grupie leczonej LPP z innych przyczyn. Nie wykazano istotności statystycznej badanych zmiennych. Szczegółowe wyniki uzyskane w tej analizie zamieszczono w tabeli 25.

Wpływ poszczególnych leków przeciwpadaczkowych na stężenie Hcy analizowano w grupie dzieci bez rozpoznanej padaczki. W grupie tej stosowano okskarbazepinę, karbamazepinę, topiramę, lamotryginę i kwas walproinowy. Nie stwierdzono statystycznej istotności w występowaniu hHcy w zależności od rodzaju stosowanego leku. Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli 26.

Tabela 25 Występowanie hHcy w zależności od rodzaju stosowanego leczenia LPP, cała grupa.

Lek przeciwpadaczkowy	Stężenie Hcy	Liczba pacjentów [n]	Średnie dawki leku [mg/kg/mc/dobę]	Odchylenie standardowe	Minimalne wartości dawek leku [mg/kg/mc/dobę]	Maksymalne wartości dawek leku [mg/kg/mc/dobę]	Mediana	Istotność statystyczna p<0,05
Kwas walproinowy	Prawidłowe stężenie Hcy	57	22,62	9,67	8,0	49,0	22,0	p=0,1603 Test Manna-Whitney'a
	hHcy	37	19,85	8,58	6,3	37,0	18,0	
Okskarbazepina	Prawidłowe stężenie Hcy	19	20,68	8,39	10,0	41,0	18,0	p=0,5075 Test Manna-Whitney'a
	hHcy	8	23,12	9,15	8,0	35,0	22,5	
Topiramet	Prawidłowe stężenie Hcy	20	3,5	2,89	0,02	9,0	2,45	p=0,7081 Test Manna-Whitney'a
	hHcy	11	3,96	3,76	0,3	14,0	3,3	
Lamotrygina	Prawidłowe stężenie homocysteiny	20	4,62	5,18	0,1	18,7	2,45	p=0,4747 TestManna-Whitney'a
	hHcy	4	6,7	5,29	1,6	14,0	5,6	
Karbamazepina	Prawidłowe stężenie Hcy	12	11,16	7,56	1,7	26,0	10,85	p=0,4715 Test Manna-Whitney'a
	hHcy	8	8,93	5,03	0,5	17,0	7,8	

Tabela 26. Występowanie hHcy w grupie pacjentów stosujących leki przeciwpadaczkowe w grupie z padaczką w zależności od rodzaju LPP

Lek przeciwpadaczkowy	Stężenie Hcy	Liczba pacjentów [n]	Średnie dawki leku[mg/kg/mc/dobę]	Odchylenie standardowe	Minimalne wartości dawek leku [mg/kg/mc/dobę]	Maksymalne wartości dawek leku [mg/kg/mc/dobę]	mediana	Istotność statystyczna p<0,05
Kwas walproinowy	Prawidłowe stężenie Hcy	46	24,3	9,6	8,0	49	24	p=0,0853 Test
	hHcy	31	20,2	8,9	6,3	37	20	Manna-Whitney'a
okskarbazepina	Prawidłowe stężenie Hcy	18	21,2	8,3	10	41	19	p=0,4304 Test
	hHcy	7	23,7	9,7	8	35	26	Manna-Whitney'a
topiramát	Prawidłowe stężenie Hcy	16	4,1	2,9	0,02	9,0	3,9	p=0,9322 test
	hHcy	9	4,3	4,0	0,3	14	3,3	Manna-Whitney'a
Lamotrygina	Prawidłowe stężenie Hcy	19	4,7	5,3	0,1	18,7	2,4	p=0,4437 Test
	hHcy	3	7,4	6,2	1,6	14,0	6,7	Manna-Whitney'a
karbamazepina	Prawidłowe stężenie Hcy	10	10,5	8,0	1,7	26	8,85	p=1,000 Test
	hHcy	8	8,9	5,0	0,5	17	7,8	Manna-

								Whitney'a
klonazepam	Prawidłowe stężenie Hcy	5	0,06	0,02	0,02	0,08	0,06	-
	hHcy	3	0,34	0,3	0,009	0,6	0,4	
wigabatryna	Prawidłowe stężenie Hcy	3	73,3	56,7	20	133	67	p=0,8691 test Manna- Whitney'a
	hHcy	4	68,5	37,3	29	111	67	
Lewetyracetam	Prawidłowe stężenie Hcy	5	34,0	13	17	50	38	-
	hHcy	1	25	0	25	25	25	
Etosuksymid	Prawidłowe stężenie Hcy	2	22,5	3,5	20	25	22,5	-
	hHcy	1	17	0,0	17	17	17	
fenobarbital	Prawidłowe stężenie Hcy	1	25	0	25	25	25	-
	hHcy	1	0,3	0	0,3	0,3	0,3	
tiagabina	Prawidłowe stężenie Hcy	0	0	0	0	0	0	-
	hHcy	1	0,4	0	0,4	0,4	0,4	

Tabela 27. Wpływ poszczególnych leków przeciwpadaczkowych na stężenie homocysteiny w grupie dzieci bez padaczki

Lek przeciwpadaczkowy	Stężenie Hcy	Liczebność grupy [n]	Średnie dawki leku [mg/kg/mc/dobę]	Odchylenie standardowe	Minimalne dawki [mg/kg/mc/dobę]	Maksymalne dawki [mg/kg/mc/dobę]	Mediana	Istotność statystyczna p<0,05
Kwas walproinowy	Prawidłowe stężenie Hcy	11	15,6	6,5	9,0	29,0	13,0	p=0,4505 test dokładny Fishera, dwustronny
	hHcy	6	18,3	7,2	12	29	16	
Topiramet	Prawidłowe stężenie Hcy	4	1,1	0,6	0,6	2,0	0,95	-
	hHcy	2	2,3	1,9	0,9	3,6	2,25	
Okskarbazepina	Prawidłowe stężenie Hcy	1	11,0	0	11	11	11	-
	hHcy	1	19	0	19	19	19	
Karbamazepina	Prawidłowe stężenie Hcy	2	14,35	4,6	11,1	17,6	14,4	-
	hHcy	0	0	0	0	0	0	
Lamotrygina	Prawidłowe stężenie Hcy	1	2,9	0	2,9	2,9	2,9	-
	hHcy	1	4,5	0	4,5	4,5	4,5	

5. 4. 3. Występowanie hHcy w zależności od stosowania monoterapii lub politerapii

Analizowano wpływ stosowanych leków w politerapii w grupie badanej. Nie wykazano statystycznie znamiennej różnicy w występowaniu hHcy w zależności od mono- lub politerapii w obu grupach. W grupie dzieci z rozpoznaną padaczką leczenie więcej niż jednym lekiem przeciwpadaczkowym stosowano u 50 pacjentów, co stanowi 36% pacjentów z padaczką. Hiperhomocysteinemię obserwowano wśród 38% pacjentów leczonych w politerapii, podczas gdy hHcy w grupie leczonych w monoterapii występowała u 30% badanych. Prawidłowe stężenie Hcy obserwowano w grupie dzieci z padaczką u 67% pacjentów leczonych w monoterapii i 33% pacjentów leczonych w politerapii. Hiperhomocysteinemię obserwowano również częściej wśród pacjentów leczonych w monoterapii, stanowili oni 59% tej grupy, podczas gdy pacjenci leczeni w politerapii mający podwyższone stężenie Hcy stanowili 41% grupy z hHcy. Nie stwierdzono istotności statystycznej ($p=0,4366$, test χ^2 z poprawką Yatesa). Wyniki analizy zamieszczono w tabeli 28.

Tabela 28. Występowanie hHcy w zależności od mono- i politerapii w grupie dzieci z rozpoznaną padaczką ($p=0,4366$, test χ^2 z poprawką Yatesa)

	monoterapia	Politerapia
Prawidłowe stężenie Hcy	63 (67%)	31 (33%)
hHcy	27 (59%)	19 (41%)

W grupie pacjentów leczonych lekami przeciwpadaczkowymi bez rozpoznanej padaczki, hHcy występowała u 34% chorych. Wśród pacjentów, u których obserwowano hHcy wszyscy leczeni byli w monoterapii. U żadnego z pacjentów leczonych w politerapii nie stwierdzono hHcy. Nie obserwowano statystycznej różnicy między występowaniem hHcy a stosowaniem więcej niż dwóch leków przeciwpadaczkowych ($p=0,2973$, test dokładny Fishera dwustronny) (tabela 29).

Tabela 29. Wpływ leczenia w mono- i politerapii w grupie pacjentów bez padaczki leczonych lekami przeciwpadaczkowymi

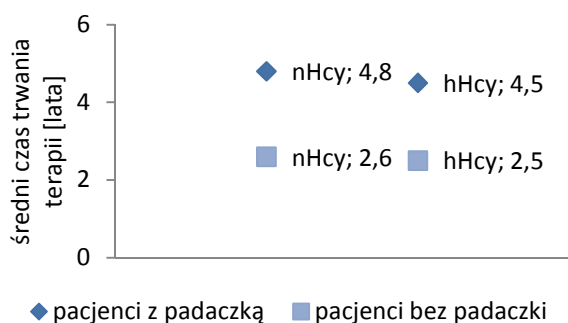
	Monoterapia	Politerapia
Prawidłowe stężenie Hcy	68 (94%)	4 (6%)
hHcy	37 (100%)	0 (0%)

5. 4. 4. Występowanie hHcy w zależności od czasu trwania terapii

W grupie z padaczką średni czas terapii wynosił $5,6 \pm 4,85$ lat w grupie z prawidłowym stężeniem Hcy i $4,7 \pm 4,41$ lat w grupie z hHcy, podczas gdy w grupie dzieci niechorujących na padaczkę wynosił odpowiednio $2,6 \pm 1,96$ lat w grupie z prawidłowym stężeniem Hcy i $2,5 \pm 2,01$ lat w grupie z hHcy. Czas trwania terapii nie wpływał istotnie statystycznie na wartości stężeń Hcy. Wartości minimalnych, maksymalnych i średnich czasów terapii w poszczególnych grupach zamieszczono w tabeli 30.

Tabela 30 Wpływ czasu trwania terapii na stężenie Hcy w grupie z i bez padaczki

Zakresy stężeń Hcy	Liczba pacjentów n	Średni czas terapii (lata)	Minimalny czas terapii (lata)	Maksymalny czas terapii (lata)	Mediana	Istotność statystyczna Test Manna-Whitney'a (istotność $p < 0,05$)
Pacjenci z padaczką						
Prawidłowe stężenie Hcy	80	5,6	0,02	17	4	$p=0,2582$
hHcy	44	4,7	0,08	16	3	
Pacjenci bez padaczki						
Prawidłowe stężenie Hcy	13	2,6	0,04	6	3	$p=0,9134$
hHcy	8	2,5	0,08	5	2	



Wykres 17. Średni czas trwania terapii LPP w grupie pacjentów z prawidłowym stężeniem Hcy (nHcy) i podwyższonym (hHcy)

Badano korelację pomiędzy stężeniem homocysteiny a czasem trwania terapii przy zastosowaniu współczynnika korelacji rang Spearmana, która wykazała statystycznie istotny związek pomiędzy wzrostem stężenia Hcy a czasem trwania terapii w przypadku analizy całej grupy ($R_s = 0,1429$ $p = 0,0241$). W grupie dzieci z padaczką stwierdzono istotną statystycznie korelację pomiędzy wartością stężenia Hcy a czasem terapii ($R_s = 0,2181$ $p = 0,0096$), podczas gdy nie ma podobnej korelacji w grupie bez padaczki ($R_s = 0,1137$ $p = 0,2388$).

5. 5. Ocena podstawowych parametrów biochemicznych, morfologii krwi, czynników zapalnych, TSH w zależności od występowania hHcy

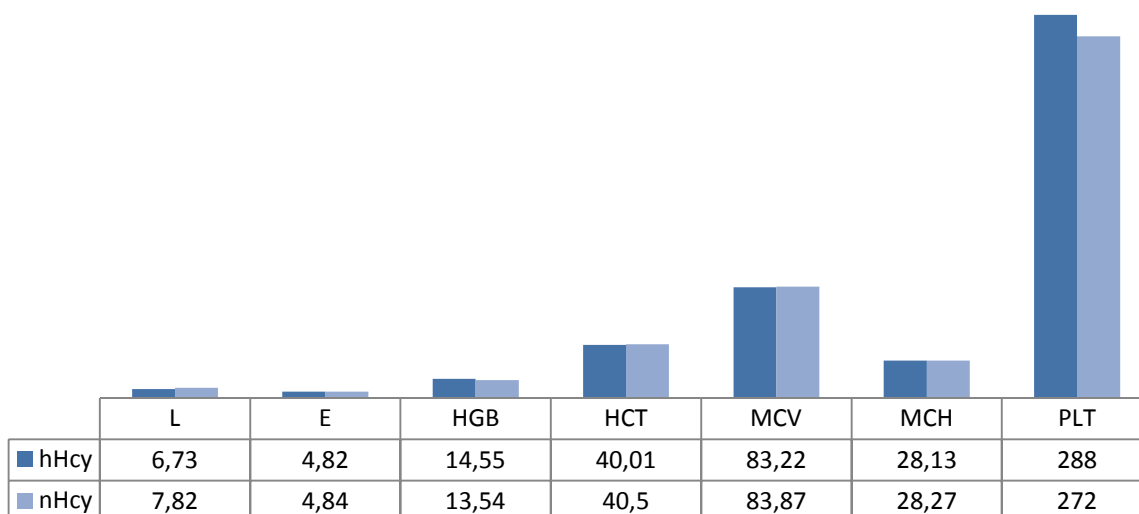
Analizie poddano podstawowe parametry biochemiczne tj. morfologię krwi obwodowej, próby wątrobowe, stężenie elektrolitów, stężenie glukozy, parametry biochemiczne pracy nerek tj. mocznik i kreatyninę, TSH, czynniki zapalne: CRP i OB, parametry gospodarki lipidowej: cholesterol całkowity, lipoproteiny wysokiej niskiej gęstości (HDL, LDL) i trójglicerydy. Wyniki w grupie dzieci z padaczką z i bez hHcy były podobne i nie obserwowano statystycznie znamiennych różnic w/w parametrów z występowaniem hHcy w obu grupach. Szczegółowe wyniki zamieszczono w tabeli 31.

Tabela 31. Parametry funkcji nerek, wątroby, morfologia, gospodarka lipidowa, TSH, parametry zapalne w grupie pacjentów z padaczką z i bez hHcy

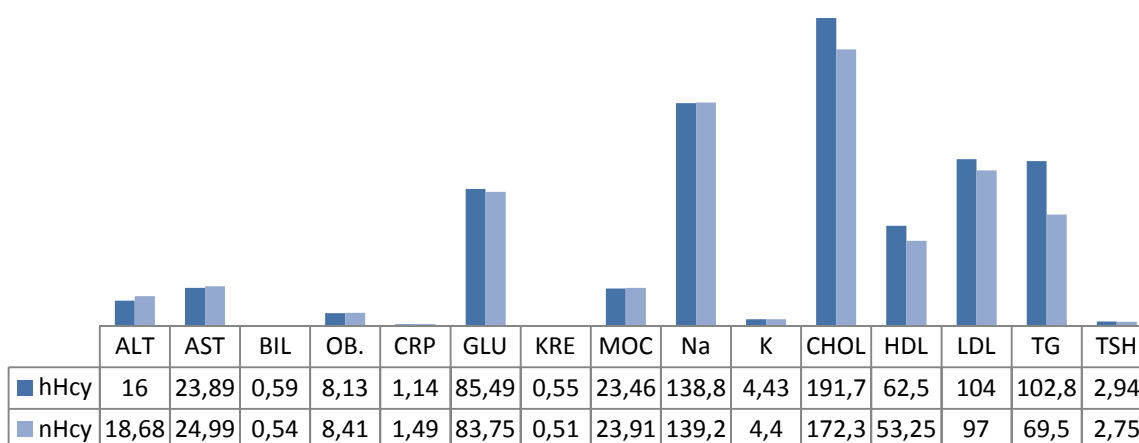
Zakresy stężeń Hcy	Średnie wartości analizowanych parametrów [jednostki poszczególnie podane w wierszach]	Odchylenie standardowe	Wartości minimalne	Wartości maksymalne	Mediana	Istotność statystyczna (test Manna-Whitney'a)
Morfologia krwi obwodowej – leukocyty [$\times 10^3/\mu\text{l}$]						
Prawidłowe n=94	7,0	7,19	3,4	7,3	5,1	p=0,3408
hHcy n=46	6,5	1,83	2,6	10,6	6,1	
Morfologia krwi obwodowej - erytrocyty [$\times 10^6/\mu\text{l}$]						
Prawidłowe n=94	4,63	0,41	3,4	6,0	4,64	p=0,1053

hHcy n=46	4,84	0,8	3,32	8,4	4,77	
Morfologia krwi obwodowej - hemoglobina [g/dl]						
Prawidłowe n=94	13,17	1,15	10,6	16,5	13,1	p=0,2004
hHcy n=46	13,44	1,27	10,9	15,9	13,3	
Morfologia krwi obwodowej - hematokryt [%]						
Prawidłowe n=94	39,32	3,08	28,9	47,5	39,05	p=0,1922
hHcy n=46	40,7	3,81	32,2	48,9	40,65	
Morfologia krwi obwodowej - średnia objętość krwinki czerwonej (MCV) [fL]						
Prawidłowe n=94	84,95	4,8	71,0	98,1	84,6	p=0,3824
hHcy n=46	85,73	5,1	68,5	97,0	86,0	
Morfologia krwi obwodowej - średni ciężar hemoglobiny w krwince (MCH) [pg]						
Prawidłowe n=94	28,64	1,9	21,5	33,6	28,7	p=0,9497
hHcy n=46	28,53	2,0	21,4	32,8	28,7	
Morfologia krwi obwodowej - płytki krwi [$\times 10^3/\mu\text{l}$]						
Prawidłowe n=94	252,5	88,28	36,7	548,0	251	p=0,7309
hHcy n=46	246,7	67	136	446	247	
Próby wątrobowe - aminotransferaza alaninowa [U/l]						
Prawidłowe n=94	15,9	12,17	4,0	105	13	p=0,5432
hHcy n=46	14,8	6,8	2,0	33	13,5	
Próby wątrobowe - aminotransferaza asparaginowa [U/l]						
Prawidłowe n=94	24,26	10,48	10	81	22	p=0,5813
hHcy n=46	22,45	6,1	13	45	21	
Próby wątrobowe - bilirubina [mg/dl]						
Prawidłowe n=94	0,49	0,26	0,16	2,15	0,43	p=0,7268
hHcy n=46	0,49	0,21	0,2	1,0	0,45	
Odczyn Biernackiego (OB) [mm/godz]						
Prawidłowe n=94	8,35	18,1	1,0	176	5	p=0,3568
hHcy n=46	6,02	4,8	1,0	23	5	
Białko C-reaktywne [norma <5,00]						
Prawidłowe n=94	1,1	1,68	0,16	5,49	0,35	p=0,1041
hHcy n=46	4,97	0,25	4,79	5,15	4,97	
Krew obwodowa - glukoza [mg/dl]						
Prawidłowe n=94	81,5	9,11	60	108	80,5	p=0,6771

hHcy n=46	82,19	9,34	62	100	83	
Parametry czynności nerek - kreatynina [mg/dl]						
Prawidłowe n=94	0,62	0,71	0,22	5,28	0,5	p=0,5913
hHcy n=46	0,54	0,16	0,27	0,9	0,55	
Parametry czynności nerek - mocznik [mg/dl]						
Prawidłowe n=94	24,33	6,72	11,0	38,0	24,0	p=0,4570
hHcy n=46	23,17	5,86	12,0	38,0	22,5	
Elektrolity krwi obwodowej -sód [mmol/l]						
Prawidłowe n=94	139,6	2,33	132,0	145,0	139	p=0,8225
hHcy n=46	139,5	3,00	127,0	145,0	140,0	
Elektrolity krwi obwodowej - potas [mmol/l]						
Prawidłowe n=94	4,3	0,31	3,5	5,0	4,3	p=0,2259
hHcy n=46	4,38	0,29	3,7	4,98	4,42	
Gospodarka lipidowa - cholesterol całkowity [mg/dl]						
Prawidłowe n=94	173,0	34,33	113	288	165,5	p=0,7559
hHcy n=46	167,7	29,0	116	205	161	
Gospodarka lipidowa - lipoproteiny wysokiej gęstości (HDL) [mg/dl]						
Prawidłowe n=94	59,2	17,56	32,0	84	60	p=0,2322
hHcy n=46	49,4	15,5	30	70	46	
Gospodarka lipidowa - lipoproteina niskiej gęstości (LDL) [mg/dl]						
Prawidłowe n=94	85,16	20,34	46,6	123	87,7	p=0,7830
hHcy n=46	88,58	32,93	34,5	136,7	90,1	
Gospodarka lipidowa- trójglicerydy (TG) [mg/dl]						
Prawidłowe n=94	110	92,11	34,0	322,0	80	p=0,1419
hHcy n=46	116,8	42,26	56	192,0	122	
Parametr funkcji tarczycy - hormon tyreotropowy (TSH) [μU/ml]						
Prawidłowe n=94	3,31	2,42	0,55	15,82	2,96	p=0,5676
hHcy n=46	2,93	1,63	0,38	6,44	2,74	



Wykres 18. Morfologia krwi obwodowej w grupie z padaczką z prawidłowym stężeniem Hcy (nHcy) i hiperhomocysteinemią (hHcy). L - leukocyty [$\times 10^3/\mu\text{l}$]; E- erytrocyty [$\times 10^6/\mu\text{l}$]; HGB - hemoglobina [g/dl]; HCT - hematokryt [%], MCV - średnia objętość krwinki czerwonej [fL]; MCH - średni ciężar hemoglobiny w krwince [pg], PLT - płytki krwi [$\times 10^3/\mu\text{l}$].



Wykres 19. Parametry funkcji nerek, wątroby, tarczycy, gospodarki lipidowej, czynniki zapalne, elektrolity w grupie pacjentów z padaczką z prawidłowym stężeniem Hcy (nHcy) i hiperhomocysteinemią (hHcy). ALT - aminotransferaza alaninowa [U/l]; AST - aminotransferaza asparaginowa [U/l]; BIL - bilirubina [mg/dl]; OB. - odczyn Biernackiego [mm/godz.]; CRP - białko C reaktywne [norma < 5,00]; GLU - glukoza [mg/dl]; KRE - kreatynina [mg/dl]; MOC - mocznik [mg/dl]; Na - sód [mmol/l]; K - potas [mmol/l]; CHOL - cholesterol [mg/dl]; HDL - lipoproteiny o wysokiej gęstości [mg/dl]; LDL - lipoproteiny o niskiej gęstości [mg/dl]; TG - trójglicerydy [mg/dl]; TSH - hormon tyreotropowy [$\mu\text{U/ml}$].

Analizę tych samych parametrów oceniających funkcję wątroby, nerek, układu krwiotwórczego, tarczycy, gospodarkę lipidową i stan zapalny wykonano w grupie dzieci bez padaczki w zależności od występowania lub nie hHcy. Wyniki w obu grupach były podobne, nie obserwowano statystycznie istotnego związku hHcy z żadnym oznaczanym parametrem. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli 32.

Tabela 32. Parametry funkcji nerek, wątroby, morfologia, gospodarka lipidowa, TSH, parametry zapalne w grupie pacjentów bez padaczki z i bez hHcy

Stężenie Hcy	Średnie wartości stężeń analizowanych parametrów (jednostki podano w wierszach)	Odchylenie standardowe	Wartości minimalne	Wartości maksymalne	Mediana	Istotność statystyczna p<0,05
Morfologia krwi obwodowej - leukocyty [$\times 10^3/\mu\text{l}$]						
Prawidłowe n=72	7,82	7,42	2,9	67	6,48	p=0,2724
hHcy n= 37	6,73	2,91	3,26	19	5,6	
Morfologia krwi obwodowej - erytrocyty [$\times 10^6/\mu\text{l}$]						
Prawidłowe n=72	4,84	0,411	3,66	5,92	4,89	p=0,7834
hHcy n=37	4,82	0,404	4,1	5,66	4,76	
Morfologia krwi obwodowej - hemoglobina [g/dl]						
Prawidłowe n=72	13,54	1,51	4,0	16,9	13,5	p=0,9870
hHcy n=37	14,55	5,8	12,1	48	13,4	
Morfologia krwi obwodowej - hematokryt [%]						
Prawidłowe n=72	40,5	3,42	32,5	47,4	40,8 5	p=0,5222
hHcy n=37	40,01	3,29	31,5	48,0	39,2	
Morfologia krwi obwodowej - średnia objętość krwinki czerwonej (MCV) [fL]						
Prawidłowe n=72	83,87	5,49	64,0	94,8	84,5	p=0,2491
hHcy n=37	83,22	4,95	72,1	93,8	83,0	

Morfologia krwi obwodowej - średni ciężar hemoglobiny w krwince (MCH) [pg]

Prawidłowe n=72	28,27	2,045	18,3	32,4	28,4	p=0,3945
hHcy n=37	28,13	1,4	25,00	31,6	27,9	

Morfologia krwi obwodowej - płytki krwi [$\times 10^3/\mu\text{l}$]

Prawidłowe n=72	272,71	82,73	32,8	502,0	271	p=0,7465
hHcy n=37	288,13	98,16	157,0	638,0	278	

Próby wątrobowe - aminotransferaza alaninowa [U/l]

Prawidłowe n=72	18,68	20,77	7,0	156,0	14	p=0,5879
hHcy n=37	16,00	6,56	6,0	36,0	15	

Próby wątrobowe - aminotransferaza asparaginowa [U/l]

Prawidłowe n=72	24,99	15,1	8,0	108,0	22	p=0,5491
hHcy n=37	23,89	8,2	13,0	44,0	22	

Próby wątrobowe - bilirubina [mg/dl]

Prawidłowe n=71	0,594	0,36	0,16	2,66	0,5	p=0,4443
hHcy n=36	0,549	0,29	0,21	1,45	0,5	

Odczyn Biernackiego [mm/godz.]

Prawidłowe n=72	8,41	7,66	1,0	45	6	p=0,6811
hHcy n=37	8,13	5,32	1,0	26	6	

Białko C-reaktywne [norma <0,50]

Prawidłowe n=11	1,49	1,45	0,23	4,13	1,1	p=0,8011
hHcy n=6	1,14	1,0	0,19	2,9	1,05	

Krew obwodowa - glukoza [mg/dl]

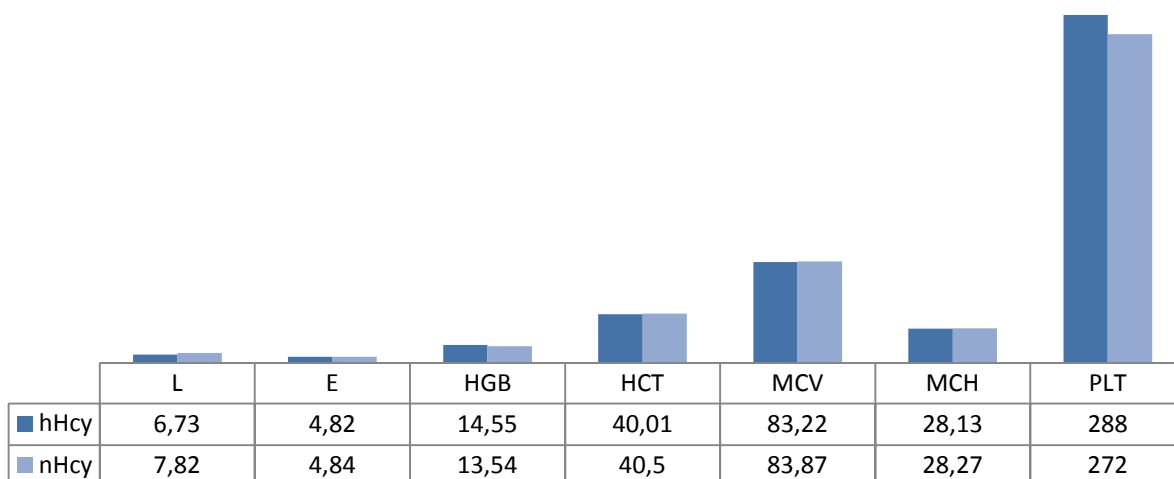
Prawidłowe n=72	83,75	9,58	55,0	111,0	84,0	p=0,3936
hHcy n=37	85,49	10,39	60	105	85	

Parametry funkcji nerek - kreatynina [mg/dl]

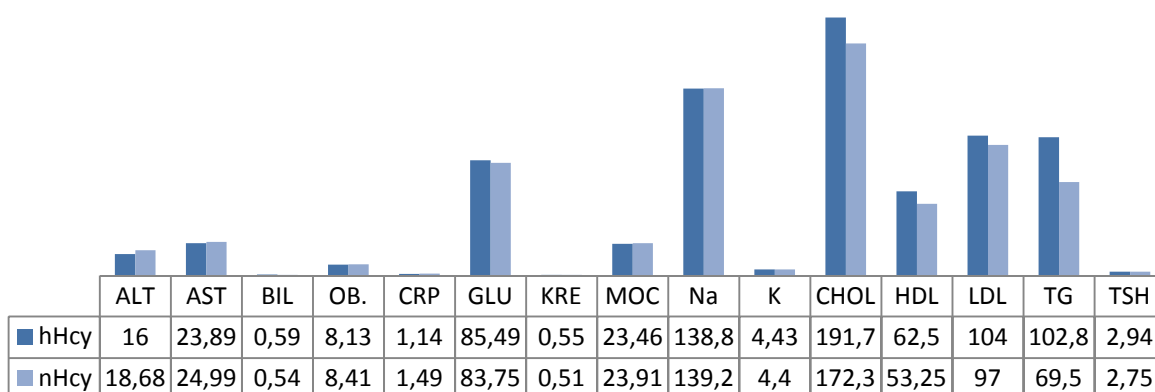
Prawidłowe n=58	0,51	0,15	0,2	0,85	0,49	p=0,2107
hHcy n=29	0,55	0,11	0,23	0,78	0,56	
Parametry funkcji nerek - mocznik [mg/dl]						
Prawidłowe n=58	23,91	6,28	12,0	43,0	23,0	p=0,3579
hHcy n=28	23,46	7,37	14,0	49,0	21,0	
Elektrolity krwi obwodowej - sód [mmol/l]						
Prawidłowe n= 72	139,2	2,38	133,0	146,0	140, 0	p=0,2414
hHcy n=37	138,8	2,15	135,0	145,0	139, 0	
Elektrolity krwi obwodowej - potas [mmol/l]						
Prawidłowe n=72	4,40	0,35	2,84	5,12	4,4	p=0,6198
hHcy n =37	4,43	0,37	3,5	5,25	4,51	
Gospodarka lipidowa- cholesterol całkowity [mg/dl]						
Prawidłowe n= 72	172,3	44,15	118,0	335,0	170	p=0,0496
hHcy n= 37	191,7	40,31	104,0	237,0	199	
Gospodarka lipidowa - lipoproteina o wysokiej gęstości (HDL) [mg/dl]						
Prawidłowe n= 72	62,5	18,38	26,0	100	63	p=0,3570
hHcy n= 37	53,25	14,66	35,00	67,00	55,5	
Gospodarka lipidowa - lipoproteina o niskiej gęstości (LDL) [mg/dl]						
Prawidłowe n= 72	97,0	40,23	49,0	199,0	78,0	p=0,6869
hHcy n=37	104	32,13	59,00	132	112, 5	
Gospodarka lipidowa - trójglicerydy [mg/dl]						
Prawidłowe n = 72	102,76	82,1	41,0	337,0	71,0	p=0, 4465
hHcy n=37	69,5	29,69	50,0	113,0	57,5	

Parametr funkcji tarczycy - hormon tyreotropowy (TSH) [$\mu\text{U/ml}$]

Prawidłowe n=72	2,75	1,52	0,73	9,91	2,51	p=0,9118
hHcy n=37	2,94	1,6	0,85	6,22	2,59	



Wykres 20. Morfologia krwi obwodowej w grupie bez padaczki z prawidłowym stężeniem Hcy (nHcy) i hiperhomocysteinemią (hHcy). L - leukocyty [$\times 10^3/\mu\text{l}$]; E- erytrocyty [$\times 10^6/\mu\text{l}$]; HGB - hemoglobina [g/dl]; HCT - hematokryt [%], MCV - średnia objętość krwinki czerwonej [fL]; MCH - średni ciężar hemoglobiny w krwince [pg], PLT - płytki krwi [$\times 10^3/\mu\text{l}$].



Wykres 21. Parametry funkcji nerek, wątroby, tarczycy, gospodarki lipidowej, czynniki zapalne, elektrolity w grupie pacjentów bez padaczki z prawidłowym stężeniem Hcy (nHcy) i hiperhomocysteinemią (hHcy). ALT - aminotransferaza alaninowa [U/l]; AST - aminotransferaza asparaginowa [U/l]; BIL - bilirubina [mg/dl]; OB. - odczyn Biernackiego [mm/godz.]; CRP - białko C reaktywne [norma < 5,00]; GLU - glukoza [mg/dl]; KRE - kreatynina [mg/dl]; MOC - mocznik [mg/dl]; Na - sód [mmol/l]; K - potas [mmol/l]; CHOL - cholesterol [mg/dl]; HDL - lipoproteiny o wysokiej gęstości [mg/dl]; LDL - lipoproteiny o niskiej gęstości [mg/dl]; TG - trójglicerydy [mg/dl]; TSH - hormon tyreotropowy [$\mu\text{U/ml}$].

5. 6. Związek pomiędzy występowaniem hHcy a zmianami w zapisie EEG

Analizowano związek pomiędzy występowaniem nieprawidłowości w badaniu EEG a podwyższonymi wartościami stężeń homocysteiny w obu grupach tj. w grupie pacjentów z padaczką i bez padaczki. EEG oceniano pod kątem występowania nieprawidłowości, obecności zmian zlokalizowanych w postaci zespołów fali ostrej z falą wolną, występowania uogólnionej czynności napadowej zespołów iglicy- fali, wieloiglicy- fali, fali ostrej z falą wolną i uogólnionych fal ostrych. W grupie pacjentów z padaczką u dwóch pacjentów obserwowano hipsarytmię, której ewentualny związek z hHcy analizowano. Statystycznie znamienne częściej występowały uogólnione grafoelementy w grupie pacjentów z padaczką z hHcy ($p=0,0305$, test Chi^2 z poprawką Yatesa). Pozostałe analizowane grafoelementy nie występowały znamienne częściej w żadnej z grup: pacjentów z padaczką i bez padaczki. Szczegółowe wyniki umieszczono w tabelach od 33 do 38.

Tabela 33. Występowanie nieprawidłowego zapisu EEG w grupie pacjentów z padaczką w zależności od stężenia Hcy, $p=0,5123$, test Chi z poprawką Yatesa

	nieprawidłowy zapis EEG n (%)	prawidłowy zapis EEG n (%)
Prawidłowe stężenie Hcy	64 (68%)	30 (32%)
hHcy	28 (61%)	18 (39%)

Tabela 34. Występowanie nieprawidłowego zapisu EEG w grupie dzieci bez padaczki w zależności od stężenia Hcy, $p=0,2117$, test Chi^2 z poprawką Yatesa

	nieprawidłowy zapis EEG n (%)	prawidłowy zapis EEG n (%)
Prawidłowe stężenie Hcy	21 (29%)	51 (71%)
hHcy	6 (16%)	31 (84%)

Tabela 35. Występowanie zmian zlokalizowanych w EEG w grupie dzieci z padaczką w zależności od występowania hHcy, $p=0,9786$, test Chi^2 z poprawką Yatesa

	bez zlokalizowanych nieprawidłowości n (%)	zmiany zlokalizowane - zespoły fali ostrej z wolną n (%)
Prawidłowe stężenie Hcy	61 (65%)	33 (35%)
hHcy	29 (63%)	17 (37%)

Tabela 36. Występowanie zlokalizowanych zmian w EEG w grupie pacjentów bez padaczki w zależności od występowania hHcy, p=0, 7477, test dokładny Fishera dwustronny

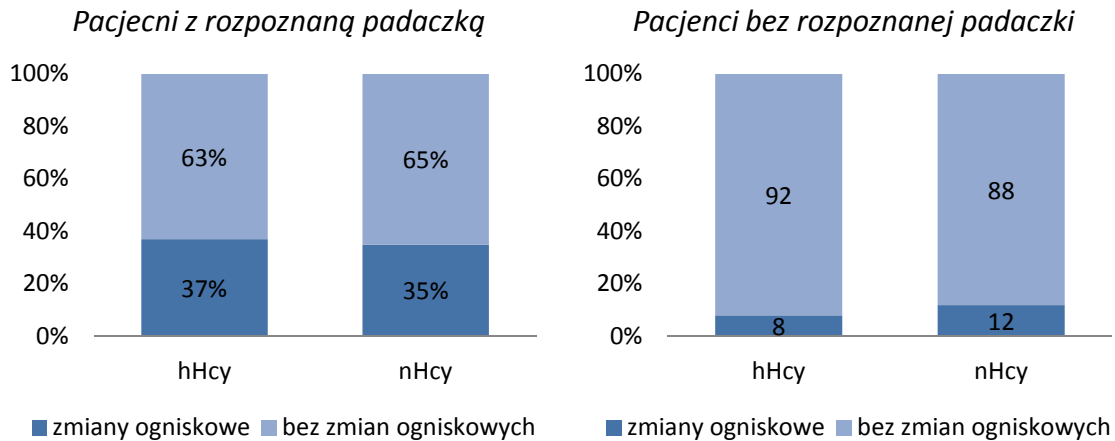
	brak zlokalizowanych nieprawidłowości n (%)	zmiany zlokalizowane - zespoły fali ostrej z wolną n (%)
Prawidłowe stężenie Hcy	63 (88%)	9 (12%)
hHcy	34 (92%)	3 (8%)

Tabela 37. Występowanie uogólnionych grafoelementów w grupie pacjentów z padaczką w zależności od występowania hHcy, p=0,0305, test Chi² z poprawką Yatesa

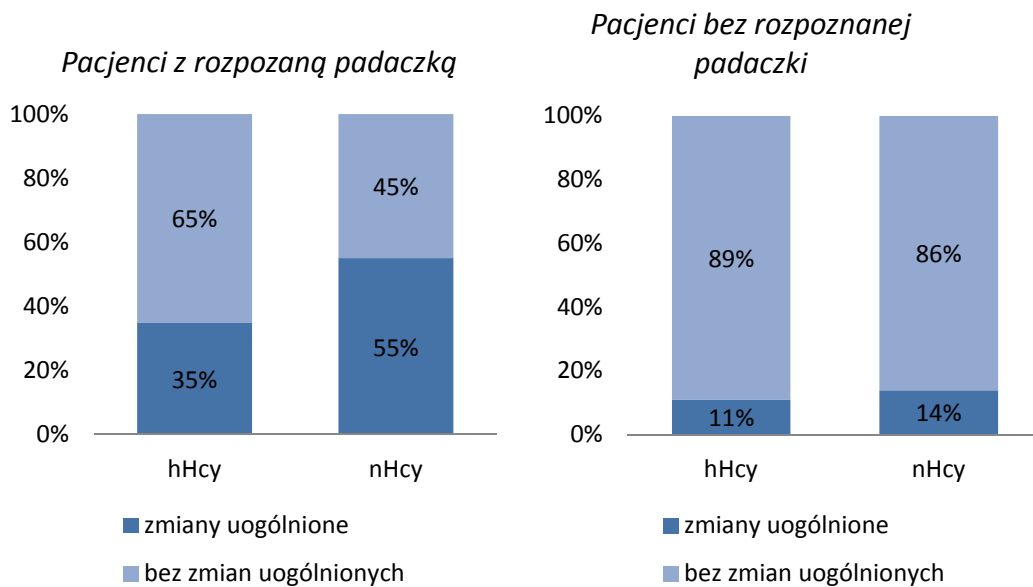
	brak nieprawidłowości uogólnionych w EEG n (%)	uogólnione zmiany: zespoły iglica-fala, wieloiglica -fala, fale ostre lub zespoły fali ostrej z wolną w zapisie EEG n (%)
Prawidłowe stężenie Hcy	42 (45%)	52 (55%)
hHcy	30 (65%)	16 (35%)

Tabela 38 Występowanie uogólnionych grafoelementów w zapisie EEG u pacjentów bez padaczki w zależności od występowania hHcy, p=0,7686, test dokładny Fishera dwustronny

	brak nieprawidłowości uogólnionych w EEG n (%)	uogólnione zmiany: zespoły iglica-fala, wieloiglica -fala, fale ostre lub zespoły fali ostrej z wolną w zapisie EEG n (%)
Prawidłowe stężenie Hcy	62 (86%)	10 (14%)
hHcy	33 (89%)	4 (11%)



Wykres 22. Występowanie zmian ogniskowych w badaniu EEG w grupie pacjentów z padaczką (po lewej) i bez padaczki (po prawej) w zależności od stężenia Hcy: hHcy - hiperhomocysteinemia, nHcy - prawidłowe stężenie Hcy. W grupie z padaczką dla podgrupy oznaczonej jako "hHcy" 100% = 46, dla podgrupy "nHcy" 100% = 94. W grupie bez padaczki dla "hHcy" 100% = 37; w podgrupie "nHcy" 100% = 72.



Wykres 23. Występowanie zmian uogólnionych w badaniu EEG w grupie pacjentów z padaczką (po lewej) i bez padaczki (po prawej) w zależności od stężenia Hcy: hHcy - hiperhomocysteinemia, nHcy – prawidłowe stężenie Hcy. W grupie z padaczką dla podgrupy z hHcy "hHcy" 100% wynosi 46 osób, w podgrupie "nHcy" 100% = 94 osoby. Dla dzieci bez padaczki w grupie "hHcy" 100% = 37, w "nHcy" = 72.

5. 7. Związek pomiędzy występowaniem hHcy a zmianami w MR głowy

Oceniano związek pomiędzy występowaniem nieprawidłowości w MR a stosowaniem leków przeciwpadaczkowych. Grupa pacjentów, u których obserwowano nieprawidłowy obraz MR głowy składała się z 98 osób, z czego 67 stosowało leki przeciwpadaczkowe a 31 nie stosowało leczenia. Prawidłowy obraz rezonansu mózgowia występował u 83 pacjentów leczonych i 68 nieleczonych. Statystycznie znamienne częściej obserwowano nieprawidłowości w badaniu MR w grupie pacjentów leczonych lekami przeciwpadaczkowymi ($p=0,046$, test χ^2 z poprawką Yatesa) (tabela 39).

Tabela 39 Występowanie nieprawidłowego obrazu magnetycznego mózgowia w zależności od stosowania leków przeciwpadaczkowych, $p=0,046$, test χ^2 z poprawką Yatesa

	Pacjenci stosujący leki przeciwpadaczkowe [n] (%)	Pacjenci nie stosujący leczenia [n] (%)
Nieprawidłowy MR głowy	67 (68%)	31 (32%)
Prawidłowy MR głowy	83 (55%)	68 (45%)

Analizowano obraz MR mózgowia pacjentów w grupie z padaczką i bez padaczki oraz związek pomiędzy nieprawidłowościami MR a występowaniem hHcy. Najczęściej obserwowanymi nieprawidłowościami były: wodogłowie, leukomalacja okołokomorowa, poszerzenie przestrzeni podpajęczynówkowej, hiperintensywne ogniska okołokomorowe w istocie białej i torbiele pajęczynówki. Poza tym obserwowano w pojedynczych przypadkach: asymetrię półkul mózdzku ($n=1$), zwapnienia ($n=2$), wady migracji ($n=1$). Nie stwierdzono statystycznie znamiennej zależności pomiędzy występowaniem określonej patologii w obrębie mózgowia a stężeniem Hcy. Szczegółowe dane zawarto w tabelach od 40 do 49.

Tabela 40. Prawidłowy obraz rezonansu magnetycznego mózgowia w grupie pacjentów z padaczką w zależności od stężenia Hcy, $p=0,5028$, test χ^2 z poprawką Yatesa

	nieprawidłowy rezonans magnetyczny głowy [n] (%)	prawidłowy rezonans magnetyczny głowy [n] (%)
Prawidłowe stężenie Hcy	46 (49%)	48 (51%)
hHcy	19 (41%)	27 (59%)

Tabela 41. Prawidłowy obraz rezonansu magnetycznego mózgowia w grupie pacjentów bez padaczki w zależności od stężenia Hcy, $p=0,4534$, test χ^2 z poprawką Yatesa

	nieprawidłowy rezonans magnetyczny głowy [n] (%)	prawidłowy rezonans magnetyczny głowy [n] (%)
Prawidłowe stężenie Hcy	24 (33%)	48 (67%)
hHcy	9 (24%)	28 (76%)

Tabela 42. Występowanie wodogłowia w grupie pacjentów z padaczką w zależności od stężenia Hcy, $p=0,2795$, test χ^2 z poprawką Yatesa

	Brak wodogłowia [n] (%)	Wodogłowie [n] (%)
Prawidłowe stężenie Hcy	73 (78%)	21 (22%)
hHcy	40 (87%)	6 (13%)

Tabela 43. Występowanie wodogłowia w grupie pacjentów bez padaczki w zależności od stężenia Hcy, $p=0,2611$, test dokładny Fishera dwustronny

	Brak wodogłowia [n] (%)	Wodogłowie [n] (%)
Prawidłowe stężenie Hcy	65 (90%)	7 (10%)
hHcy	36 (97%)	1 (3%)

Tabela 44. Występowanie leukomalacji okołokomorowej w grupie pacjentów z padaczką w zależności od stężenia Hcy, $p=0,0603$, test dokładny Fishera dwustronny

	Brak leukomalacji okołokomorowej [n] (%)	Leukomalacja okołokomorowa [n] (%)
Prawidłowe stężenie Hcy	82 (87%)	12 (13%)
hHcy	45 (98%)	1 (2%)

Tabela 45. Występowanie leukomalacji okołokomorowej w grupie pacjentów bez padaczki w zależności od stężenia Hcy, $p=1,000$, test dokładny Fishera dwustronny

	Brak leukomalacji okołokomorowej [n] (%)	Leukomalacja okołokomorowa [n] (%)
Prawidłowe stężenie Hcy	68 (94%)	4 (6%)
hHcy	35 (95%)	2 (5%)

Tabela 46. Występowanie hiperintensywnych ognisk okołokomorowych w grupie pacjentów z padaczką w zależności od stężenia Hcy, $p=0,3296$, test χ^2 z poprawką Yatesa

	Brak ognisk hiperintensywnych okołokomorowych [n] (%)	Ogniska hiperintensywne okołokomorowe [n] (%)
Prawidłowe stężenie Hcy	77 (82%)	17 (18%)
hHcy	41 (89%)	5 (11%)

Tabela 47. Występowanie hiperintensywnych ognisk okołokomorowo w grupie pacjentów bez padaczki w zależności od stężenia Hcy, p=1,000, test dokładny Fishera dwustronny

	Brak ognisk hiperintensywnych okołokomorowych [n] (%)	Ogniska hiperintensywne okołokomorowe [n] (%)
Prawidłowe stężenie Hcy	66 (92%)	6 (8%)
hHcy	34 (92%)	3 (8%)

Tabela 48. Występowanie poszerzonych przestrzeni podpajęczynówkowych w grupie dzieci z padaczką w zależności od stężenia Hcy, p=0,7663, test χ^2 z poprawką Yatesa

	Prawidłowe przestrzenie podpajęczynówkowe [n] (%)	Poszerzone przestrzenie podpajęczynówkowe [n] (%)
Prawidłowe stężenie Hcy	72 (77%)	22 (23%)
hHcy	37 (80%)	9 (20%)

Tabela 49. Występowanie poszerzonych przestrzeni podpajęczynówkowych w grupie dzieci bez padaczki w zależności od stężenia Hcy, p=0, 2159, test dokładny Fishera dwustronny

	Prawidłowe przestrzenie podpajęczynówkowe [n] (%)	Poszerzone przestrzenie podpajęczynówkowe [n] (%)
Prawidłowe stężenie Hcy	62 (86%)	10 (14%)
hHcy	35 (95%)	2 (5%)

5. 8. Związek hHcy ze sprawnością intelektualną, występowaniem trudności szkolnych i opóźnieniem rozwoju psychoruchowego

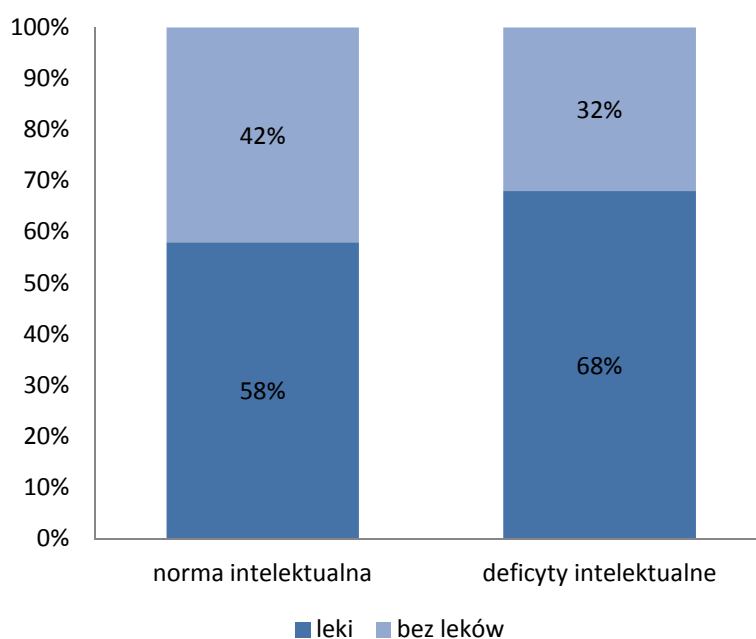
Analizowano związek pomiędzy występowaniem zaburzeń sprawności intelektualnej (rozumiane jako uzyskane przez dziecko wyniki badań odbiegające od norm przewidzianych dla wieku) a występowaniem hHcy w zależności od stosowania lub niestosowania LPP. Wyniki uzyskane w rutynowych testach psychologicznych mieściły się w granicach normy dla wieku w przypadku 106 pacjentów nieleczonych lekami przeciwpadaczkowymi oraz u 78 pacjentów leczonych LPP. Wyniki niemieszczące się w przedziałach wartości przewidzianych dla wieku obserwowano u: 44 pacjentów nieleczonych i 21 leczonych. Nie obserwowano statystycznie znamienego związku pomiędzy występowaniem zaburzeń a stosowaniem LPP i występowaniem hHcy. Szczegółowy opis analizy w załączeniu w tabeli 50.

Tabela 50. Norma intelektualna i deficyty intelektualne oraz trudności szkolne w grupie badanej w zależności od stosowania leków przeciwpadaczkowych

Rozpoznanie	LPP	Nie LPP	Istotność statystyczna p<0,05
Brak normy intelektualnej	44 (68%)	21 (32%)	p=0,2 Test Chi ² z poprawką Yatesa
Norma intelektualna	106 (58%)	78 (42%)	
Upośledzenie umysłowe w stopniu lekkim (F70)			
Nie F70	135 (59%)	92 (41%)	p=0,5693 Test Chi ² z poprawką Yatesa
F70	15 (68%)	7 (32%)	
Upośledzenie umysłowe w stopniu umiarkowanym (F71)			
Nie F71	145 (60%)	97 (40%)	p=0,8244 Test Chi ² z poprawką Yatesa
F71	5 (71%)	2 (29%)	

Upośledzenie umysłowe w stopniu znacznym (F72)

Nie F72	137 (59%)	95 (41%)	p=0,2025 Test dokładny Fishera dwustronny
F72	13 (76%)	4 (24%)	
Trudności szkolne (F81)			
Nie F81	139 (59%)	97 (41%)	p=0,0825 Test dokładne Fishera dwustronny
F81	11 (85%)	2 (15%)	



Wykres 24. Występowanie normy intelektualnej w zależności od stosowania leków przeciwpadaczkowych (LPP) w całej grupie. W grupie z normą intelektualną 100% wynosi 187, w grupie z deficytami intelektualnymi 100% wynosi 65.

Badano związek stężenia Hcy z zaburzeniami sprawności intelektualnej w grupach pacjentów z padaczką i bez padaczki. W badanych grupach obserwowano: opóźnienie rozwoju psychoruchowego, upośledzenie umysłowe w stopniu lekkim, umiarkowanym i znacznym oraz trudności szkolne. Nie wykazano statystycznie

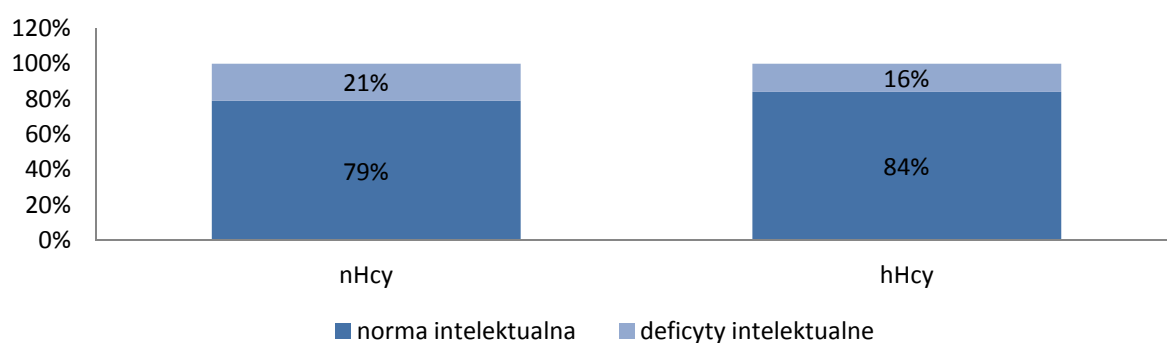
istotnego związku występowania hHcy z obserwowanymi zaburzeniami w obu grupach chorych. Szczegółowe dane umieszczono w tabelach 51 - 60.

Tabela 51 Występowanie normy intelektualnej w grupie pacjentów z padaczką w zależności od stężenia Hcy, p=0,7106, test Chi² z poprawką Yatesa

	Deficyty intelektualne [n] (%)	Norma intelektualna [n] (%)
Prawidłowe stężenie Hcy	31 (33%)	63 (67%)
hHcy	13 (28%)	33 (72%)

Tabela 52. Występowanie normy intelektualnej w grupie dzieci bez padaczki w zależności od stężenia Hcy, p=0,6184, test Chi² z poprawką Yatesa

	Deficyty intelektualne [n] (%)	Norma intelektualna [n] (%)
Prawidłowe stężenie Hcy	15 (21%)	57 (79%)
hHcy	6 (16%)	31 (84%)



Wykres 25. Występowanie normy intelektualnej w zależności od występowania hiperhomocysteinemii (hHcy) i prawidłowego stężenia Hcy (nHcy). W grupie z prawidłowym stężeniem Hcy "nHcy" 100% = 166 pacjentów, w grupie z hHcy "hHcy" 100% = 83 pacjentów

Tabela 53. Częstość występowania upośledzenia umysłowego w stopniu lekkim w grupie dzieci z padaczką z i bez hHcy (brak związku, p=0, 7508, test dokładny Fishera dwustronny)

F70	Liczba chorych bez upośledzenia umysłowego w stopniu lekkim [n] (%)	Liczba chorych z upośledzeniem w stopniu lekkim [n] (%)
Prawidłowe stężenie Hcy	85 (90%)	9 (10%)
hHcy	43 (93%)	3 (7%)

Tabela 54. Częstość występowania upośledzenia umysłowego w stopniu lekkim w grupie dzieci bez padaczki z i bez hHcy (brak związku, p=0, 4895, test dokładny Fishera dwustronny)

F70	Dzieci bez upośledzenia umysłowego w stopniu lekkim [n] (%)	Upośledzenie w stopniu lekkim [n] (%)
Prawidłowe stężenie Hcy	64 (89%)	8 (11%)
hHcy	35 (95%)	2 (5%)

Tabela 55. Częstość występowania upośledzenia umysłowego w stopniu umiarkowanym w grupie dzieci z padaczką z i bez hHcy (brak związku, p=0,3309, test dokładny Fishera dwustronny)

F71	Dzieci bez upośledzenia umysłowego w stopniu umiarkowanym [n] (%)	Upośledzenie w stopniu umiarkowanym [n] (%)
Prawidłowe stężenie Hcy	92 (98%)	2 (2%)
hHcy	43 (93%)	3 (7%)

Tabela 56. Częstość występowania upośledzenia umysłowego w stopniu umiarkowanym w grupie dzieci bez padaczką z i bez hHcy (brak związku, $p=0,1132$, test dokładny Fishera dwustronny)

F71	Dzieci bez upośledzenia umysłowego w stopniu umiarkowanym [n] (%)	Upośledzenie w stopniu umiarkowanym [n] (%)
Prawidłowe stężenie Hcy	72 (100%)	0
hHcy	35 (95%)	2 (5%)

Tabela 57. Częstość występowania upośledzenia umysłowego w stopniu znacznym w grupie dzieci z padaczką z i bez hHcy (brak związku, $p=1,000$, test dokładny Fishera dwustronny)

F72	Dzieci bez upośledzenia umysłowego w stopniu znacznym [n] (%)	Upośledzenie w stopniu znacznym [n] (%)
Prawidłowe stężenie Hcy	84 (89%)	10 (11%)
hHcy	42 (91%)	4 (9%)

Tabela 58. Częstość występowania upośledzenia umysłowego w stopniu znacznym w grupie dzieci bez padaczki z i bez hHcy (brak związku, $p=1,000$, test dokładny Fishera dwustronny)

F72	Dzieci bez upośledzenia umysłowego w stopniu znacznym [n] (%)	Upośledzenie w stopniu znacznym [n] (%)
Prawidłowe stężenie Hcy	70 (97%)	2 (3%)
hHcy	36 (97%)	1 (3%)

Tabela 59. Częstość występowania trudności szkolnych w grupie dzieci z padaczką z i bez hHcy (brak związku, p=1,000, test dokładny Fishera dwustronny)

F80	Dzieci bez trudności szkolnych [n] (%)	Trudności szkolne [n] (%)
Prawidłowe stężenie Hcy	88 (94%)	6 (6%)
hHcy	43 (93%)	3 (7%)

Tabela 60. Częstość występowania trudności szkolnych w grupie dzieci bez padaczki z i bez hHcy (brak związku, p=1,000, test dokładny Fishera dwustronny)

	Dzieci bez trudności szkolnych [n] (%)	Trudności szkolne [n] (%)
Prawidłowe stężenie Hcy	69 (96%)	3 (4%)
hHcy	36 (97%)	1 (3%)

Analizowano związek pomiędzy występowaniem opóźnienia rozwoju psychoruchowego a stężeniem Hcy i stosowaniem terapii LPP w grupie pacjentów z padaczką i bez padaczki. Nie stwierdzono statystycznej istotności pomiędzy badanymi parametrami. Wyniki umieszczono w tabelach od 61 do 63.

Tabela 61. Częstość występowania opóźnienia rozwoju psychoruchowego w grupie dzieci leczonych LPP i bez leków

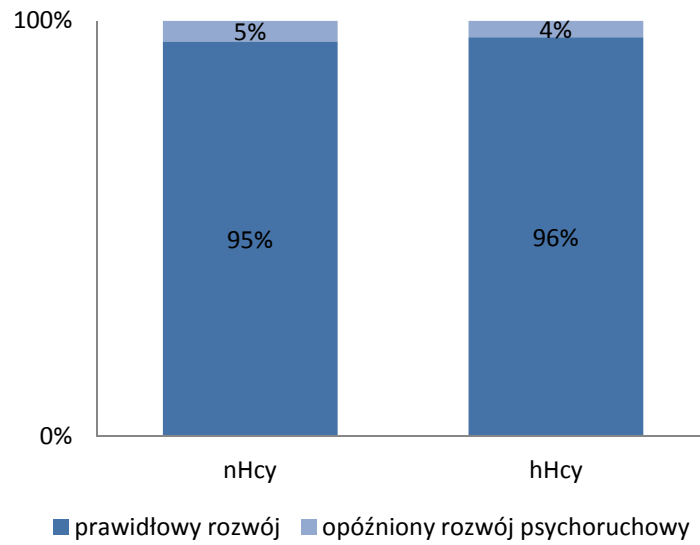
	Bez leków przeciwpadaczkowych [n] (%)	Leki przeciwpadaczkowe [n] (%)	Istotność statystyczna $p < 0,05$
Prawidłowy rozwój psychoruchowy	146 (62%)	91 (38%)	$p = 0,0691$ Test dokładny Fishera dwustronny
Opóźniony rozwój psychoruchowy	4 (33%)	8 (67%)	

Tabela 62. Częstość występowania opóźnienia rozwoju psychoruchowego w grupie dzieci z padaczką w zależności od występowania hHcy, $p = 1,000$, test dokładny Fishera dwustronny

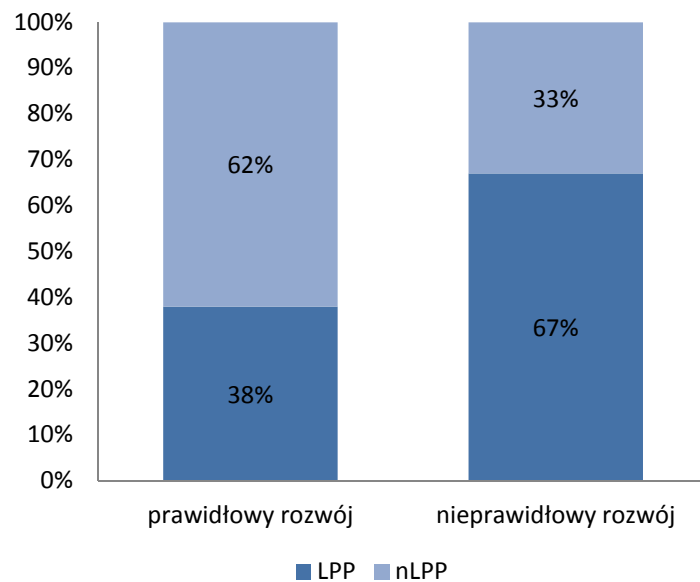
	Prawidłowy rozwój psychoruchowy [n] (%)	Opóźniony rozwój psychoruchowy [n] (%)
Prawidłowe stężenie Hcy	91 (97%)	3 (3%)
hHcy	45 (98%)	1 (2%)

Tabela 63. Częstość występowania opóźnienia rozwoju psychoruchowego w grupie dzieci bez padaczki w zależności od występowania hHcy, $p = 0,7138$, test dokładny Fishera dwustronny

	Prawidłowy rozwój psychoruchowy [n] (%)	Opóźniony rozwój psychoruchowy [n] (%)
Prawidłowe stężenie Hcy	66 (92%)	6 (8%)
hHcy	35 (95%)	2 (5%)



Wykres 26. Występowanie opóźnienia rozwoju psychoruchowego w grupie pacjentów z hiperhomocysteinemią (hHcy) i prawidłowym stężeniem homocysteiny (nHcy). W grupie z prawidłowym stężeniem średnim Hcy "nHcy" 100% = 166 osób, w grupie z podwyższonym stężeniem Hcy "hHcy" 100% = 83 osoby.



Wykres 27. Występowanie opóźnienia rozwoju psychoruchowego w zależności od terapii LPP (LPP- leki przeciwpadaczkowe, nLPP - bez leków przeciwpadaczkowych).

6. Dyskusja

Stężenie homocysteiny (Hcy) zależy od równowagi pomiędzy syntezą a rozpadem tego aminokwasu w organizmie. Istnieje szereg czynników, modyfikowalnych i niemodyfikowalnych, które wpływają na oznaczany we krwi stężenie Hcy.

Jednym z niemodyfikowanych czynników determinujących stężenie Hcy jest wiek pacjenta. Średnie stężenie Hcy całej badanej populacji dzieci wyniosło 11,00 $\mu\text{mol/l}$ ($\pm 5,9$; 3,5-57,9). U żadnego z badanych pacjentów nie stwierdzono ciężkiej hHcy. W poszczególnych grupach wiekowych średnie wartości stężenia Hcy kształtowały się następująco: w grupie 0-4,9 lat: 8,3 $\mu\text{mol/l}$ $\pm 4,4$; 5-9,9 lat - 9,78 $\mu\text{mol/l}$ $\pm 4,68$; 10-14,9 lat - 10,1 $\mu\text{mol/l}$ $\pm 6,06$ i w grupie > 15 roku życia 13,68 $\mu\text{mol/l}$ $\pm 6,13$.

Trudność w interpretacji uzyskanych wyników wiąże się z brakiem jednych, ogólnie przyjętych norm stężenia homocysteiny dla dzieci. Wynika to z istotnego wpływu innych niż wiek czynników niemodyfikowalnych, tj. płeć, rasa, grupa etniczna, uwarunkowania genetyczne (np. genetycznie uwarunkowane polimorfizmy reduktazy metylenotetrahydrofolianowej (MTHFR)) czy szeregu czynników modyfikowalnych, tj. np. dieta, leki, nikotynizm itp. Wartości stężeń Hcy uzyskane w badaniu charakteryzują populację dzieci i młodzieży województwa wielkopolskiego. Zwracają uwagę wysokie średnie stężenia Hcy obserwowane we wszystkich grupach wiekowych. Dane z badań przeprowadzonych w grupach dzieci i młodzieży pochodzących z krajów kontynentu europejskiego różnią się od wyników uzyskanych w niniejszym badaniu. W badaniu 678 dzieci norweskich w wieku 8-12 lat średnie stężenie Hcy wynosiło 5,25 $\mu\text{mol/l}$, w populacji 178 belgijskich dzieci w wieku 5-9 lat średnie stężenie Hcy wyniosło 6,21 $\mu\text{mol/l}$, w badaniu 51 angielskich dzieci w wieku 4-6,9 lat średnia wartość Hcy wyniosła 5,16 $\mu\text{mol/l}$, podczas gdy w tej samej populacji, ale 131 starszych dzieci w wieku 7-10,9 lat wyniosło 5,59 $\mu\text{mol/l}$ (51-53). W innym badaniu 343 angielskich dzieci w wieku 5-8 lat uzyskano wartość średnią Hcy 5,7 $\mu\text{mol/l}$ (54). Wartości średnich stężeń Hcy populacji duńskich dzieci wynosiły: do 5 roku życia 4,6 μmol , pomiędzy 5 a 10 rokiem życia 6,2 $\mu\text{mol/l}$, 11 a 14 rokiem życia 7,3 $\mu\text{mol/l}$, a > 15 roku życia 8,7 $\mu\text{mol/l}$ (55). Wyniki uzyskane w populacji dzieci Ameryki Łacińskiej były zbliżone do wyników uzyskanych w przedstawionej pracy tj.

w badaniu 63 brazylijskich dzieci w wieku 1-18 lat średnia wartość Hcy wyniosła 8,65 μ mol/l, w populacji 180 gwatemalskich dzieci w wieku 8-12 lat 9,24 μ mol/l, podczas gdy w badaniu 56 meksykańskich dzieci w wieku 2-10 lat średnie stężenie Hcy wyniosło 9,78 μ mol/l(56-58). Występowania wysokiego średniego stężenia Hcy w grupie badanej nie można wyjaśnić stosowaniem leków przeciwpadaczkowych. Było ono wysokie również w grupie pacjentów bez padaczki, jak i w grupie nieleczonych pacjentów z padaczką. Uzyskane wartości średnich stężeń Hcy we wszystkich czterech grupach pacjentów nie różniły się statystycznie znamienne. Nie obserwowano statystycznej różnicy w średnim stężeniu Hcy w zależności od rozpoznania lub nie padaczki, oznacza to brak wpływu choroby *per se* na obserwowane stężenia Hcy. Nie wykazano znamiennej statystycznej różnicy w wartościach średniego stężenia Hcy we krwi obwodowej pacjentów leczonych LPP. Leki te nie wpływały istotnie na stężenie Hcy.

Średnie stężenie Hcy w zależności od płci w całej grupie bez względu na występowanie lub niewystępowanie padaczki w populacji chłopców wyniosło: 11,17 μ mol/l, a w grupie dziewcząt 10,38 μ mol/l. W grupie dzieci z padaczką obserwowano nieznacznie większe stężenie Hcy w grupie dziewcząt: 11,28 μ mol/l i 11,02 μ mol/l u chłopców. W grupie dzieci niechorujących na padaczkę stężenie średnie Hcy w populacji dziewcząt było nieznacznie niższe i wyniosło 10,38 μ mol/l, podczas gdy u chłopców 11,4 μ mol/l. Podobne wyniki prezentują inni autorzy. W badaniu przeprowadzonym wśród dzieci amerykańskich (Stany Zjednoczone Ameryki Północnej), które objęło populację 2027 osobową populację zaobserwowano przejściowo wyższe stężenie Hcy u dziewczynek w wieku 6-11 lat, podobne zjawisko obserwowano w dużym badaniu 680 szwedzkich dzieci (51, 59, 60). Część autorów nie potwierdza takiej zależności np. w badaniu populacji dzieci meksykańskich średnie stężenie Hcy u chłopców wyniosło 9,58 μ mol/l, a u dziewcząt 9,78 μ mol/l(59). Najbardziej zbliżone do uzyskanych wyników są wyniki oceniające stężenie Hcy w populacji polskiej, pochodzące z ośrodka łódzkiego, gdzie średnie stężenie Hcy wyniosło 11,14 μ mol/l(61). Obserwowane, w analizowanej grupie, różnice pomiędzy płciami w średnim stężeniu homocysteiny nie są znamienne statystycznie. Płeć, jako czynnik niemodyfikowalny wpływający na średnie stężenie Hcy jest dyskutowany przez większość autorów (59, 60, 62). Istnieją również prace nie potwierdzające różnic statystycznych w średnim stężeniu Hcy u dzieci w zależności od płci dziecka.

Przykładem może być badanie 257 niemieckich dzieci w wieku 6-17 lat, u których tej różnicy nie obserwowano(62). Wydaje się, że różnice w wartościach stężeń Hcy w zależności od płci występują, ale są niewielkie i nie wymagają wprowadzania odrębnych zakresów norm dla dziewcząt i chłopców. Moment różnicowania się wartości stężeń Hcy przypada na 10 - 15 rok życia, prawdopodobnie wynika on z zachodzących wówczas zmian hormonalnych, wzrastającej roli endogennych estrogenów, jak i androgenów wpływających na homeostazę Hcy. Różnica w stężeniu Hcy w zależności od płci obserwowana w pracy nie miała statystycznie znamienego związku zarówno z rozpoznaniem padaczki jak i stosowaniem leków przeciwpadaczkowych.

Głównym celem pracy była ocena wpływu LPP na stężenie Hcy w surowicy krwi dzieci leczonych z powodu padaczki. Zakładano kilka możliwych hipotez: brak wpływu leków przeciwpadaczkowych na stężenie Hcy, wpływ leków przeciwpadaczkowych na stężenie Hcy polegający na wzroście lub obniżeniu stężeń Hcy w ramach zakresu norm - czyli wpływ bez znaczenia klinicznego i istotny z punktu widzenia klinicysty wpływ leków przeciwpadaczkowych powodujący wystąpienie hiperhomocysteinemii (hHcy). Hiperhomocysteinemia jest stanem, w którym dochodzi do zachwiania równowagi procesów syntezy i degradacji, prowadzącym do nadmiernego wzrostu stężenia homocysteiny w surowicy (jak również w płynie mózgowo-rdzeniowym i moczu).

Przypadki ciężkiej hHcy są rzadkie (występują z częstością 1/ 200 000 osób) podczas gdy łagodna hHcy obserwowana jest u 5-7% populacji ogólnej (43). W populacji dorosłych pacjentów wartości prawidłowe stężeń Hcy są znane. W przypadku populacji dzieci problem jest znacznie bardziej złożony. Biorąc pod uwagę wiek i płeć dziecka wartość stężenia Hcy, od której można mówić o hHcy powinna przekraczać wartość 95 ‰ należnego stężenia dla danego wieku i płci w danej populacji. W większości populacji dzieci są to wartości rzędu 8,3-11,3 μ mol/l (10, 13). Biorąc jednak pod uwagę fakt, że średnie stężenie Hcy w analizowanej grupie wyniosło 11,00 μ mol/l wartości te wydają się zbyt restrykcyjne. Aby precyzyjnie określić stężenie Hcy stanowiący górną granicę normy należałoby się posłużyć normami stworzonymi na bazie dużych badań populacyjnych dzieci polskich. Uwzględniałyby one specyfikę badanej populacji, szczególnie dietę. Aktualnie takie badania nie są dostępne. Wobec tego posłużono się zakresami norm stworzonymi

przez panel ekspertów. Równocześnie są to najwyższe dopuszczalne stężenia Hcy w populacji dzieci. Dzieci podzielono na dwie grupy w zależności od stosowania suplementacji kwasem foliowym i witaminami B₆ i B₁₂ gdzie dopuszczalne stężenia są niższe. W przypadku dzieci nie poddanych suplementacji prawidłowe stężenie Hcy dla dziecka <15 roku życia wynosi maksymalnie 10µmol/l, a w przypadku dzieci w wieku >15 lat maksymalnie 15µmol/l(14, 52, 53, 63-65). W pracy oparto się na tych rekomendacjach.

Hiperhomocysteinemię rozpoznano u 33% pacjentów grupy badanej. Częstość występowania hHcy w populacji ogólnej ocenia się na <10% w przypadku łagodnej hHcy (tj. o wartościach między 15-30µmol/l), <1% w przypadku hHcy umiarkowanej hHcy (tj. gdy stężenie Hcy znajduje się między 30 a 100µmol/l) i <0,02% w przypadku ciężkiej hHcy (stężenie >100µmol/l). W populacji 524 greckich dzieci stwierdzono odsetek hHcy rzędu 15,4%(66).Badania oceniające stężenie Hcy w populacjach obciążonych czynnikami ryzyka takimi, jak leki przeciwpadaczkowe czy choroby naczyniowe prezentowały większy odsetek pacjentów z hHcy. W badaniu dotyczącym występowania hHcy w populacji hiszpańskich dzieci po przebytych udarze mózgu odsetek hHcy wyniósł 36% w całej grupie (n=63) i 28% w grupie wcześniej stosującej leki przeciwpadaczkowe (n=23)(67). Badania oceniające występowanie hHcy w grupie dzieci leczonych LPP różnią się od wyników uzyskanych w niniejszym badaniu i pomiędzy sobą. W badaniu austriackim dotyczącym 123 pacjentów leczonych LPP 15,5% miało lekką postać hHcy (44). Jeszcze większy odsetek pacjentów z hHcy występował w populacji norweskiej - 42%, ale badaniem objęto niewielką grupę pacjentów (n=45)(68). Natomiast w badaniu amerykańskim, którym objęto 62 pacjentów hHcy obserwowano tylko u 11,4%(32). Aby ocenić wpływ LPP na występowanie hHcy w grupie badanej oceniono występowanie hHcy w grupie dzieci z padaczką i bez padaczki. Wartości te były porównywalne i wynosiły odpowiednio: 33% u pacjentów z padaczką i 34% u pacjentów bez padaczki. W badanej grupie rozpoznanie padaczki nie zwiększało częstości występowania hHcy. Obie grupy były podobne pod względem płci i wieku pacjentów. Padaczka sama w sobie nie wpływała na zwiększenie stężenia Hcy, co jest zgodne z doniesieniami innych autorów(33).

Analizowano występowanie hHcy w grupie pacjentów, u których nie rozpoznano padaczki. Oceniano obecność zależności pomiędzy rozpoznanymi zespołami chorobowymi a występowaniem hHcy. W grupie tej żadna z rozpoznanych chorób, innych niż padaczka, nie korelowała znamienne statystycznie z występowaniem hHcy. Z badania wykluczone były osoby ze schorzeniami, o których wiadomo, że wpływają na występowanie hHcy, tj. schorzenia warunkowane genetycznie, homocystynuria, deficyty CBS, zespół Downa, niewydolność nerek, choroby rozrostowe, choroby tarczycy, cukrzyca. W grupie badanej znalazło się czworo dzieci z rozpoznanym w przeszłości niedokrwiennym udarem mózgu, u których obserwowano epizody napadowe. Przyczyną udarów mózgu u dzieci są wady naczyniowe, arteriopatie, wrodzone wady serca, anemia sierpowata i zaburzenia hematologiczne. Wśród czynników ryzyka niedokrwiennego udaru mózgu wymienia się również homocystynurię i hHcy (69, 70). Spośród czworga dzieci z udarem niedokrwiennym w wywiadzie, u trojga obserwowano hHcy (75%, $p=0,1124$). Podwyższone stężenie Hcy, przekraczający normy stwierdzano u 62,5% pacjentów z migrenowymi bólami głowy, 78% pacjentów z napięciowymi bólami głowy, 86% pacjentów z zespołem nadruchliwości psychoruchowej, 60% pacjentów z tikami ruchowymi i wokalnymi, 50% pacjentów z zaburzeniami konwersyjnymi, 36% pacjentów z drgawkami gorączkowymi i 50% pacjentów z mózgowym porażeniem dziecięcym. Nie obserwowano statystycznie istotnego związku pomiędzy poszczególnymi zespołami chorobowymi a wystąpieniem hHcy. Występowanie podwyższonego stężenia Hcy w schorzeniach psychiatrycznych jest opisywane szczególnie w depresji, schizofrenii, otępieniach, zaburzeniach ze spektrum autyzmu (21, 22). Szczegółowa analiza stężeń Hcy w populacji dzieci z innymi niż padaczka schorzeniami neurologicznymi lub psychiatrycznymi jest planowana.

Dokonano analizy występowania hHcy w zależności od rodzaju obserwowanych napadów padaczkowych lub określonego zespołu padaczkowego. Proces diagnostyczny od wystąpienia napadu padaczkowego do rozpoznania zespołu padaczkowego jest procesem rozłożonym w czasie. Opiera się na analizie morfologii napadów padaczkowych, badań dodatkowych tj. badań elektroencefalograficznych i neuroobrazowych oraz badań funkcji poznawczych. Poszczególne rodzaje napadów padaczkowych mogą wiązać się z lepszą odpowiedzią na LPP, mogą wymagać mniejszych dawek leków i wiązać się z

występowaniem tzw. prawdopodobnie genetycznie uwarunkowanych zespołów padaczkowych (np. młodzieńczej padaczki z napadami nieświadomości, napadów nieświadomości, pierwotnie uogólnionych napadów) z gorszą odpowiedzią albo w ogóle jej brakiem na LPP, występowaniem napadów często wymagających politerapii i mających najczęściej charakter objawowy bądź skrytopochodny (napady odogniskowe, napady wtórnie uogólnione). Z tego powodu analizowano występowanie hHcy w zależności od rodzaju obserwowanych napadów lub zespołów padaczkowych. Różnice nie były znamienne statystycznie, ale w przypadku napadów pierwotnie uogólnionych i padaczki młodzieńczej z napadami nieświadomości hHcy występowała u odpowiednio 32 i 20% pacjentów w tych grupach, podczas gdy w napadach odogniskowych pierwotnych i wtórnie uogólnionych oraz zespole Lennox-Gastauta wynosiła odpowiednio 43, 47 i 43%. W zespole Westa (grupie najmniej licznej n=4) hHcy występowała u 33% pacjentów. Analizowano zależność pomiędzy rodzajem napadu a występowaniem hHcy zakładając, że rodzaj napadu lub zespołu padaczkowego nie jest w tym kontekście objawem samej padaczki, ale stanowi rodzaj czynnika prognostycznego, mogącego świadczyć o istnieniu patologii leżącej u podłoża choroby (w tym zaburzeń cyklu przemian Hcy). Podobne obserwacje dotyczące różnicy średnich stężeń Hcy w zależności od obserwowanego rodzaju napadu padaczkowego przedstawiono w pracy dotyczącej dorosłych pacjentów z padaczką(71).

Analizowano ewentualny związek pomiędzy wzrostem BMI a wartościami średnich stężeń Hcy oraz występowaniem hHcy. Średnie BMI w całej grupie badanej wynosiło $19,12 \pm 4,52 \text{ kg/m}^2$ (zakres: 9,00-35,78 kg/m^2 , mediana 18,34). Obserwowano statystycznie istotnie większe wartości BMI w grupie pacjentów leczonych LPP niż w grupie bez leczenia (19,85 vs 18,02). Uzyskane średnie wartości BMI obu grup (leczonych i nieleczonych LPP) we wszystkich przedziałach wiekowych, zarówno w grupie dziewcząt jak i chłopców mieszczą się między 50 a 75 centylem przewidzianym dla wieku i płci (72). Równocześnie nie obserwowano statystycznie istotnego związku pomiędzy wartością BMI a występowaniem hHcy zarówno w grupie z padaczką jak i bez padaczki. Wyższy wskaźnik BMI występujący w grupie dzieci leczonych LPP nie wiąże się z częstszym występowaniem hHcy. Jednak stosowanie LPP, szczególnie wpływających na wzrost masy ciała, głównie kwasu walproinowego, (w grupie badanej 63% osób leczonych stosowało w mono-

lub politerapii VPA, n=94) powoduje wzrost wartości BMI i oraz średnich stężeń Hcy. Takie obserwacje są zbliżone do danych prezentowanych przez innych autorów. W badaniu hiszpańskim oceniającym związek pomiędzy prawidłową masą ciała, nadwagą i otyłością a stężeniem Hcy, obserwowano wzrost stężenia Hcy wraz ze wzrostem BMI (odpowiednio średnie stężenia Hcy wynosiły w poszczególnych grupach: 8,79, 9,38 i 9,56 μ mol/l), ale bez statystycznie znamiennej zmiany na występowanie hHcy(73).

Wykazano, że występowanie hHcy wiąże się ze wzrostem ciśnienia tętniczego krwi. Jeżeli stężenie Hcy wzrasta o 5 μ mol/l ciśnienie skurczowe wzrasta średnio o 3,5 mmHg, podczas gdy rozkurczowe wzrasta o 1,3 mmHg. W populacji pacjentów dorosłych wzrost ciśnienia tętniczego krwi o 2 mm wiąże się ze wzrostem ryzyka udaru mózgu o 7% i choroby niedokrwiennej serca o 10% (74). Z tego powodu analizowano wpływ LPP, padaczki i hHcy na wartości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi. Wartości skurczowych i rozkurczowych ciśnień we wszystkich grupach były porównywalne, choć zwraca uwagę tendencja do występowania wyższych wartości średnich ciśnień skurczowego i rozkurczowego w grupie pacjentów z hHcy zarówno z padaczką jak i bez padaczki w porównaniu z grupą z prawidłowym stężeniem Hcy. W grupie z hHcy ciśnienie skurczowe wynosiło zarówno w grupie z padaczką jak i bez padaczki 121 mmHg, a w grupie z prawidłowym stężeniem Hcy 119 i 118 mmHg, odpowiednio w grupie z i bez padaczki. Ciśnienie rozkurczowe w grupie z hHcy wynosiło 76 i 77 mmHg odpowiednio dla dzieci z padaczką i bez padaczki, a w grupie z prawidłowym stężeniem Hcy w zależności od występowania padaczki lub nie 76 i 77 mmHg. Nadciśnienie tętnicze jest jednym z najsilniejszych niezależnych czynników udarów mózgu i innych chorób naczyniowych. Wzrost negatywnego efektu czynników ryzyka miażdżycy ma charakter nieliniowy i kumulacja czynników mogących powodować wzrost ciśnienia wymaga kontroli, monitoringu i terapii. Wobec nabywania przez dziecko z czasem innych czynników ryzyka, w tym niemodyfikowalnego czynnika wieku nieznaczący czy mało znaczący wzrost wartości ciśnień skurczowych i rozkurczowych u dziecka pięcioletniego może mieć fatalne konsekwencje w wieku dorosłym. Korelacja pomiędzy stężeniem Hcy i występowaniem wyższych wartości ciśnień w grupie z hHcy wydaje się znacząca z punktu widzenia praktycznego. W związku z tym wpływ leków na wyższe średnie stężenie Hcy w grupie pacjentów

leczonych LPP przekłada się na występowanie wyższych wartości ciśnień w tej grupie.

Analizowano odsetek pacjentów, u których obserwowano hHcy w związku z zastosowanym leczeniem LPP w obu grupach: pacjentów z padaczką i bez padaczki. Hiperhomocysteinemia w całej grupie pacjentów bez podziału na chorych z padaczką lub bez, w zależności od stosowania lub niestosowania terapii LPP, występowała w porównywalnym odsetku i wynosiła odpowiednio 34% (dla leczonych LPP) i 32% (dla nieleczonych). Jest to wynik zaskakujący i niepotwierdzający wpływu LPP na stężenie Hcy. Analizując częstość występowania hHcy w grupach z padaczką i bez padaczki podzielono pacjentów na populacje dzieci leczonych i nieleczonych LPP. Zgodnie z oczekiwaniem w grupie dzieci z padaczką leczonych LPP odsetek hHcy wyniósł 35%. Wartość uzyskana mieści się w zakresie podawanym przez różnych autorów w piśmiennictwie, gdzie wynosi od 11,4% do 41,9% (30, 34, 37). Zaskoczeniem okazał się jednak odsetek pacjentów z hHcy wśród nieleczonych i niechorujących na padaczkę pacjentów, który wyniósł 34%. Tak częste występowanie hHcy u pacjentów niepoddanych leczeniu LPP wskazuje na obecność innych czynników, istotniejszych niż LPP, wpływających na stężenie Hcy w populacji badanej. Grupa dzieci, u których ostatecznie nie rozpoznano padaczki nie była *sensu stricto* grupą kontrolną. Były to dzieci, u których rozpoznano: bóle głowy, mózgowo-porażenie dziecięce, zaburzenia konwersyjne, zaburzenia hiperkinetyczne, tiki. Żaden ze współwystępujących zespołów chorobowych statystycznie istotnie nie wpływał na występowanie hHcy. Porównanie odsetka dzieci z hHcy w populacji leczonej LPP do populacji dzieci z różnymi zespołami neurologicznymi bądź psychiatrycznymi różnicowanymi z padaczką ujawniło mniejszą niż zakładano rolę samych LPP. Porównywalny odsetek pacjentów z hHcy w grupie leczonej i niepoddanej leczeniu może wynikać z faktu, że grupą kontrolną były dzieci z innymi niż padaczka deficytami neurologicznymi, *de facto* chore lub możliwość istnienia wyższych średnich stężeń Hcy w populacji dzieci wielkopolskich. Wymagałoby to dostosowania zakresów norm i zmiany wartości stężenia Hcy definiowanego już jako hHcy. Porównując wartości średnie stężeń Hcy w populacjach nieleczonych pacjentów do wartości uzyskanych, obserwowano znamienne statystycznie różnice pomiędzy uzyskanymi wartościami a tymi prezentowanymi w piśmiennictwie. Porównano testem dokładnym dwustronnym Fishera średnie stężenia Hcy u

pacjentów przed włączeniem leczenia LPP dostępne w piśmiennictwie z wynikami uzyskanymi w niniejszym badaniu. Różnice są znamienne statystycznie, co potwierdza występowanie wyższego niż w innych populacjach wyjściowego stężenia Hcy. Wartości umieszczono w tabeli 64.

Tabela 64. Porównanie wartości średnich stężeń Hcy w grupach pacjentów z padaczką przed włączeniem leczenia w badaniach opublikowanych przez innych autorów do średniego stężenia Hcy uzyskanego w grupie badanej pacjentów przed włączeniem leczenia.

Źródło	Liczba pacjentów	Rodzaj LPP badanego	Wartości średnie stężeń Hcy przed włączeniem leczenia [$\mu\text{mol/l}$]	Istotność statystyczna $\alpha = 0,05$ Test dokładny Fishera dwustronny
Verrotti(33)	28	CBZ	$8,1 \pm 3,9$	$p = 0,0056$
	32	VPA	$7,6 \pm 4,5$	$p = 0,0294$
Attilakos(38)	20	CBZ	$6,9 \pm 1,5$	$p=0,0013$
	32	VPA	$6,8 \pm 1,7$	$p=0,0001$
Ozdemir(42)	21	VPA	$8,0 \pm 2,5$	$p=0,0338$

Oceniano także wpływ poszczególnych LPP na występowanie hHcy w populacji badanej. Nie zaobserwowano statystycznie istotnego związku pomiędzy stosowaniem żadnego leku, bez względu na to, czy ostatecznie rozpoznano padaczkę czy inny zespół chorobowy. Nie zauważono także związku z samym rozpoznaniem choroby. Wynik ten jest zgodny z pracami części autorów (31, 32, 68, 74, 75, 76). Część autorów podaje brak zależności stosowania LPP o mechanizmie indukującym cytochrom P450 z występowaniem hHcy w populacji dzieci(30, 31).Większość autorów jednak ten wpływ induktorów obserwuje (33, 34, 36, 37). Podobnie sprzeczne dane dotyczą oceny wpływu inhibitorów cytochromu P450 na stężenie Hcy. Statystycznie znamiennego wpływu inhibitorów cytochromu P450 na stężenie Hcy stwierdzono w serii badań (31, 33, 34, 36, 37, 38). Część autorów nie obserwowało tego związku (32, 68, 75). Populacje analizowane były zbliżone do badanej pod względem wieku, płci, rozpoznania i rodzaju stosowanego leczenia, choć w większości dotyczyły mniejszych grup pacjentów.

W większości badań oceniano wpływ LPP na stężenie homocysteiny i obserwowano jej znamiennej statystycznie wzrost w stosunku do wartości przed włączeniem leczenia (*de facto* u starszego, w momencie drugiego pomiaru, pacjenta, w innym statusie hormonalnym, stanie odżywienia, stopniu dojrzałości, odmiennych wartościach wzrostu, masy ciała itp). Badanie oceniające wpływ LPP na stężenie Hcy w przypadku dzieci, przed i po włączeniu leczenia, z powodu zmian fizjologicznych zachodzących w samym pacjencie jest trudne do interpretacji i obarczone większym błędem niż badania dotyczące pacjentów dorosłych. W części badań oceniających wpływ LPP na stężenie Hcy u dzieci, metodyka przewidywała ocenę stężenia Hcy przed włączeniem i po włączeniu leczenia. W większości badań skupiano się na wzroście stężenia Hcy w stosunku do wartości obserwowanych przed leczeniem (33, 38, 42). Często wartości uzyskane w drugim pomiarze były istotnie wyższe w stosunku do pierwszego pomiaru, ale mieściły się jeszcze w granicach normy dla wieku. W większości dostępnych badań nie podano zmiany odsetka pacjentów z hHcy przed i po włączeniu leczenia. Oczywiście wzrost stężenia Hcy nawet w granicach przewidzianych dla wieku pacjenta naraża go na kumulowanie się z czasem działań innych, dodatkowych i niekorzystnych czynników szeregu chorób, z drugiej może nie zmieniać odsetka pacjentów ze stężeniem powyżej normy, normy z jakichś powodów jednak ustanowionych. Różnica może również wynikać z liczebności grup, które w cytowanych pracach liczyły od 20 do 136 dzieci (32 - 34, 38- 40). Trudność w interpretacji zwiększa niejasny mechanizm, w którym LPP miałyby wpływać na stężenie Hcy.

Podnoszona przez część autorów rola zaburzeń stężeń kofaktorów (witamin B₆, B₁₂ i kwasu foliowego) jako przyczyny występowania hHcy, nie została potwierdzona we wszystkich badaniach, a uzyskane wyniki są sprzeczne (32 - 34, 36, 40 - 43).

Ze względu na liczebność grupy cenne wydaje się stwierdzenie występowania wysokiego odsetka Hcy w populacji dzieci badanych, 32% w grupie nieleczonych i 34% w grupie poddanej terapii LPP.

Analizowano także wpływ politerapii lub monoterapii na występowanie hHcy. W populacjach dzieci z prawidłowym stężeniem Hcy, jak i podwyższonym przeważali pacjenci leczeni w monoterapii i stanowili w grupie z prawidłowym stężeniem Hcy

67% pacjentów, a w grupie z hHcy 59%. Nie obserwowano statystycznie istotnej różnicy pomiędzy grupami. Wynik nie jest zaskakujący w kontekście wcześniej uzyskanego wyniku świadczącego o znacznie mniejszym niż się spodziewano wpływie LPP na stężenie Hcy w populacji dzieci. Jeżeli w uzyskanych danych nie obserwowano istotnego statystycznie wpływu ani induktorów ani inhibitorów układu enzymatycznego cytochromu P450, jak również leków o zupełnie odrębnym mechanizmie działania lub jego braku (np. lewetyracetam), brak wpływu politerapii nie jest zaskakujący. Z tego jednak powodu, że istnieją opisy wpływu monoterapii i braku wpływu politerapii oraz przeciwne doniesienia autorów, którzy obserwowali wpływ monoterapii LPP, a nie obserwowali wpływu politerapii, dokonano podobnej analizy w niniejszej pracy (77, 78). Wpływ politerapii na występowanie hHcy w części prac był statystycznie znamieny, a w części z kolei nie obserwowano takiego związku (44, 78, 79).

Przedmiotem analizy był też wpływ czasu terapii LPP na występowanie hHcy w grupie dzieci z padaczką i bez padaczki. Nie stwierdzono statystycznie istotnej zależności pomiędzy badanymi zmiennymi. Obserwacja ta ponownie potwierdza brak wpływu statystycznie znamienego LPP na występowanie hHcy. Badając jednak korelacje rang współczynnikiem Spearmana stwierdzono statystyczną istotność pomiędzy stężeniem homocysteiny a czasem trwania terapii w grupie dzieci z padaczką. Istotna statystycznie korelacja nie wskazuje jednak na związek przyczynowo - skutkowy pomiędzy czasem trwania leczenia a stężeniem Hcy. Tym bardziej, że nie obserwuje się tej istotności w grupie pacjentów bez padaczki leczonych LPP, która przy istnieniu związku przyczynowo- skutkowego pomiędzy obu zmiennymi byłaby obserwowana również w tej grupie. Większość prac oceniających związek pomiędzy okresem stosowania LPP a występowaniem hHcy w populacji dzieci oceniała wpływ LPP po włączeniu terapii w okresie kilku miesięcy do 2 lat. Były to badania trwające 20 tygodni w populacji greckich dzieci (n=52), rok w populacji tureckiej (n=66) i rok w populacji włoskiej (n=60), 2 lata w populacji tureckiej (n=44) - stwierdzały one związek hHcy z czasem terapii (33, 37, 38, 42). Mogłoby to świadczyć o raczej szybkiej odpowiedzi organizmu na stosowane LPP w postaci wzrostu stężeń Hcy. Z drugiej strony podkreślano rolę długotrwałej terapii LPP jako niezależnego czynnika, obok stosowania samych LPP, wpływającego na występowanie hHcy (43). W konflikcie z tym są jednak po pierwsze prace wyżej

wspomniane, dotyczące wczesnego wpływu stosowania LPP na stężenie Hcy, a po drugie wyniki innego badania, oceniającego korelację występowania hHcy z czasem terapii, w którym średni czas terapii wynosił 6,5 roku, a w którym nie zaobserwowano związku: pomiędzy czasem trwania terapii a stosowaniem LPP, a raczej związek pomiędzy stosowaniem LPP i spadkiem stężenia kwasu foliowego (badanie to przeprowadzono w grupie dorosłych pacjentów) (30, 35, 36, 68, 74, 75).

Podkreślić należy olbrzymią trudność w porównywaniu wyników uzyskanych w badaniach populacji dorosłych pacjentów z wynikami uzyskanymi w populacji dzieci. W grupie dorosłych pacjentów, poza samym wiekiem dołącza się wiele czynników nieobserwowanych w populacji dzieci, zmienia się status hormonalny, zapotrzebowania na witaminy będące kofaktorami przemian Hcy, aktywność pacjentów, pojawiają się dodatkowe leki, współwystępujące schorzenia, nałogi, obecny jest wieloletni wpływ czynników środowiskowych itd. Stężenie Hcy jako parametru modyfikowanego wieloma czynnikami staje się trudne do porównania w tak różnych populacjach. Natomiast liczba badań dotyczących dzieci jest ograniczona. W związku z tym obserwacja dokonana w tym badaniu wydaje się cenna z powodu liczebności grupy, jak również stosunkowo długiego czasu trwania terapii LPP w populacji dzieci. Średni czas terapii LPP w grupie badanej wynosił wśród pacjentów z padaczką $4,9 \pm 4,5$ lat i w grupie bez padaczki $2,6 \pm 1,93$ lat, w całej grupie średni czas terapii wyniósł $4,9 \pm 4,5$ lat.

Celem ujednoczenia analizowanych grup i wyeliminowania dodatkowych czynników mogących wpływać na stężenie Hcy poddano analizie parametry morfologii krwi i czynników świadczących o funkcji nerek, wątroby, czynników zapalnych, funkcji tarczycy, parametry gospodarki lipidowej, elektrolity. W grupie pacjentów z padaczką nie obserwowano żadnych statystycznie znamienych różnic w parametrach analizowanych w grupach z hHcy i prawidłowym stężeniem Hcy. W grupie dzieci bez rozpoznanej padaczki nie stwierdzono statystycznie znamienych zależności pomiędzy występowaniem hHcy a uzyskanymi wartościami parametrów funkcji nerek, wątroby, morfologii krwi, funkcji tarczycy, gospodarki lipidowej i obecności czynników zapalnych. Uzyskane wyniki pozwalają uznać za jednorodną grupę analizowaną pod względem funkcji wątroby, nerek, tarczycy, układu krwiotwórczego, diety.

Badania *in vitro* mechanizmu, w jakim może dochodzić do uszkodzenia komórek ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu hHcy wykazały, że przedłużona ekspozycja na podwyższone stężenie Hcy prowadzi do uszkodzenia komórek ośrodkowego układu nerwowego między innymi w mechanizmie nadmiernego wzbudzenia neuronów. Hcy oddziałując na receptor jonotropowy NMDA i metabotropowy glutaminianu klasy I prowadzi do zwiększenia napływu Ca do komórki, wpływa na zwiększenie stężenia największego pobudzającego neuroprzekaźnika w synapsach sieci neuronalnych, czyli glutaminianu (19, 80, 81). Stan nadmiernego wzbudzenia neuronu rozpoczyna kaskadę zdarzeń prowadzącą do jego uszkodzenia i nieodwracalnych zmian w budowie i funkcji komórek nerwowych(25). W pracy założono, że jeżeli LPP stosowane u dzieci powodują znamienne statystycznie wzrost stężenia Hcy i wystąpienie hHcy, która oddziałuje toksycznie na neurony, to efekt tego oddziaływania może być zauważalny pod postacią zaburzeń czynności i / lub struktury. Analizowano występowanie zaburzeń czynności (czyli wyładowań lub zmiany aktywności neuronów) w badaniu elektroencefalograficznym i zaburzeń struktury w badaniach neuroobrazowych pod postacią zaniku komórek nerwowych (poszerzenie przestrzeni podpajęczynówkowej wynikającej z zaników korowych neuronów, wodogłowia normotensyjnego będącego wyrazem zaniku komórek nerwowych podkorowych). Równocześnie poszukiwano w badaniach neuroobrazowych zmian mogących świadczyć o uszkodzeniu ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu uszkodzenia naczyń (mikro- lub makroangiopatii).

Proces chorobowy prowadzący do uszkodzenia funkcji lub struktury neuronów skutkowałby nie tylko deficytami ruchowymi, czuciowymi, ale również deficytami poznawczymi. Zaburzenia funkcji poznawczych szczególnie funkcji językowych i funkcji płata czołowego są często obserwowane w populacji dorosłych pacjentów z hHcy (82-84). Negatywny wpływ hHcy obserwowano zarówno w grupie pacjentów z otępieniem, jak i łagodnymi zaburzeniami funkcji poznawczych (85). Opisywano związek pomiędzy występowaniem hHcy a Podobny profil zaburzeń tj. zaburzeń funkcji poznawczych, przedczołowych, obserwowany jest u pacjentów z otępieniem naczyniopochodnym(83). Równocześnie analizując występowanie zaburzeń funkcji poznawczych u pacjentów z padaczką podkreśla się związek pomiędzy ich występowaniem a obecnością nieprawidłowości w zapisie EEG, związek zarówno z

faktem ich występowania jak i ich nasileniem(86). Obserwowano związek pomiędzy stosowaniem LPP a występowaniem deficytów poznawczych (86-90). LPP miałyby wpływać na stężenie kwasu foliowego, co skutkowałoby występowaniem deficytów (86). Uszkodzenie neuronów powoduje wystąpienie zaników mózgu, a związek pomiędzy atrofią mózgu i występowaniem hHcy w populacji dorosłych pacjentów opisywali autorzy włoscy i australijscy (29, 90). Równocześnie część autorów nie obserwowała związku pomiędzy występowaniem hHcy a obecnością zaburzeń poznawczych(91). Zakładając wpływ LPP na stężenie hHcy w pracy analizowano obrazy MR mózgowia, zapisy EEG i wyniki badania psychologicznego w kierunku występowania zaburzeń funkcji poznawczych, w zależności od występowania hHcy i stosowanego leczenia LPP. MR opisano jako nieprawidłowy statystycznie częściej w grupie pacjentów leczonych LPP ($p=0,046$), ale nie było statystycznie znamiennego związku pomiędzy występowaniem nieprawidłowości w obrazie mózgowia a zwiększonym stężeniem Hcy zarówno w grupie pacjentów z padaczką, jak i bez padaczki ($p=0,5028$, $p=0,4534$). Poszerzenie przestrzeni podpajęczynówkowych obserwowano u 4,4 % pacjentów z hHcy i u 12,9 % pacjentów z prawidłowym stężeniem Hcy, nie obserwowano istotności statystycznej. Podobna sytuacja miała miejsce w przypadku zaników okołomorowych z poszerzeniem układu komorowego (wodogłowie normotensyjne), gdzie odpowiednio obserwowano je u 2,8 % pacjentów z hHcy i u 11,2% pacjentów z prawidłowym stężeniem Hcy (brak statystycznej istotności). W przypadku zmian naczyniopochodnych ogniskowych w grupie z hHcy występowały u 9,6% pacjentów i u 14% pacjentów z prawidłowym stężeniem Hcy (brak istotności statystycznej). W pracy nie wykazano związku pomiędzy hHcy a występowaniem zaników mózgu obserwowanych w badaniach populacji pacjentów dorosłych. Może to wynikać z wielu czynników np. fizjologicznie większej w tym wieku liczbie neuronów, mniejszego wpływu czynników uszkodzających neurony i większej sprawności mechanizmów protekcyjnych.

Analizując zależność pomiędzy stosowaniem LPP a występowaniem deficytów funkcji poznawczych nie obserwowano statystycznej istotności. W grupie pacjentów z deficytami intelektualnymi 68% było leczonych LPP, a w grupie bez dysfunkcji intelektualnych dzieci stosujące LPP stanowiły 42%. Nie wykazano wpływu LPP na występowanie dysfunkcji intelektualnych. Analiza zależności pomiędzy występowaniem deficytów intelektualnych a hHcy nie wykazała statystycznie istotnej

zależności. W grupie dzieci z deficytami poznawczymi pacjenci z hHcy stanowili tylko 16% wszystkich pacjentów tej grupy. Pacjenci z hHcy stanowili 21% chorych z normą intelektualną. Nie było statystycznej zależności pomiędzy zmiennymi. W grupie dzieci z dysfunkcją intelektualną obserwowano 22 pacjentów z upośledzeniem umysłowym w stopniu lekkim, 7 z upośledzeniem w stopniu umiarkowanym, 17 z upośledzeniem w stopniu znacznym i 13 z trudnościami szkolnymi. W dokonanej analizie nie stwierdzono statystycznie istotnego związku pomiędzy stosowaniem LPP i występowaniem hHcy a deficytami intelektualnymi. Brak związku pomiędzy hHcy a występowaniem deficytów poznawczych opisywało część autorów (91, 92). Podkreślić należy, że prace analizujące wpływ LPP na stężenie Hcy dotyczyły dorosłych pacjentów z padaczką. W niniejszym badaniu oceniano korelacje w populacji dzieci. Patomechanizm upośledzenia umysłowego występującego u dzieci jest odmienny od nabytego otępienia w grupie dorosłych, potencjalna plastyczność mózgu dziecka jest znacznie większa niż u dorosłego, dzięki temu adaptacja mózgu dziecka pozwala niwelować ewentualne deficyty. Z praktyki klinicznej wiemy, że dziecko po analogicznym epizodzie w sensie patomechanizmu i rozległości urazu mózgowia ma znacznie mniejsze deficyty niż dorosły. To może tłumaczyć brak takich zależności u dzieci, a obserwowanych w populacji dorosłych pacjentów.

W obrazie klinicznym wrodzonych zespołów przebiegających z hHcy obserwuje się występowanie opóźnienia rozwoju psychoruchowego i upośledzenie umysłowe. Analizowano związek pomiędzy występowaniem hHcy a występowaniem opóźnienia rozwoju psychoruchowego i upośledzenia umysłowego. Wiadomo, że hiperhomocystynuria i ciężka hHcy oraz wysokie stężenie homocysteiny podczas ciąży hamują prawidłowy rozwój dziecka zarówno w okresie płodowym, jak i po urodzeniu (6, 47, 93). W grupie badanej nie zaobserwowano statystycznej istotności pomiędzy występowaniem opóźnienia rozwoju psychoruchowego a podwyższonym stężeniem Hcy oraz stosowanym leczeniem LPP. Zwraca uwagę niewielki odsetek pacjentów z opóźnieniem rozwoju psychoruchowego z hHcy, który wyniósł 4 % całej grupy z hHcy. Natomiast w grupie pacjentów leczonych LPP opóźnienie rozwoju psychoruchowego obserwowano u 67% pacjentów, podczas gdy w grupie pacjentów nieleczonych LPP, częściej obserwowano prawidłowy rozwój (u 62%). Wprawdzie uzyskany wynik nie był istotny statystycznie i $p=0,069$, ale wskazuje to na pewną tendencję i co ważniejsze, wyraźną różnicę pomiędzy wpływem LPP a hHcy na

występowanie opóźnienia w grupie badanej. Kolejny raz potwierdziła się obserwacja, że LPP nie wpływały statystycznie znacząco na wartości stężeń Hcy.

7. Podsumowanie

Przeprowadzona analiza dotyczyła 249 pacjentów. 150 z nich stosowało terapię LPP średnio $4,9 \pm 4,5$ roku. Nie wszyscy pacjenci, którzy byli leczeni LPP chorowali na padaczkę. Po zweryfikowaniu rozpoznania, u 109 pacjentów nie rozpoznano ($n=81$) lub nie potwierdzono wcześniej postawionego rozpoznania padaczki ($n=28$). 28 pacjentów stosowało LPP mimo, że nie chorowali na padaczkę. W grupie pacjentów z padaczką u 122 potwierdzono wcześniejsze rozpoznanie i utrzymano stosowane leczenie, u 18 pacjentów postawiono rozpoznanie padaczki i włączono leczenie (wyniki uzyskane w tej grupie pozyskane były przed rozpoczęciem leczenia). Dzięki temu możliwe było przeanalizowanie występowania hHcy w zależności od stosowania LPP, jak również od rozpoznania lub nierozpoznania padaczki.

Stwierdzono występowanie hHcy w populacji dzieci z padaczką leczonych LPP z rejonu Wielkopolski, ale hHcy obserwowano z podobną częstością w populacji dzieci nieleczonych, jak i w populacji dzieci bez padaczki. Nie stwierdzono statystycznej istotności w występowaniu hHcy u pacjentów stosujących LPP. Podkreślić należy wysokie średnie stężenia Hcy obserwowane w grupie poddanej analizie. Średnie stężenie Hcy w całej grupie wyniosło $11,00 \mu\text{mol/l}$ przy średnim wieku grupy wynoszącym 11 lat. Poza tym hHcy stwierdzono u 33% badanych. Zarówno średnie wartości jak i odsetek pacjentów z hHcy są wyższe niż większość danych z piśmiennictwa. Może to wynikać ze szczególnych cech populacji polskiej z regionu Wielkopolski. Wydaje się, że nie ma tu znaczenia polimorfizm enzymów biorących udział w metabolizmie homocysteiny. Badania populacji dorosłych pacjentów z tego samego terenu co badana dzieci wykazały częstość występowania polimorfizmów MTHFR677 TT i CT porównywalną do częstości występujących w badaniach innych autorów, co pozwala przypuszczać, że podobnie sytuacja będzie się kształtowała wśród dzieci i młodzieży z tego samego terenu (71, 94). Do potwierdzenia tej zależności konieczne są dalsze badania. Istotny wpływ na stężenie Hcy może mieć natomiast dieta pacjentów. Podobnie wysokie średnie stężenia obserwuje się w populacji dzieci województwa łódzkiego (61). W związku z tym otwarte pozostają pytania o zakres norm stężeń Hcy dla dzieci i młodzieży w populacji polskiej, rozkład polimorfizmów enzymów biorących udział w metabolizmie Hcy i ilość spożywanej metioniny w diecie.

Podkreślić należy brak związku występujących nieprawidłowości w badaniu struktury mózgu (MR mózgowia), jak i badaniach funkcji (EEG, badanie funkcji poznawczych) z występowaniem hHcy. Niewykluczone, że istnieją mechanizmy ochronne skutecznie zapobiegające rozwojowi takich zmian w populacji dzieci, zależność czasowa pomiędzy występowaniem nieprawidłowości a okresem ekspozycji na podwyższone stężenie Hcy. Być może do wystąpienia nieprawidłowości konieczne jest działanie dodatkowych czynników.

Żaden z badanych LPP nie wpływał statystycznie istotnie na stężenie Hcy w grupie dzieci z padaczką w analizowanej grupie. Również samo rozpoznanie, rodzaj napadów padaczkowych czy rozpoznany zespół padaczkowy nie wiązał się z częstszym występowaniem hHcy. Na podstawie uzyskanych wyników nie ma podstaw do rutynowego stosowania suplementacji kwasu foliowego oraz witamin B₆ i B₁₂ w momencie rozpoczynania terapii lekami przeciwpadaczkowymi. Wskazana wydaje się kontrola stężenia Hcy w trakcie rozpoczynania terapii LPP i okresowe kontrolowanie jej stężeń podczas leczenia tymi preparatami. W przypadku stwierdzenia podwyższonych stężeń Hcy należy włączyć suplementację kwasem foliowym oraz witaminami B₆ i B₁₂. Wydaje się że rozsądne byłoby wykonanie badań oceniających stężenie witamin B₆ i B₁₂ oraz kwasu foliowego przed włączeniem suplementacji. Dalszych badań wymaga problem włączania i czasu trwania takiej suplementacji oraz roli diety w redukcji i indukcji hHcy.

Analizowane dane nie potwierdziły statystycznie znamiennego związku pomiędzy hHcy a stosowaniem LPP, ale pozostawiły wiele nierozwiązanych kwestii wymagających dalszych badań.

8. Wnioski

1. Problem hiperhomocysteinemii dotyczy populacji dzieci i młodzieży z rejonu Wielkopolski, zarówno leczonych, jak i nieleczonych z powodu padaczki. Wysokie średnie stężenie Hcy obserwowano aż u 1/3 chorych.
2. Stosowanie LPP nie wiąże się z wartością średniego stężenia Hcy i występowaniem hHcy.
3. Żaden ze stosowanych LPP nie indukował hHcy.
4. Statystycznie częściej występujące zmiany w strukturze mózgowia i większy odsetek pacjentów z opóźnieniem rozwoju psychoruchowego leczonych LPP nie wykazywał związku z hHcy, co może świadczyć o innym mechanizmie powstawania wymienionych patologii niż poprzez indukcję hHcy przez stosowane LPP.
5. Brak statystycznie znamiennej zależności pomiędzy hHcy a stosowaniem LPP nie upoważnia do rutynowego stosowania suplementacji kwasem foliowym oraz witaminami B₆ i B₁₂.

9. Streszczenie

Tytuł: "Wpływ terapii lekami przeciwpadaczkowymi na stężenie homocysteiny w populacji dzieci i młodzieży leczonych z powodu padaczki"

Wstęp: Hcy jest aminokwasem siarkowym powstającym w wyniku przemian metioniny, której źródłem jest białko zwierzęce. Metionina na drodze demetylacji przekształcona zostaje do Hcy, która następnie przekształcana jest w procesie remetylacji i transsulfuracji do metioniny. Kofaktorami procesów przemian Hcy są witaminy B₆ i B₁₂ oraz kwas foliowy. Hiperhomocysteinemia powoduje uszkodzenie komórek nerwowych jak i komórek endotelium. Uważana jest za czynnik ryzyka udaru mózgu, a zwiększone stężenia obserwowano u pacjentów z miażdżycą, przewlekłą niewydolnością serca, otępieniem (naczyniopochodnym i alzheimerowskim), zaburzeniami psychiatrycznymi tj. depresją, schizofrenią, całościowymi zaburzeniami rozwoju. Czynniki, które mogą zwiększać ryzyko wystąpienia hHcy są czynniki genetyczne (polimorfizmy MTHFR, mutacje CBS, trisomia 21, homocystynuria), fizjologiczne (wiek, płeć, ciąża, wzrost masy mięśniowej), związane ze stylem życia (dieta, używki, aktywność fizyczna), a także niektóre choroby (cukrzyca, choroby rozrostowe, niewydolność nerek) oraz leki. Trwają spory co do wpływu leków przeciwpadaczkowych na występowanie hHcy.

Cel: Celem pracy była ocena występowania związku pomiędzy stosowaniem leków przeciwpadaczkowych a stwierdzanym we krwi obwodowej średnim stężeniem Hcy i odsetkiem pacjentów z hHcy. Oceniano częstość występowania hHcy w populacji dzieci z rejonu Wielkopolski. Badano wpływ poszczególnych leków przeciwpadaczkowych na stężenia Hcy i występowanie hHcy. Celem końcowym była ocena zasadności stosowania suplementacji kwasem foliowym oraz witaminami B₆ i B₁₂ w momencie rozpoczęcia terapii lekami przeciwpadaczkowymi.

Materiał i metoda: grupę badaną stanowiło 249 dzieci w wieku od 1 do 18 roku życia. 150 poddanych było terapii lekami przeciwpadaczkowymi. 140 chorowało na padaczkę, z czego 122 przyjmowało leki przeciwpadaczkowe. U 109 osób nie potwierdzono rozpoznania padaczki lub wykluczono wcześniejsze rozpoznanie. W grupie chorych bez padaczki 28 było leczonych lekami przeciwpadaczkowymi. Pacjenci zakwalifikowani do badania mieli wykonany panel badań: badanie neurologiczne, badania laboratoryjne z oceną stężenia Hcy na czczo po 12

godzinnym okresie głodzenia, badanie EEG, badanie neuroobrazowe (MR głowy), badanie psychologiczne. Wyniki poddano analizie statystycznej (test χ^2 , test Manna-Whitneya, test dokładny Fishera dwustronny, korelacje rang Spearmana).

Wyniki: Średnie stężenie Hcy w całej grupie wyniosło $11,00 \pm 5,9 \mu\text{mol/l}$. Odsetek pacjentów z hHcy wyniósł 33% w całej grupie. Nie obserwowano statystycznie istotnej różnicy w średnim stężeniu Hcy i odsetku pacjentów z hHcy zarówno w grupie leczonych i nie leczonych LPP, jak i w grupie pacjentów z i bez padaczki. Nie obserwowano istotnego klinicznie związku pomiędzy żadnym lekiem a występowaniem hHcy. Nieprawidłowości obserwowane w badaniach neuroobrazowych znamienne częściej obserwowano w grupie dzieci stosujących leczenie LPP, ale nie obserwowano takiego związku z występowaniem hHcy. Podobnie występowanie opóźnienia rozwoju psychoruchowego częściej, choć statystycznie nieznamienne, obserwowano w grupie dzieci stosujących LPP. Nie obserwowano podobnych zależności w przypadku występowania hHcy.

Wnioski: hHcy jest często obserwowana w populacji dzieci z padaczką i bez padaczki z rejonu Wielkopolski. Nie obserwowano statystycznie istotnego związku pomiędzy średnim stężeniem Hcy i odsetkiem pacjentów z hHcy a stosowaniem LPP. Żaden z analizowanych leków przeciwpadaczkowych nie wpływał istotnie statystycznie na stężenie Hcy zarówno w grupie dzieci z jak i bez padaczki. Padaczka sama w sobie nie wpływała na stężenia Hcy. Nie obserwowano objawów uszkodzenia struktury, jak i zaburzeń funkcji u dzieci z hHcy w porównaniu do grupy z prawidłowym stężeniem Hcy. Uzyskane wyniki badań nie pozwalają na zalecenie rutynowej suplementacji kwasem foliowym oraz witaminami B₆ i B₁₂ w momencie rozpoczęcia terapii lekami przeciwpadaczkowymi. Analiza przyczyn wysokiego średniego stężenia Hcy w badanej populacji i znacznego odsetka pacjentów z hHcy w grupie badanej wymaga dalszych badań.

Słowa kluczowe: homocysteina, hiperhomocysteinemia, padaczka, dzieci, leki przeciwpadaczkowe.

Abstract : The effect of antiepileptic drugs on homocysteine concentration in the epileptic children and adolescent population.

Introduction: Homocysteine (Hcy) is sulfur-containing aminoacidarises entirely from the metabolism of dietary methionine. The animal protein is the source of methionine. Methionine is metabolized to Hcy by demethylation. Hcy in the reaction of remethylation is transformed to methionine and by transsulfuration to cysteine. Vitamins B₆ and B₁₂ and folic acid are cofactors of those reactions. Hyperhomocysteinemia makes damage of neurons and endothelium. Hcy is one of risk factors of stroke, elevated Hcy level is observed in population of patients with arteriosclerosis, chronic heart failure, dementia (vascular and Alzheimer types) psychiatric disturbance such as depression, schizophrenia, pervasive developmental disorder. Risk factors for hHcy appearances are genetic factors (MTHFR polymorphism, CBS mutation, 21 trisomy, homocystinuria), physiological factors (age, gender, pregnancy, increase of muscle mass), connected with life style (diet, stimulants, physical activity) and as result of some disease (diabetes, proliferation disease, renal failure) and drugs. The effect of AEDs on Hcy level is controversy.

Aim: the aim of this study was to assess the connection between using of AEDs, the concentration of Hcy and proportion of hHcy. The incidence of hHcy in Wielkopolska region in the children population was assessed. The effect of each particular AEDs on Hcy concentration and hHcy occurrence were analyzed. The end point of this study was to estimate of relevance of using supplementation of folic acid and vitamins B₆ and B₁₂ immediately with beginning of AED treatment.

Material and methods: the investigated group consisted of 249 children and adolescents in the age from 1 to 18 years old. 150 of them took AEDs. 140 had epilepsy and 122 of them were treated by AEDs. The epilepsy wasn't diagnosed in 109 cases. In the group without epilepsy 28 persons were treated by AEDs. All patients had blood examination, Hcy concentration assess after at least 12 hours fasting, neurological examination, EEG and neuroimaging examination (MRI),psychological examination. For all results were statistical analysis performed (Chi² test, Mann-Whitney's test, Fisher's test, Spearman's rank correlation).

Results: average concentration of Hcy in the whole group was 11,00 ±5,9 μmol/l. The percentage of patients with hHcy was 33% in the whole group. No statistical

significance were observed between average concentration of Hcy and without AEDs with and without epilepsy. No significance was between the occurrence of hHcy and any of AEDs. The disturbances in MR were significantly more frequent observed in treated population without connection with Hcy level. Similar situation was observed in the group with development delay, which was more often recognized in the treated population in contrast to children with hHcy (but without statistical significance).

Conclusion: The hHcy is observed in Wielkopolska region both in epileptic and non epileptic patients. No significant correlation were observed between average concentration of Hcy and percentage of hHcy and using AEDs. None of investigated drugs significantly elevated Hcy level in both groups. No structural and functional disturbances of CNS were observed in the group with hHcy and in the Hcy group. The result doesn't permit beginning supplementation by folic acid, vitamins B₆ and B₁₂ immediately with antiepileptic therapy. The analysis of the level of Hcy and reasons of it need more studies in the future.

Key words: homocysteine, hiperhomocysteiny, epilepsy, children, antiepileptic drugs.

10. Piśmiennictwo

1. Cowan, L.D., *The epidemiology of the epilepsies in children*. Ment Retard Dev Disabil Res Rev, 2002. 8(3):171-81.
2. Freitag, C.M. i wsp., *Incidence of epilepsies and epileptic syndromes in children and adolescents: a population-based prospective study in Germany*. Epilepsia, 2001. 42(8):979-85.
3. Shorvon, S.D., *Epidemiology, classification, natural history, and genetics of epilepsy*. Lancet, 1990. 336(8707):93-6.
4. Kwong, K.L. i wsp., *Epidemiology of childhood epilepsy in a cohort of 309 Chinese children*. Pediatr Neurol, 2001. 24(4):276-82.
5. Perry, D.J., *Hyperhomocysteinaemia*. Baillieres Best Pract Res Clin Haematol, 1999. 12(3): 451-77.
6. Shinawi, M., *Hyperhomocysteinemia and cobalamin disorders*. Mol Genet Metab, 2007. 90(2): 113-21.
7. Levasseur, R., *Bone tissue and hyperhomocysteinemia*. Joint Bone Spine, 2009. 76(3):234-40.
8. Bjorke Monsen, A.L., Ueland, P.M., *Homocysteine and methylmalonic acid in diagnosis and risk assessment from infancy to adolescence*. Am J Clin Nutr, 2003. 78(1):7-21.
9. Dorszewska, J., Winczewska - Wiktor, A., Śnieżawska, A., Kaczmarek, I., Steinborn, B., *Homocysteine and asymmetric dimethylarginine (ADMA) in epilepsy*. Przegl Lek 2009; 66:448-452.
10. Osganian, S.K. i wsp., *Distribution of and factors associated with serum homocysteine levels in children: Child and Adolescent Trial for Cardiovascular Health*. JAMA, 1999. 281(13):1189-96.
11. Ueland, P.M. i wsp., *The controversy over homocysteine and cardiovascular risk*. Am J Clin Nutr, 2000. 72(2):324-32.
12. Welch, G.N., Loscalzo, J., *Homocysteine and atherothrombosis*. N Engl J Med, 1998. 338(15):1042-50.
13. Vilaseca, M.A. i wsp., *Total homocysteine in pediatric patients*. Clin Chem, 1997. 43(4): 690-2.
14. Refsum, H. i wsp., *Facts and recommendations about total homocysteine determinations: an expert opinion*. Clin Chem, 2004. 50(1):3-32.
15. Kang, S.S., Wong, P.W., Malinow, M.R., *Hyperhomocyst(e)inemia as a risk factor for occlusive vascular disease*. Annu Rev Nutr, 1992. 12:279-98.
16. Mudd, S.H., i wsp., *Homocysteine and its disulfide derivatives: a suggested consensus terminology*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2000. 20(7):1704-6.
17. Linnebank, M. i wsp., *High prevalence of the I278T mutation of the human cystathionine beta-synthase detected by a novel screening application*. Thromb Haemost, 2001. 85(6):986-8.
18. Qureshi, G.A. i wsp., *Neurotoxicity, oxidative stress and cerebrovascular disorders*. Neurotoxicology, 2004. 25(1-2):121-38.
19. Loureiro, S.O. i wsp., *Homocysteine activates calcium-mediated cell signaling mechanisms targeting the cytoskeleton in rat hippocampus*. Int J Dev Neurosci, 2008. 26(5): 447-55.
20. Apeland, T. i wsp., *Drug-induced perturbation of the aminothiol redox-status in patients with epilepsy: improvement by B-vitamins*. Epilepsy Res, 2008. 82(1): 1-6.
21. Rosche, J., Uhlmann, C., Froscher, W., *Low serum folate levels as a risk factor for depressive mood in patients with chronic epilepsy*. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 2003. 15(1): 64-6.
22. Adler Nevo, G. i wsp., *Homocysteine levels in adolescent schizophrenia patients*. Eur Neuropsychopharmacol, 2006. 16(8):588-91.
23. Kaluzna-Czaplinska, J., Michalska, M., Rynkowski, J., *Vitamin supplementation reduces the level of homocysteine in the urine of autistic children*. Nutr Res. 2011, 31(11):874.
24. Duan, W. i wsp., *Dietary folate deficiency and elevated homocysteine levels endanger dopaminergic neurons in models of Parkinson's disease*. J Neurochem, 2002. 80(1):101-10.

25. Williams, H.M., Lippok, H., Doherty, G.H., *Nitric oxide and peroxynitrite signalling triggers homocysteine-mediated apoptosis in trigeminal sensory neurons in vitro*. *Neurosci Res*, 2008. 60(4):380-8.
26. Thambyrajah, J., Townend, J.N., *Homocysteine and atherothrombosis--mechanisms for injury*. *Eur Heart J*, 2000. 21(12):967-74.
27. Topal, G. i wsp., *Homocysteine induces oxidative stress by uncoupling of NO synthase activity through reduction of tetrahydrobiopterin*. *Free Radic Biol Med*, 2004. 36(12):1532-41.
28. Herrmann, M. i wsp., *A review of homocysteine and heart failure*. *Eur J Heart Fail*, 2006. 8(6):571-6.
29. Sachdev, P.S., *Homocysteine and brain atrophy*. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2005. 29(7):1152-61.
30. Kurul, S., Unalp, A., Yis, U., *Homocysteine levels in epileptic children receiving antiepileptic drugs*. *J Child Neurol*, 2007. 22(12):1389-92.
31. Vurucu, S. i wsp., *Evaluation of the relationship between C677T variants of methylenetetrahydrofolate reductase gene and hyperhomocysteinemia in children receiving antiepileptic drug therapy*. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2008. 32(3):844-8.
32. Tamura, T. i wsp., *Homocysteine, folate, vitamin B-12 and vitamin B-6 in patients receiving antiepileptic drug monotherapy*. *Epilepsy Res*, 2000. 40(1):7-15.
33. Verrotti, A. i wsp., *Hyperhomocysteinemia in children treated with sodium valproate and carbamazepine*. *Epilepsy Res*, 2000. 41(3):253-7.
34. Vilaseca, M.A. i wsp., *Anti-epileptic drug treatment in children: hyperhomocysteinemia, B-vitamins and the 677C-->T mutation of the methylenetetrahydrofolate reductase gene*. *Eur J Paediatr Neurol*, 2000. 4(6):269-77.
35. Tan T., Lu C., Chuang H. i wsp. *Long-term antiepileptic drug therapy contributes to the acceleration of atherosclerosis*. *Epilepsia* 2009; 50:1579-1586.
36. Tumer, L. i wsp., *Plasma homocysteine and lipoprotein (a) levels as risk factors for atherosclerotic vascular disease in epileptic children taking anticonvulsants*. *Acta Paediatr*, 2002. 91(9):923-6.
37. Karabiber, H. i wsp., *Effects of valproate and carbamazepine on serum levels of homocysteine, vitamin B12, and folic acid*. *Brain Dev*, 2003. 25(2):113-5.
38. Attilakos, A. i wsp., *Early effect of sodium valproate and carbamazepine monotherapy on homocysteine metabolism in children with epilepsy*. *Epilepsy Res*, 2006. 71(2-3):229-32.
39. Belcastro V., Striano P., Gorgone G. i wsp. *Hyperhomocysteinemia in epileptic patients on new antiepileptic drugs*. *Epilepsia*, 2010. 51:274-279.
40. Unal, O. i wsp., *Thrombophilic risk factors in epileptic children treated with valproic Acid*. *Pediatr Neurol*, 2009. 40(2):102-6.
41. Gidal, B.E. i wsp., *Blood homocysteine, folate and vitamin B-12 concentrations in patients with epilepsy receiving lamotrigine or sodium valproate for initial monotherapy*. *Epilepsy Res*, 2005. 64(3):161-6.
42. Ozdemir, O. i wsp., *Serum asymmetric dimethylarginine (ADMA), homocysteine, vitamin B(12), folate levels, and lipid profiles in epileptic children treated with valproic acid*. *Eur J Pediatr*. 2011, 170(7):873-7.
43. Cheng, L.S., Prasad, A.N., Rieder, M.J., *Relationship between antiepileptic drugs and biological markers affecting long-term cardiovascular function in children and adolescents*. *Can J Clin Pharmacol*. 2010. 17(1):e5-46.
44. Huemer, M. i wsp., *Hyperhomocysteinemia in children treated with antiepileptic drugs is normalized by folic acid supplementation*. *Epilepsia*, 2005. 46(10):1677-83.
45. Asadi-Pooya, A.A., Ghetmiri, E., *Folic acid supplementation reduces the development of some blood cell abnormalities in children receiving carbamazepine*. *Epilepsy Behav*, 2006. 8(1):228-31.
46. Apeland, T. i wsp., *The effect of B-vitamins on hyperhomocysteinemia in patients on antiepileptic drugs*. *Epilepsy Res*, 2002. 51(3):237-47.

47. Reynolds, E., *Vitamin B12, folic acid, and the nervous system*. Lancet Neurol, 2006. 5(11): 949-60.
48. Belcastro, V., Striano, P., *Vitamin B12, folate and hyperhomocysteinemia in patients with epilepsy*. Ann Neurol. 2011. 69(6):1067-8; author reply 1068.
49. Engel, J., Jr., *ILAE classification of epilepsy syndromes*. Epilepsy Res, 2006. 70 Suppl 1: p. S5-10.
50. Orgogozo J., van Drimmelen-Krabbe J., Bradley W., L'Hours A., Sartorius N. The international classification of WHO diseases (ICD-10) and its application in neurology (ICD-10 NA). Rev Neurol (Paris). 1994; 150: 813-822.
51. De Laet, C. i wsp., *Plasma homocysteine concentration in a Belgian school-age population*. Am J Clin Nutr, 1999. 69(5):968-72.
52. Tonstad, S. i wsp., *Relation of total homocysteine and lipid levels in children to premature cardiovascular death in male relatives*. Pediatr Res, 1996. 40(1):47-52.
53. Bates, C.J. i wsp., *Correlates of plasma homocysteine, cysteine and cysteinyl-glycine in respondents in the British National Diet and Nutrition Survey of young people aged 4-18 years, and a comparison with the survey of people aged 65 years and over*. Br J Nutr, 2002. 87(1):71-9.
54. Greenlund, K.J. i wsp., *Plasma homocysteine distribution and its association with parental history of coronary artery disease in black and white children: the Bogalusa Heart Study*. Circulation, 1999. 99(16):2144-9.
55. van Beynum, I.M. i wsp., *Total homocysteine and its predictors in Dutch children*. Am J Clin Nutr, 2005. 81(5):1110-6.
56. Davila-Rodriguez, M.I. i wsp., *Total homocysteine levels in healthy children from the Monterrey metropolitan area, Mexico*. Prague Med Rep. 2010, 111(2):135-41.
57. Alessio, A.C. i wsp., *Polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase and methionine synthase reductase genes and homocysteine levels in Brazilian children*. Am J Med Genet A, 2004. 128A(3):256-60.
58. Rogers, L.M. i wsp., *High prevalence of cobalamin deficiency in Guatemalan schoolchildren: associations with low plasma holotranscobalamin II and elevated serum methylmalonic acid and plasma homocysteine concentrations*. Am J Clin Nutr, 2003. 77(2):433-40.
59. Must, A. i wsp., *Serum total homocysteine concentrations in children and adolescents: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)*. J Nutr, 2003. 133(8):2643-9.
60. Ruiz, J.R. i wsp., *Homocysteine levels in children and adolescents are associated with the methylenetetrahydrofolate reductase 677C>T genotype, but not with physical activity, fitness or fatness: the European Youth Heart Study*. Br J Nutr, 2007. 97(2):255-62.
61. Sierakowska-Fijalek, A. i wsp., *[Homocystein serum levels and lipid parameters in children with atherosclerosis risk factors]*. Pol Merkur Lekarski, 2007. 22(128):146-9.
62. Rauh, M. i wsp., *Homocysteine concentrations in a German cohort of 500 individuals: reference ranges and determinants of plasma levels in healthy children and their parents*. Amino Acids, 2001. 20(4):409-18.
63. Kark, J.D. i wsp., *Plasma homocysteine and parental myocardial infarction in young adults in Jerusalem*. Circulation, 2002. 105(23):2725-9.
64. Nygard, O. i wsp., *Major lifestyle determinants of plasma total homocysteine distribution: the Hordaland Homocysteine Study*. Am J Clin Nutr, 1998. 67(2):263-70.
65. Jacques, P.F. i wsp., *Serum total homocysteine concentrations in adolescent and adult Americans: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey*. Am J Clin Nutr, 1999. 69(3):482-9.
66. Papandreou, D. i wsp., *Total serum homocysteine, folate and vitamin B12 in a Greek school age population*. Clin Nutr, 2006. 25(5):797-802.
67. Cardo, E. i wsp., *Evaluation of hyperhomocysteinemia in children with stroke*. Eur J Paediatr Neurol, 1999. 3(3):113-7.

68. Apeland, T., Mansoor, M.A., Strandjord, R.E., *Antiepileptic drugs as independent predictors of plasma total homocysteine levels*. *Epilepsy Res*, 2001. 47(1-2):27-35.
69. Beslow, L.A., Jordan, L.C., *Pediatric stroke: the importance of cerebral arteriopathy and vascular malformations*. *Childs Nerv Syst*. 2010, 26(10):1263-73.
70. Lopez-Vicente, M. i wsp., *Diagnosis and management of pediatric arterial ischemic stroke*. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2010. 19(3):175-83.
71. Sniezawska, A. i wsp., *MTHFR, MTR, and MTHFD1 gene polymorphisms compared to homocysteine and asymmetric dimethylarginine concentrations and their metabolites in epileptic patients treated with antiepileptic drugs*. *Seizure*. 2011. 20(7):533-40.
72. Nawarycz, T., Ostrowska-Nawarycz, L., *[Body mass index in the school age children and youth from the city of Lodz]*. *Pol Merkur Lekarski*, 2007. 23(136):264-70.
73. Revenga-Frauca, J. i wsp., *Abdominal fat and metabolic risk in obese children and adolescents*. *J Physiol Biochem*, 2009. 65(4):415-20.
74. Gaciong, Z., Symonides, B., *Hypertension 2010: what was new for the cardiologist?* *Expert Opin Pharmacother*. 2010, 11(16):2579-97.
75. Yoo, J.H., Hong, S.B., *A common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is a determinant of hyperhomocysteinemia in epileptic patients receiving anticonvulsants*. *Metabolism*, 1999. 48(8):1047-51.
76. Elliott, J.O., Jacobson, M.P., Haneef, Z., *Cardiovascular risk factors and homocysteine in epilepsy*. *Epilepsy Res*, 2007. 76(2-3):113-23.
77. Ono, H., i wsp., *The C677T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene contributes to hyperhomocysteinemia in patients taking anticonvulsants*. *Brain Dev*, 2002. 24(4):223-6.
78. Apeland, T. i wsp., *Homocysteine concentrations and methionine loading in patients on antiepileptic drugs*. *Acta Neurol Scand*, 2000. 101(4):217-23.
79. Sener, U. i wsp., *Effects of common anti-epileptic drug monotherapy on serum levels of homocysteine, vitamin B12, folic acid and vitamin B6*. *Seizure*, 2006. 15(2):79-85.
80. Ziemska, E., Lazarewicz, J.W., *Excitotoxic neuronal injury in chronic homocysteine neurotoxicity studied in vitro: the role of NMDA and group I metabotropic glutamate receptors*. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*, 2006. 66(4):301-9.
81. Schwarz, S., Zhou, G.Z., *N-methyl-D-aspartate receptors and CNS symptoms of homocystinuria*. *Lancet*, 1991. 337(8751):1226-7.
82. Ravaglia, G. i wsp., *Homocysteine and cognitive performance in healthy elderly subjects*. *Arch Gerontol Geriatr Suppl*, 2004(9):349-57.
83. Szatkowska, I., Grabowska, A., Szymanska, O., *Phonological and semantic fluencies are mediated by different regions of the prefrontal cortex*. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*, 2000. 60(4):503-8.
84. Korczyn, A.D., *The complex nosological concept of vascular dementia*. *J Neurol Sci*, 2002. 203-204:3-6.
85. Schafer, J.H. i wsp., *Homocysteine and cognitive function in a population-based study of older adults*. *J Am Geriatr Soc*, 2005. 53(3):381-8.
86. Brown, S., *Deterioration*. *Epilepsia*, 2006. 47 Suppl 2: 19-23.
87. Griffith H., Martin R., Bambara J., Marson D., Faught E. *Older adults with epilepsy demonstrate cognitive impairments compared with patients with amnesic cognitive impairment*. *Epilepsy Behav*, 2006.8:161-168.
88. Meador K., Loring D., Vahle V., *Cognitive and behavioral effects of lamotrigine and topiramate in healthy volunteers*. *Neurology*, 2005. 64:2108-2114.
89. Martin R., Kuzniecky R., Ho S., i wsp. *Cognitive effects of topiramate, gabapentin, and lamotrigine in healthy young adults*. *Neurology*, 1999. 52:321-327.
90. Gorgone, G. i wsp., *Hyperhomocysteinemia in patients with epilepsy: does it play a role in the pathogenesis of brain atrophy? A preliminary report*. *Epilepsia*, 2009. 50 Suppl 1:33-6.

91. Ravaglia G., Forti P., Maioli F. i wsp. *Elevated plasma homocysteine levels in centenarians are not associated with cognitive impairment.* Mech Ageing Dev, 2000. 121:251-261
92. Ariogul, S. i wsp., *Vitamin B12, folate, homocysteine and dementia: are they really related?* Arch Gerontol Geriatr, 2005. 40(2):139-46.
93. Moore, J.L., *The significance of folic acid for epilepsy patients.* Epilepsy Behav, 2005. 7(2): 172-81.
94. Kini, U. i wsp., *Influence of the MTHFR genotype on the rate of malformations following exposure to antiepileptic drugs in utero.* Eur J Med Genet, 2007. 50(6):411-20.