

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Katedra i Klinika Neurologii Wieku Rozwojowego

**Przydatność wybranych metod diagnostycznych
w rozpoznawaniu i monitorowaniu leczenia padaczek
uogólnionych wieku młodzieńczego.**

lek. med. Joanna Michalska

ROZPRAWA DOKTORSKA

PROMOTOR:

Prof. dr hab. Barbara Steinborn

Poznań 2014

*Markowi,
Mamie,
Marysi i Krzysiu
oraz kochanemu Rodzeństwu
dedykuję pracę.*

*Pani Profesor Barbarze Steinborn
bardzo dziękuję za okazaną życzliwość
i cenne uwagi merytoryczne.*

Przyjaciółom

*z Kliniki Neurologii Wieku Rozwojowego
oraz Zakładu Radiologii Szpitala Klinicznego
im. H. Święcickiego*

*Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu
dziękuję za pomoc w realizacji pracy.*

SPIS TREŚCI

Wykaz używanych skrótów.....	4
1. Wstęp.	
1.1 Rozwój mózgowia w okresie dorastania.....	5
1.2 Historia padaczek uogólnionych wieku młodzieńczego.....	6
1.3 Młodzieńcza padaczka miokloniczna i młodzieńcza padaczka z napadami nieświadomości:	
1.3.1 Epidemiologia.....	6
1.3.2 Genetyka i patogenezę.....	7
1.3.3 Objawy kliniczne JAE i JME.....	9
1.3.4 Profil psychologiczny pacjentów.....	10
1.3.5 Rokowanie.....	11
1.3.6 Terapia JAE i JME.....	12
1.4 Metody badawcze stosowane w diagnostyce młodzieńczych padaczek uogólnionych:	
1.4.1 Elektroencefalografia.....	13
1.4.2 Neuroobrazowanie w padaczkach uogólnionych ze szczególnym uwzględnieniem spektroskopii rezonansu magnetycznego.....	17
1.4.3 Pomiary stężenia leków przeciwpadaczkowych w surowicy krwi.....	24
1.4.4 Badanie psychologiczne.....	25
2. Cel pracy.....	28
3. Materiał i metody.	
3.1 Materiał.....	29
3.2 Metodyka.....	30
4. Analiza statystyczna.....	33
5. Wyniki badań:	
5.1 Charakterystyka grupy badanej.....	34
5.2 Wyniki i ocena przydatności badań elektrencefalograficznych.....	37

5.3 Ocena przydatności oznaczania stężenia poziomu VPA w surowicy krwi.....	39
5.4 Wyniki i ocena przydatności neuroobrazowania:	
5.4.1 Neuroobrazowanie strukturalne.....	39
5.4.2 Spektroskopia rezonansu magnetycznego.....	39
5.5 Wyniki i ocena przydatności badania psychologicznego.....	43
5.6 Korelacje badane.....	47
6. Dyskusja.....	93
7. Wnioski.....	105
8. Streszczenie.....	106
9. Summary.....	109
10. Spis rycin.....	111
11. Spis tabel.....	112
12. Spis wykresów.....	115
13. Bibliografia.....	119

WYKAZ UŻYWANYCH SKRÓTÓW

- CAE – childhood absence epilepsy - dziecięca padaczka z napadami nieświadomości
- Ch - cholina
- cl – okolica czołowa lewa
- cp – okolica czołowa prawa
- Cr - kreatyna
- EEG – elektroencefalografia
- GTCS- generalized tonic-clonic seizures – napady pierwotnie uogólnione toniczno-kloniczne
- ILAE- Internationale League Against Epilepsy – Międzynarodowa Liga Przeciwapadaczkowa
- II – iloraz inteligencji
- JAE - juvenile absence epilepsy - młodzieńcza padaczka z napadami nieświadomości
- JME - juvenile myoclonic epilepsy - młodzieńcza padaczka miokloniczna
- LPP - leki przeciwpadaczkowe
- MRI - rezonans magnetyczny
- MRS - spektroskopia rezonansu magnetycznego
- NAA - N- acetyloasparginian
- OUN – ośrodkowy układ nerwowy
- VPA - kwas walproinowy
- wl - wzgórze lewe
- wp - wzgórze prawe

1. WSTĘP

1.1 Rozwój mózgowia w okresie dorastania

W okresie adolescencji w ośrodkowym układzie nerwowym zachodzi wiele skomplikowanych procesów, które wpływają na strukturę i funkcjonowanie mózgu oraz pobudliwość neuronów. Przeprowadzone strukturalne i funkcjonalne badania mózgowia wykazały obecność zmian, które zachodzą z wiekiem, zarówno w obrębie istoty białej jak i szarej. W wieku młodzieńczym ma miejsce zmniejszenie objętości istoty szarej w korze czołowej, ciemieniowej i strukturach podkorowych (wzgórze, skorupa). U podłoża tych zmian leżą mechanizmy zaangażowane w apoptozę, mielinizację i reakcje toczące się w obrębie połączeń synaptycznych. Procesy apoptozy są regulowane przez odpowiednie geny (EFHC1, BRD2, CSTB, LGI1). Przy użyciu najnowszych technik neuroobrazowych wykazano także znaczny wzrost objętości istoty białej w ważnych obszarach mózgu. Jest on najprawdopodobniej wynikiem postępującej mielinizacji, zwiększenia grubości aksonów oraz proliferacji gleju. W okresie młodzieńczym zwiększa się również liczba połączeń pomiędzy poszczególnymi obszarami kory mózgu oraz pomiędzy korą a strukturami podkorowymi, zwłaszcza wzgórzami. W wieku tym zachodzą także zmiany wpływające na pobudliwość neuronów związane z dojrzewaniem układu GABA-ergicznego, szczególnie receptorów GABA_A, oraz zmiany hormonalne. Wiele tych przemian jest w trakcie badań eksperymentalnych wykonywanych za pomocą najnowocześniejszych metod diagnostycznych jak na przykład obrazowanie mózgowia przy użyciu wieloteslowych aparatów rezonansu magnetycznego, technik wolumetrycznych, spektroskopii rezonansu magnetycznego czy tomografii pozytonowej. Prawdopodobnie zaburzenia powyższych procesów uwarunkowane czynnikami genetycznymi decydują o rozwoju padaczek uogólnionych w wieku młodzieńczym. Padaczka należy do najczęściej występujących chorób neurologicznych u dzieci i młodzieży. Może rozpocząć się w każdym wieku i mieć różny obraz kliniczny. Niniejsza praca poświęcona jest szczególnym, uznanym przez ILAE zespołom padaczki uogólnionej, które mają początek w okresie dorastania: młodzieńczej padaczce z napadami nieświadomości (JAE) i młodzieńczej padaczce mioklonicznej (JME) oraz metodom, które są stosowane w ich rozpoznawaniu i monitorowaniu terapii [2,3,4].

1.2 Historia padaczek uogólnionych wieku młodzieńczego

Już w 1770 roku Samuel August Tissot zaobserwował u swoich pacjentów typowe napady nieświadomości oraz złożone napady ogniskowe – najprawdopodobniej były tam pierwsze opisy młodzieńczej padaczki mioklonicznej. W 1854 roku Delasiauve opisał napady, które nazwał *petit mal moteur*, następnie w 1867 roku Herpin zaobserwował u swoich pacjentów zrywania miokloniczne, które wstrząsają całym ciałem. Przez następne stulecie różni badacze opisywali objawy padaczki mioklonicznej używając rozmaitej terminologii [5]. Młodzieńcza padaczka miokloniczna (JME) została opisana przez Janza i Chrystiana w 1957 roku a praca nad tym zespołem padaczkowym była kontynuowana przez nich przez wiele lat. Zespoły JME i JAE zostały uznane przez Międzynarodową Ligę Przeciwpadaczkową w 1989 roku [1].

1.3 Młodzieńcza padaczka miokloniczna i młodzieńcza padaczka z napadami nieświadomości

1.3.1 Epidemiologia

JME jest częstym zespołem padaczkowym, stanowi 5-10% przypadków wszystkich padaczek i około 18% idiopatycznych padaczek uogólnionych [6]. Występuje nieco częściej u kobiet (około 60%) [7]. Początek choroby przypada najczęściej na drugą dekadę ze szczytem zachorowań pomiędzy 12 a 18 rokiem życia, jednakże opisywane były przypadki początku choroby w 8 jak i w 36 roku życia [8]. Częstość występowania JME wynosi 1 na 100.000 osób a chorobowość 0,1-0,2 na 100.000 [9].

Pierwsze napady padaczkowe w przebiegu JAE występują między 8 a 16 rokiem życia a szczyt zachorowań przypada na 10-12 rok życia. W literaturze nie ma wiarygodnych danych na temat zapadalności i chorobowości w tym zespole padaczkowym. W około 11% przypadków stwierdza się dodatni wywiad rodzinny

w kierunku padaczki [10,11]. JAE stanowi około 10% padaczek związanych z wiekiem, w których występują napady nieświadomości [12]. Udokumentowano, że u około 15% dzieci z CAE i JAE choroba rozwija się do JME [13].

1.3.2 Genetyka i patogeneza

Mechanizmy, które powodują powstawanie padaczek uogólnionych nie są w pełni poznane. Uważa się, że najistotniejszą rolę w tych procesach odgrywają czynniki genetyczne. Opisywano rodzinne występowanie padaczek uogólnionych, w tym JME. JME jest genetycznie heterogennym zespołem padaczkowym, nad którym przeprowadzono wiele badań molekularnych. Analizy genetyczne rodzin z JME wykazały mutacje w obrębie licznych genów: EFHC1, CICN2, KCNQ3, KCNMB3, GABRA1, BRD2. Mniej udokumentowane dla patogenezy tego zespołu padaczkowego są mutacje w obrębie KCNJ10 oraz CACNA1A. Mutacje w obrębie genu EFHC1 zostały stwierdzone w różnych, niespokrewnionych ze sobą rodzinach z JME. Gen ten, nazywany także miokloniną 1, jest zlokalizowany w obrębie 6 chromosomu (6p12). Jego rola w komórce jest niejasna, najprawdopodobniej moduluje pracę napięciowo zależnych kanałów wapniowych i odgrywa ważną rolę w procesie apoptozy. Obecność opisywanych w JME mikrodysgenezy może mieć związek z mutacją w obrębie EFHC1 [14,15]. Według Delgado – Escueta największe znaczenie dla rozwoju JME mają mutacje w obrębie następujących genów: CaCNB4, CASR, GABRa1, GABRD oraz EFHC1. Ryzyko JME zwiększają także mutacje w obrębie BRD2, Cx-36, ME2 oraz mikrodelecje w obrębie 15q13.3, 15q11.2 i 16p13.11. Ponadto udowodniono, że polimorfizm w obrębie podjednostki $\alpha 4$ genu dla neuronalnego receptora nikotynowego acetylocholino (CHRNA4) jest połączony z rozwojem JME [16-20].

Znalezienie mutacji odpowiadających za powstanie JME jest niezmiernie ważne, ponieważ może być wykorzystane w procesach tworzenia skuteczniejszych terapii oraz pomoże wyjaśnić zagadnienia związane z obecnością zmian w obrębie kory czołowej i wzgórz stwierdzanych u pacjentów cierpiących na ten zespół

padaczkowy. Identyfikacja defektów genetycznych przyczyni się także do postawienia wczesnej, prawidłowej diagnozy i zastosowania skutecznego leczenia [16].

Badań molekularnych związanych z patogenezą JAE jest znacznie mniej. Heron i wsp. wykazali, że dla rozwoju tego zespołu padaczkowego mogą mieć znaczenie mutacje w obrębie genu CACNA1H, który koduje kanał wapniowy typu T [21]. Także mutacje w obrębie genu dla receptora GluR5 dla kainianu mogą być związane z rozwojem JAE [22]. Ponadto stwierdzono, że mutacje w obrębie genu CLCN2 dla kanału chlorkowego mają znaczenie w patogenezie wielu padaczek uogólnionych w tym JAE i JME [23].

Istnieją doniesienia o obecności zaburzeń immunologicznych u pacjentów z JME. W surowicy pacjentów cierpiących na ten zespół padaczkowy, przy użyciu metody Western blot, stwierdzono obecność przeciwciał przeciwwjadrowych (anty-GM1, anty-GAD). Udział mechanizmów odpornościowych w patogenezie JME jest niepewny i wymaga dalszych badań [24].

Chociaż patogenezę padaczek uogólnionych wieku młodzieńczego pozostaje niewyjaśniona zaobserwowano, że u pacjentów cierpiących na te schorzenia występują strukturalne i funkcjonalne zaburzenia w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. Dotyczą one przede wszystkim sieci połączeń pomiędzy wzgórzami a korą mózgu oraz połączeń korowo - korowych pomiędzy dodatkowym polem ruchowym a pierwszorzędową korą ruchową [25].

1.3.3 Objawy kliniczne JAE i JME

Niektórzy epileptolodzy uważają, że JAE stanowi formę przejściową między CAE a JME [26]. Głównym objawem JAE są napady nieświadomości. W stosunku do CAE występują one znacznie rzadziej, kilka razy w ciągu doby, najczęściej w pierwszej godzinie po przebudzeniu. Czas trwania napadów nieświadomości waha się między 4 a 20 sekund. Najczęściej są to typowe napady nieświadomości występujące pod postacią zapatrzenia i zaburzenia świadomości, rzadziej napady nieświadomości z komponentą ruchową, którym towarzyszy mruganie, oblizywanie ust lub ruchy potakiwania głową. Sporadycznie u pacjentów z JAE mogą występować także mioklonie a u większości przynajmniej raz w życiu występuje napad toniczno-kloniczny. Napady nieświadomości są prowokowane przez hiperwentylację oraz pozbawienie snu [10]. Napady toniczno-kloniczne występują częściej w JAE niż w CAE [27]. W grupie pacjentów chorujących na CAE i JAE obecność napadów mioklonicznych i toniczno – klonicznych jest traktowana jako negatywny czynnik prognostyczny remisji napadów nieświadomości [28].

Głównym objawem klinicznym JME są napady miokloniczne, które występują u 97% pacjentów. Około 58% pacjentów doświadcza także napadów toniczno – klonicznych a 9% napadów nieświadomości. Wszystkie trzy rodzaje napadów występują u 21% pacjentów [29]. Odsetki poszczególnych typów napadów występujących w JME są różne w różnych publikacjach, jednakże zawsze najczęściej występują napady miokloniczne, zdecydowanie rzadziej napady toniczno-kloniczne a sporadycznie napady nieświadomości. Napady nieświadomości w JME pojawiają się najwcześniej, najczęściej około 10 roku życia (między 5 a 14 rokiem życia), napady miokloniczne około 14 roku życia (9-18 lat) natomiast napady toniczno –kloniczne około 16 roku życia (9-26 lat). Mioklonie mogą mieć różne nasilenie. Czasami są to łagodne zrywania, w wyniku których dochodzi do upuszczania przedmiotów lub silne ataki powodujące upadki [10]. Najczęściej stwierdza się ich obecność w obrębie kończyn górnych, są symetryczne, chociaż

mogą zdarzać się również asymetryczne i jednostronne. Typowo występują w godzinach rannych, około pół godziny po obudzeniu. Mogą pojawiać się sporadycznie w ciągu dnia a także w trakcie nagłego wybudzenia z popołudniowej drzemki i wkrótce po niej. Wystąpieniu napadów sprzyja brak snu, zmęczenie i nadużycie alkoholu. Około 7,3% pacjentów doświadcza stanów padaczkowych napadów mioklonicznych, w trakcie których nie stwierdza się zaburzeń świadomości. Napady toniczno-kloniczne pojawiają się później niż mioklonie, występują rzadziej i są prowokowane przez te same czynniki co napady miokloniczne. Często dopiero ich wystąpienie skłania pacjenta do wizyty u neurologa. Wtedy stawiane jest właściwe rozpoznanie choroby i ma miejsce włączenie leczenia. Najrzadziej w JME występują napady nieświadomości. Ich liczba i nasilenie z reguły jest niewielkie i towarzyszą im płytkie zaburzenia świadomości. Dlatego napady nieświadomości z reguły nie są dostrzegane przez pacjentów i otoczenie. Ich obecność najczęściej jest stwierdzana w trakcie monitorowania video EEG. Stany padaczkowe napadów nieświadomości w JME są rzadkością [30]. Sporadycznie w JME mogą występować też inne rodzaje napadów padaczkowych np. odruchowe mioklonie perioralne, języka czy twarzy (podobne do napadów w tzw. primary reading epilepsy) [31-32]. Pacjentów z JME cechuje też charakterystyczny rytm dobowy z tendencją do późnego chodzenia spać, późnego wstawania, senności utrzymującej się w pierwszej godzinie po obudzeniu i najlepszego samopoczucia w godzinach znacznie późniejszych niż pacjenci z padaczką płata skroniowego [33].

1.3.4 Profil psychologiczny pacjentów

Już w pierwszych pracach na temat JME Janz i Christian donosili o obecności zaburzeń psychiatrycznych u części pacjentów. Opisywali charakterystyczne cechy ich osobowości: brak konsekwencji, chwiejność emocjonalną, niewiarygodność, niską samoocenę i szybką zmienność nastroju [34]. Inne badania wykazywały powszechne występowanie stanów lękowych i depresyjnych wśród pacjentów z JME [35]. W pracy opartej na obserwacji 38 pacjentów stwierdzono, że objawy zaburzeń

osobowości nasilają się wraz z czasem trwania choroby i pacjenci długo chorujący wykazują mniejszą samokontrolę. Przy użyciu wystandaryzowanych testów Youth Self Report i Weinberger Adjustment Inventory dowiedziono, że zmiany psychologiczne i behawioralne są procesem dynamicznym i zależą od postępu choroby [36]. Badanie przeprowadzone za pomocą testu Minnesota Multiphasic Personality Inventory wykazało, że pacjenci z JME badani przed włączeniem leczenia przeciwpadaczkowego mają podobny profil osobowości do grupy kontrolnej. Autorzy zbadali tym testem grupę 25 pacjentów i doszli do wniosku, że zaburzenia osobowości nie są cechą charakterystyczną zespołu we wczesnym etapie choroby. Wnioskuje, że pojawiają się one wraz z czasem trwania schorzenia i sugerują wpływ LPP na ich powstawanie. Te doniesienia wymagają dalszych badań [37]. Liczne prace wskazują na obecność deficytów poznawczych u chorych z rozpoznaniem JME. Mają one związek z subtelnymi uszkodzeniami płata czołowego zwłaszcza obszarów przedczołowych i są widoczne w postaci zaburzeń funkcji wykonawczych [38]. W pracy Roebinga analizowano pamięć operacyjną i uzyskane wyniki badań psychologicznych odnoszono do oceny mózgowia metodą morfometryczną (voxel-based MRI) i funkcjonalnego MRI (fMRI). Badacze nie uwidocznili istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą badaną i kontrolną i zalecają ostrożność w stwierdzaniu obecności zmian strukturalnych i funkcjonalnych w obrębie płatów czołowych u chorych na JME [39].

Nie znalazłam wiarygodnych badań klinicznych oceniających profil psychologiczny pacjentów z JAE.

1.3.5 Rokowanie

JME jest zespołem padaczkowym, który cechuje się dobrą odpowiedzią na leczenie farmakologiczne. Większość pacjentów zgłasza całkowite ustąpienie wszystkich typów napadów po włączeniu walproinianu. Około 10-20% pacjentów wymaga zastosowania innego leczenia. Próby rezygnacji z farmakoterapii często są nieudane i powszechnie występują nawroty napadów. Choroba z wiekiem staje się

mniej aktywna jednak często nie dochodzi do całkowitej remisji napadów padaczkowych, zwłaszcza do całkowitego ustąpienia mioklonii [29, 40]. JME jest uważana za chorobę trwającą całe życie i raczej nie powinno się podejmować prób odstawiania leków przeciwpadaczkowych [41]. Opisano pewne cechy, których obecność jest związana z rokowaniem w JME. Gorsze rokowanie w tym zespole padaczkowym jest w przypadku, gdy u chorego występują trzy rodzaje napadów padaczkowych i zaburzenia psychiatryczne (zwłaszcza zaburzenia osobowości oraz depresja) [42]. Współistnienie chorób układowych (np. chorób tarczycy), późne rozpoznanie i późne włączenie leczenia a także padaczka w rodzinach, w których stwierdza się nakładanie cech JME oraz światłoczułej padaczki potylicznej są także czynnikami pogarszającymi rokowanie [43,44].

JAE również cechuje się bardzo dobrą odpowiedzią na leczenie farmakologiczne. Wolf i Inoue zaobserwowali, że po włączeniu leczenia 100% pacjentów, u których występowały tylko napady nieświadomości uwolniło się od nich natomiast chorzy, u których występowały także napady toniczno-kloniczne rokują nieco gorzej i 24% z nich nie jest wolna od napadów po włączeniu pierwszego leku przeciwpadaczkowego [45]. Brak jest wiarygodnych danych o wieku, w którym można spodziewać się całkowitej remisji choroby.

1.3.6 Terapia JAE i JME

Zarówno JME jak i JAE należą do zespołów, które cechuje dobra odpowiedź na leczenie farmakologiczne. Lekiem z wyboru w monoterapii tych zespołów jest kwas walproinowy. Inne możliwości terapeutyczne w zależności od rodzaju napadów występujących u chorych przedstawia poniższa tabela [46]:

Tabela nr 1. Skuteczność poszczególnych LPP w napadach pierwotnie uogólnionych

	Napady toniczno-kloniczne	Napady nieświadomości	Napady miokloniczne
Leki zalecane	VPA, LEV, LTG, PB, ZNS	VPA, LTG, ETS,	VPA, LEV, CLN, ESM, ZNS, PB
Leki przeciwwskazane		PGB, TGB, VGB	LTG w 50% może nasilać napady, PBG

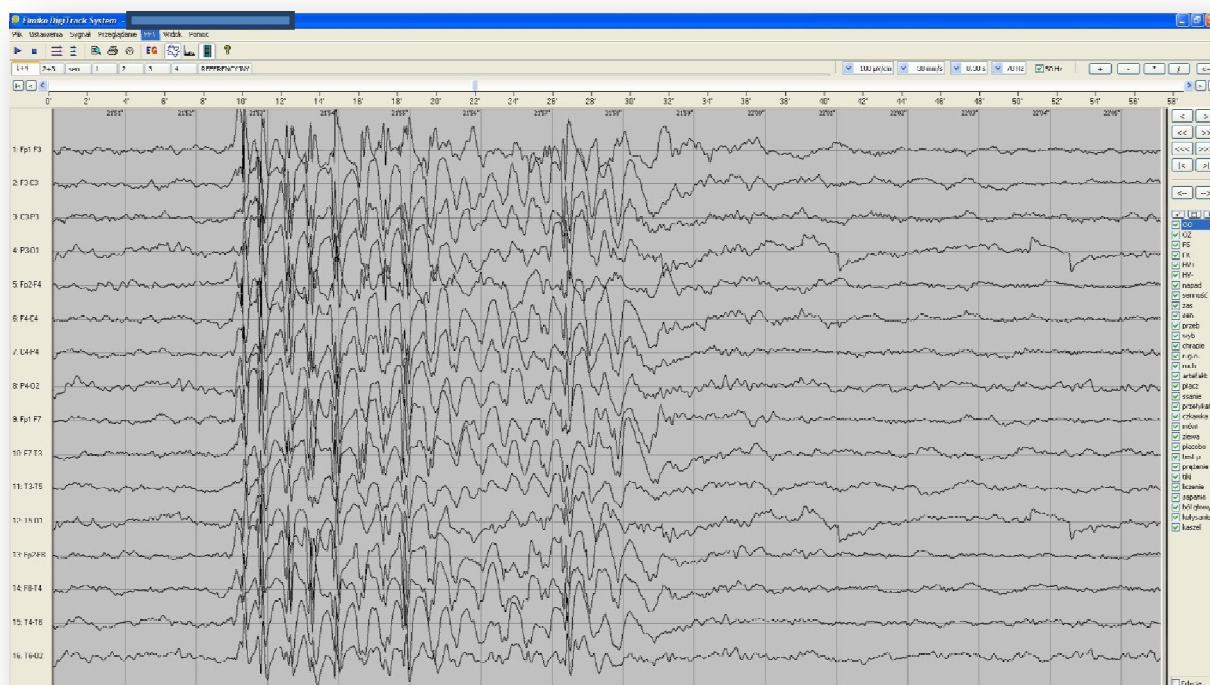
W literaturze są także doniesienia o skuteczności terapii lekoopornych przypadków JME za pomocą zmodyfikowanej diety Atkinsa. Dotyczą one jednakże małych grup i wymagają dalszych badań [47]. Leczenie JAE i JME to również unikanie czynników predysponujących do wystąpienia napadów. Należą do nich przede wszystkim: stres, zmęczenie, mała ilość snu, gorączka a także alkohol, sporadycznie muzyka, czytanie i myślenie oraz ekspozycja na migoczące światło słoneczne u osób fotowrażliwych [48].

1.4 Metody badawcze stosowane w diagnostyce uogólnionych padaczek młodzieńczych

1.4.1 Elektroencefalografia

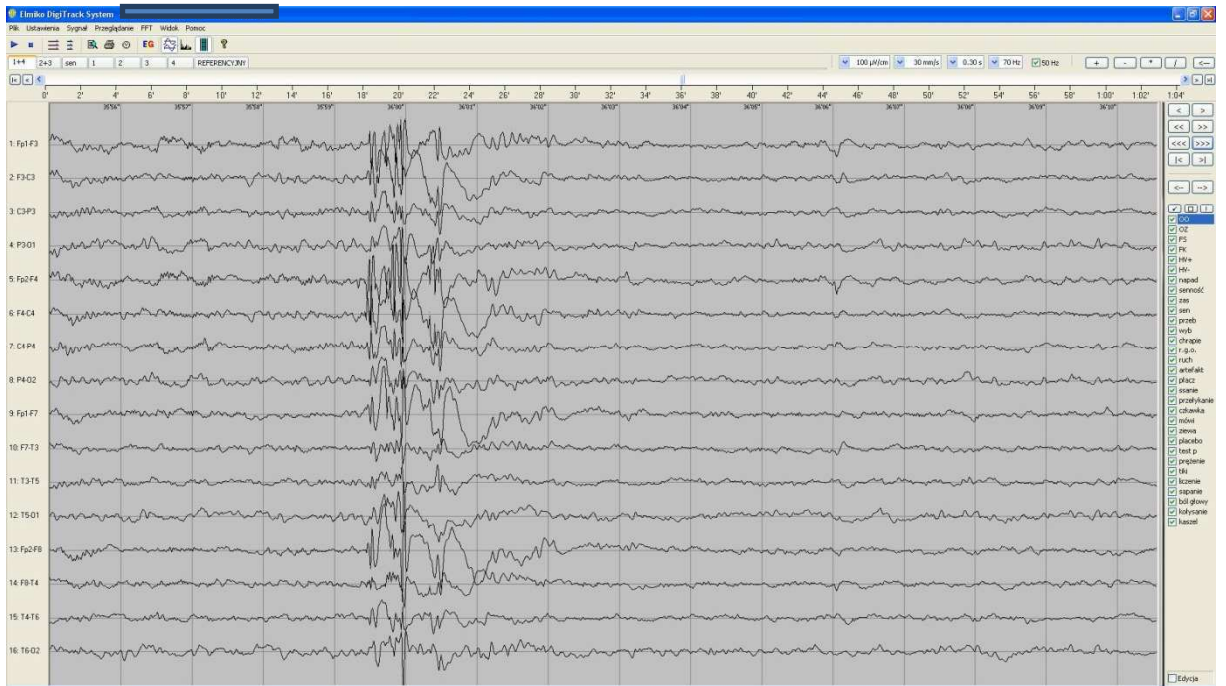
Badanie elektroencefalograficzne jest podstawową metodą diagnostyczną stosowaną w rozpoznawaniu i monitorowaniu leczenia padaczki. W przypadku JAE

w okresie międzynaпадowym stwierdza się prawidłową czynność podstawową. W trakcie napadu nieświadomości występują wyładowania typu iglica- fala wolna z częstotliwością nieco większą niż 3Hz (3,5-4,0 Hz), które są najwyraźniejsze w okolicach czołowo- centralnych . Ponadto w zapisie mogą być także widoczne pojedyncze zespoły wieloiglica-fala wolna. Zastosowanie hiperwentylacji w trakcie badania sprzyja uwidocznieniu zmian typowych dla napadu nieświadomości. U niektórych dzieci opisywana jest także wrażliwość na fotostymulację, chociaż niektórzy eksperci uważają, że jej obecność wyklucza rozpoznanie JAE [10].

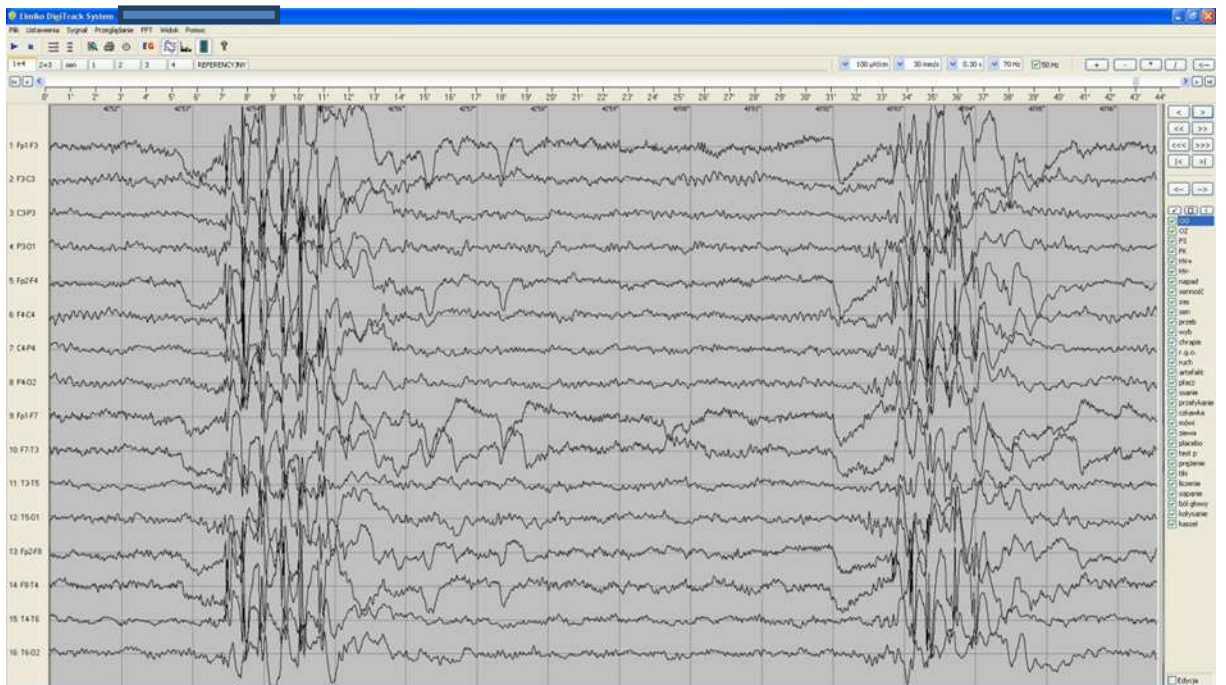


Rycina 1. Międzynapadowy zapis EEG 12-letniej pacjentki z JAE.

W badaniach EEG wykonanych u pacjentów z JME w okresie międzynaпадowym stwierdza się prawidłową czynność podstawową. Czasem mogą występować niewielkie zmiany ogniskowe ze zmienną lateralizacją [49]. Typowa czynność napadowa to uogólnione wieloiglice z falą wolną lub zespoły iglica –fala wolna, które mogą być regularne (3-5Hz) lub znacznie częściej nieregularne. Wyładowania są zwykle najwyraźniejsze w okolicach czołowo-centralnych [10].



Rycina 2. Międzynapadowy zapis EEG 14-letniego chłopca z JME.



Rycina 3. Międzynapadowy zapis EEG 14 - letniej dziewczynki z JME.

W ilościowych badaniach EEG (qEEG) stwierdzono zwiększenie mocy bezwzględnej w obrębie częstotliwości alfa, beta i delta, które jest najbardziej widoczne w okolicach czołowo – ciemieniowych [50].

W licznych pracach doszukiwano się zmian w zapisie EEG, które mogą świadczyć o rokowaniu w JME [51-52]. I tak stwierdzono, że czynnikiem dobrze prognozującym jest normalizacja zapisu EEG po włączeniu pierwszego leku przeciwpadaczkowego. Istnieją prace, które sugerują, że obecność zmian ogniskowych w zapisie EEG pogarsza rokowanie [53-54] JME. Fotowrażliwość i wrażliwość na hiperwentylację nie mają wpływu na rokowanie w JME [43]. Około 30% pacjentów cierpiących na JME jest wrażliwych na fotostymulację. Zjawisko to nieco częściej występuje u dziewcząt [10, 55]. Fotowrażliwość jest nieprawidłową, uwarunkowaną genetycznie reakcją mózgu na stymulację świetlną. Może być bezobjawowa lub występować w przebiegu padaczki światłoczułej. Najczęściej zaczyna się około 12 roku życia [56]. Rejestruje się ją w trakcie badania EEG, gdzie na skutek zastosowanej fotostymulacji pojawia się odpowiedź świetlna-napadowa. Tureccy badacze dowiedli, że obecność napadów nieświadomości u pacjentów cierpiących na padaczkę uogólnioną z towarzyszącą fotowrażliwością jest czynnikiem negatywnie prognozującym ustąpienie napadów [57].

Waltz zaproponował następującą klasyfikację odpowiedzi świetlnonapadowej [58]:

Typ I – iglice podczas rytmu potylicznego

Typ II – iglice i dwufazowe fale wolne w okolicach ciemieniowo – potylicznych

Typ III- iglice i dwufazowe fale wolne propagujące z odprowadzeń tylnych do czołowych

Typ IV- uogólnione zespoły iglica i wieloiglica –fala

Fotowrażliwość jest najprawdopodobniej uwarunkowana genetycznie. Jako patogenezę tego zjawiska rozważa się mutacje w obrębie następujących genów:

NEDD4-22, TRPC4 i BDR2 [59]. W grupie pacjentów cierpiących na światłoczułą padaczkę uogólnioną obecność napadów nieświadomości rokuje niekorzystnie [57].

Ogromne znaczenie w diagnostyce padaczki ma monitorowanie przy użyciu wielogodzinnego video –EEG. Badanie to jest szczególnie przydatne do wykrywania krótkotrwałych napadów nieświadomości, którym towarzyszą płytkie zaburzenia świadomości. Takie napady występują między innymi w JME i są często niezauważalne przez chorego i otoczenie. Dzięki wielogodzinnemu monitorowaniu video-EEG stwierdzono obecność napadów nieświadomości aż u 38% pacjentów cierpiących na JME [60].

1.4.2 Neuroobrazowanie w padaczkach uogólnionych ze szczególnym uwzględnieniem spektroskopii rezonansu magnetycznego

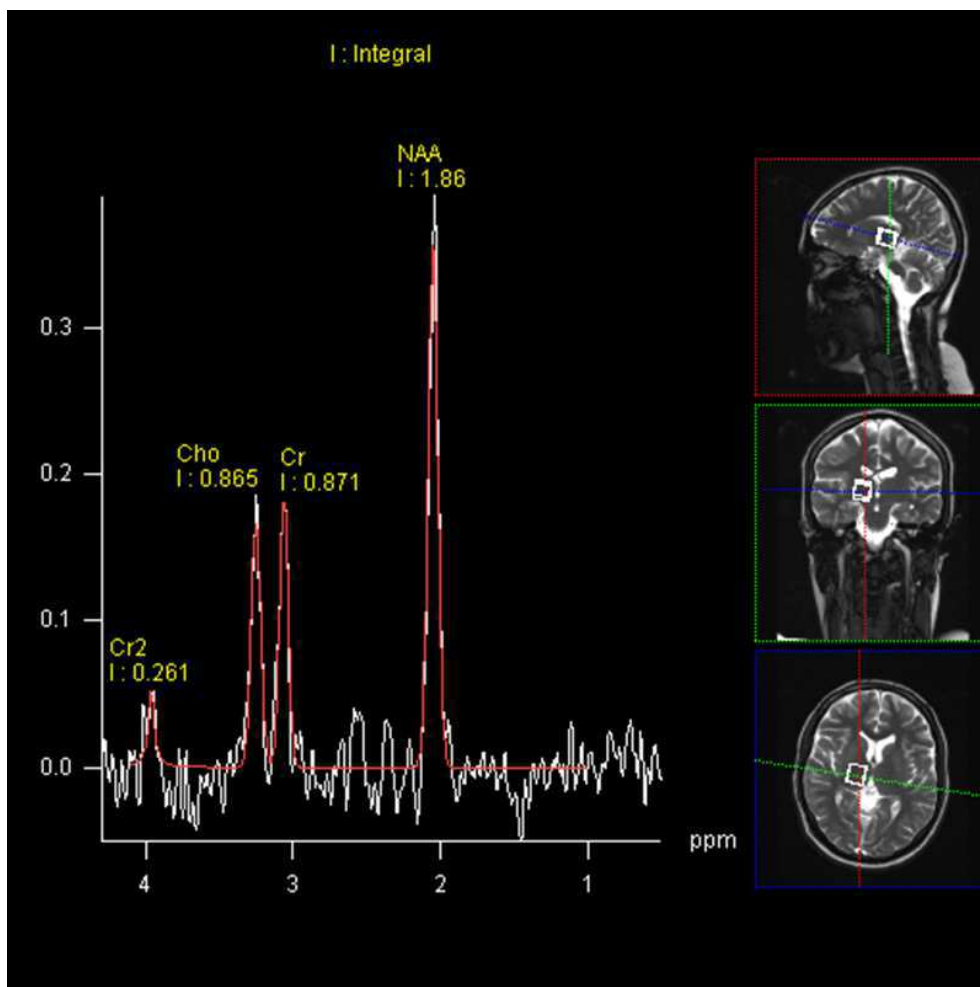
Ostatnie lata przyniosły w medycynie ogromny postęp metod neuroobrazowych. Jest on zauważalny w coraz doskonalszych urządzeniach jak i w stosowanym oprogramowaniu. Skanery wykorzystywane standardowo w obrazowaniu neuroradiologicznym za pomocą MRI dysponują najczęściej polem 1,5 Tesli a do badań naukowych wykorzystuje się urządzenia o polu 3- do nawet kilkunastu Tesli. Coraz częściej badania podstawowe uzupełnia się o dodatkowe parametry stosując techniki inwersyjne (FLAIR, angiografia kontrastu fazowego, angiografia subtrakcyjna), techniki obrazowania czynnościowego (dyfuzyjny MRI, mapowanie ośrodków korowych, funkcjonalny MRI), techniki wolumetryczne czy spektroskopowe. Służą one do oceny wielu procesów toczących się w obrębie mózgowia. I tak techniki wolumetryczne znalazły zastosowanie w ocenie zmian objętości mózgu w przebiegu różnych zespołów chorobowych: ADHD, zespołu Downa, autyzmu, wcześniactwa czy następstw urazów czaszkowo-mózgowych[61]. Metody takie wykorzystuje się także do poznania patogenezy i patofizjologii padaczki. Zgodnie z wytycznymi ILAE w przypadku JAE oraz JME

podstawowe badania neuroobrazowe nie powinny wykazywać zmian strukturalnych w obrębie mózgowia [62-63]. Nowoczesne techniki neuroobrazowe pozwoliły wykazać subtelne strukturalne i funkcjonalne zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego u pacjentów z JME. Przeprowadzono wiele badań naukowych nad siecią połączeń między wzgórzami a korą mózgu dowodząc odmienności tych struktur u pacjentów z padaczką i osób zdrowych [64]. Funkcjonalne zaburzenia w obrębie mózgowia wykazano stosując między innymi metodę, w której podczas badania fMRI wykonuje się zapis elektroencefalograficzny (EEG-fMRI) [65]. Badania wykonane przez Woermanna metodą ilościową (qMRI) uwidocznily zmiany strukturalne w mózgowiu o charakterze mikrodysgenezy w obrębie istoty szarej i istoty białej podkorowej u pacjentów z IGE [66]. Obecność zmian strukturalnych we wzgórzach u pacjentów z JME wykazano także za pomocą technik wolumetrycznych [67]. Koreańscy autorzy dowiedli, że u pacjentów z JME obustronnie zwiększa się objętość istoty szarej w obrębie przyśrodkowej części kory płata czołowego a zmniejsza się objętość wzgórz. Ponadto parametry objętościowe negatywnie korelują z czasem trwania padaczki w badanej grupie [68]. Połączenia w obrębie struktur zaangażowanych w JME analizował Vollmar przy użyciu metody DTI. Wykazał on redukcję liczby połączeń z przedniej części dodatkowego pola ruchowego do obszarów przedczołowych oraz ich wzrost do obszarów centralnych, płata potylicznego, zstępujących dróg ruchowych i mózdzku [69]. Wykazana za pomocą DTI redukcja połączeń wysyłanych z dodatkowego pola ruchowego w JME koreluje z zaburzeniami funkcji płata czołowego [70]. Przydatność różnych metod obrazowania procesów toczących się w obrębie gleju opisał Obenaus A. Stwierdza on, że za pomocą MRS można wykazać hipertrofię gleju, która jest następstwem aktywności padaczkowej i ubytku neuronów. Wyraża się ona wzrostem stężenia mioinozytolu i glutationu będących markerami astrocytów [71].

Spektroskopia rezonansu magnetycznego (MRS) jest techniką, która coraz częściej jest wykorzystywana w neuroradiologii. Umożliwia ona ocenę procesów

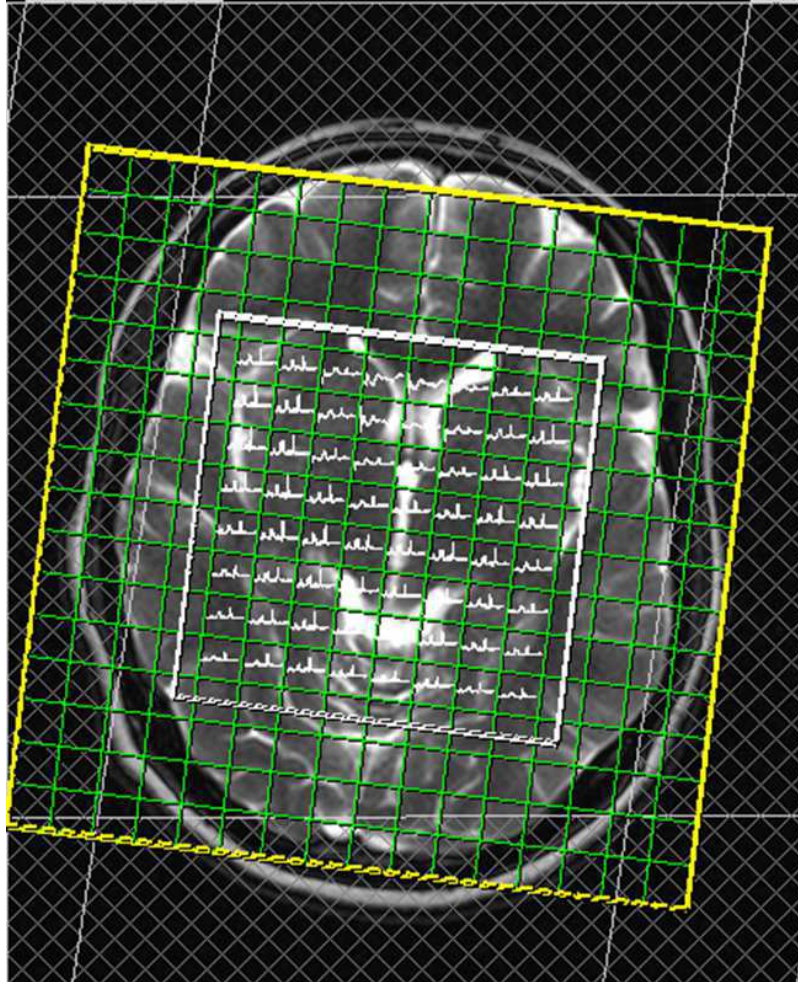
metabolicznych zachodzących w tkankach w sposób nieinwazyjny. Jest nazywana biopsją *in vivo*. Stosuje się ją przede wszystkim w diagnostyce różnicowej niejasnych zmian tkankowych, w ocenie stopnia zaawansowania chorób metabolicznych czy rozrostowych, w analizie procesów niedotlenieniowo-niedokrwiennych u dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym czasem w monitorowaniu terapii [72-74]. Istnieją różne rodzaje spektroskopii : fosforanowa, węglowa, fluorowa, jednakże najbardziej rozpowszechniona i najczęściej wykonywana jest spektroskopia protonowa (jader wodoru) - ¹HMRS. Aktualnie rutynowo stosuje się dwie metody spektroskopii wodorowej: spektroskopię pojedynczego woksela (SV-¹HMRS) oraz metodę multi-voxel (MV-¹HMRS).

Badanie metodą pojedynczego woksela polega na tym, że na klasyczne warstwy badania MRI nakłada się sześćian (woksel) o regulowanej objętości (najczęściej 1cm³) zlokalizowany w badanym obszarze tkanki. Wynikiem badania spektroskopowego jest widmo chemiczne z pasmami zlokalizowanymi w miejscach o charakterystycznej częstotliwości podawanej jako odchylenie od częstotliwości centralnej (określanej w ppm- milionowych częściach częstotliwości centralnej). Lokalizacja na osi x służy ocenie jakościowej natomiast pole pod krzywą odzwierciedla stężenie danej substancji. Widmo spektroskopowe jest więc analizą jakościową i ilościową składu chemicznego i metabolitów zawartych w obrębie analizowanej struktury [75]. Obrazowanie metodą pojedynczego woksela o krótkim czasie echa (TE) wykorzystuje się do wstępnej oceny metabolizmu analizowanej tkanki. Wynik badania spektroskopowego wykonanego metodą pojedynczego woksela (single voxel) obrazuje poniższa rycina nr 4.



Rycina 4. Badanie wykonane metodą single voxel (SV-1HMRS) – wzgórze prawe.

Multivoxel, który przedstawia sygnał z wielu pojedynczych wokseli, jest techniką o długim czasie TE, wykorzystywaną do dalszej charakterystyki różnych obszarów badanej struktury lub do oceny tkanki ją otaczającej. Niezmiernie ważne jest doświadczenie osoby przeprowadzającej badanie spektroskopowe. Badany woksel powinien być tak zlokalizowany żeby wyeliminować w obrębie widma piki tłuszczu i wody. Pik z tłuszczu eliminuje się poprzez lokalizację woksela w tkance poza szpikiem kostnym i poza tłuszczem podskórnym. Eliminacja piku wody odbywa się przy użyciu techniki przesunięcia chemicznego (CHESS- Chemical Shift Selective) lub techniki IR (Inversion Recovery).



Rycina 5. Badanie wykonane metodą multivoxel (MV- 1HMRS).

Za pomocą metody MRS można zidentyfikować około 80 substancji będących metabolitami przemian biochemicznych. Rutynowo bada się ich znacznie mniej, kilka do kilkunatu. Na analizowanym widmie spektroskopowym (Ryc 4) identyfikuje się metabolity w zależności od częstotliwości. Od strony prawej do lewej osi x występują: lipidy (Lip 0,9-1,22ppm), mleczany (Lac 1,33ppm), alanina (Ala 1,48ppm), octan (Ace 1,9ppm), N-acetyloasparginian (NAA 2,02ppm), glutamina (Gln), glutaminian (Glu), asparginian (ASP 2,8ppm), kreatyna + fosfokreatyna (Cr+PCr 3,02ppm), cholina (Cho 3,22ppm), mioinozytol (Mi 3,56ppm).

Metabolity oceniane metodą MRS:

N- acaetyloasparginian (NAA) jest syntetyzowany w mitochondriach neuronów, stąd traktuje się go jako marker tych komórek. Jego stężenie odzwierciedla ilość neuronów w OUN. Obniżenie wartości NAA obserwuje się w chorobach przebiegających z uszkodzeniem neuronów np. w padaczce, udarach niedokrwiennych mózgu, hipoksji, stwardnieniu rozsianym. W niektórych chorobach spadek NAA może być odwracalny co sugeruje, że niski poziom NAA nie zawsze wskazuje na stałe uszkodzenie neuronalne. Odwracalne deficyty NAA były obserwowane np. w stwardnieniu rozsianym, ostrym rozsianym zapaleniu mózgu i rdzenia kręgowego (ADEM) chorobach mitochondrialnych, AIDS, padaczce płata skroniowego. Ponowny wzrost stężenia NAA może być skutkiem stosowanego leczenia lub zachodzić samoistnie. Istnieją doniesienia informujące, że NAA może występować także w komórkach nieneuronalnych np. w obrębie oligodendrocytów, stąd nie należy zbyt mocno przeceniać jego roli. Sugeruje się nawet, że może on nie być niezbędny dla prawidłowego funkcjonowania neuronów, jednakże wymaga to dalszych badań [76].

Cholina jest zlokalizowana głównie w obrębie błon komórkowych, mielinie oraz w strukturach mózgu bogatych w lipidy. Większe jej stężenie obserwuje się zatem w istocie białej niż szarej. Wzgórze, podwzgórze oraz kora wyspy również wykazują dużą jej zawartość. Jest traktowana jako marker procesów toczących się w obrębie błon komórkowych i mieliny. Jest ona, podobnie jak kreatyna, traktowana jako stabilny marker i stanowi wyznacznik dla innych, zmiennych markerów. Niski poziom choliny obserwuje się w encefalopatii wątrobowej a wysoki, zwłaszcza przy obecności niskiego NNA, w zmianach rozrostowych oun.

Kreatyna, oznaczana razem z fosfokreatyną, jest odzwierciedleniem procesów energetycznych toczących się w obrębie komórek. Jej poziom jest stabilny i stanowi odnośnik do określania ilości pozostałych metabolitów.

Mioinozytol jest markerem gleju. Zwiększenie jego stężenia jest związane z rozplemem astrocytów.

Glutaminian to główny neurotransmitter pobudzający mózgu. Odgrywa istotną rolę w procesie epileptogenezy. Jest wytwarzany przez neurony i uwalniany do szczeliny synaptycznej, skąd szybko wychwytyują go astrocyty. W obrębie astrocytów ulega przemianie w glutaminę, która jest uwalniana i wychwytywana z powrotem przez neurony. Neurony ponownie wytwarzają glutaminian i cykl się powtarza. W aparatach MRI 1,5 Teslowych piki glutaminianu i glutaminy zachodzą na siebie i trudno jest je rozdzielić. Traktuje się je jako jeden pik określany Glx (3,7ppm). Aparaty rezonansowe o większej mocy pola (min. 3T) mają możliwości rozdzielania tych pików. Glutamina jest także prekursorem GABA – głównego neurotransmitera hamującego w ośrodkowym układzie nerwowym. Badania nad metabolizmem glutaminy, glutaminianu oraz GABA a także wpływem leków przeciwpadaczkowych na te przemiany za pomocą MRS prowadził Petroff [77].

Mleczany stanowią produkt beztlenowej glikolizy. Nie powinny występować w zdrowej tkance. Ich obecność jest charakterystyczna dla stanów niedokrwiennych oraz dla chorób mitochondrialnych.

Lipidy w zdrowej tkance powinny występować w znikomych ilościach. Ich wzrost jest spotykany w guzach pochodzenia glejowego, stwardnieniu rozsianym i ropniach mózgu.

Przy użyciu spektroskopii rezonansu magnetycznego stwierdzono zmiany w mózgowiu u pacjentów cierpiących na padaczki uogólnione. Porównania pętli wzgórzowo – korowej pacjentów z JME z grupą pacjentów doświadczających tylko napadów toniczno-klonicznych dokonał w 2004 roku Savic i stwierdził, że pętle te nieco różnią się między sobą. W JME zaobserwowano niższy poziom NAA w obrębie kory czołowej w stosunku do grupy kontrolnej. Nie stwierdzono tego faktu u pacjentów z GTCS. W obu przypadkach dowiedziono, że wzgórza odgrywają istotną

rolę w patogenezie tych padaczek co wyrażało się redukcją wzgórzowego NAA [78]. Za pomocą MRS próbuje się wyjaśnić metabolizm głównych neuroprzekaźników związanych z pobudzeniem i hamowaniem neuronalnym to jest glutaminianu, glutaminy i GABA . Może to przyczynić się do postępu w pracach nad doskonalszymi lekami przeciwpadaczkowymi [79].

1.4.3 Pomiary stężenia leków przeciwpadaczkowych w surowicy krwi

Niewielki odsetek pacjentów z JAE i JME niewystarczająco dobrze reaguje na monoterapię walproinianem. Wyraża się to brakiem kontroli napadów padaczkowych, brakiem normalizacji zapisu EEG oraz pojawieniem się działań niepożądanych. Konieczna jest wówczas modyfikacja dawki leku lub dołączenie innego preparatu. W podjęciu takich decyzji niezmiernie przydatne jest oznaczenie poziomu VPA. VPA w 90% łączy się z białkami surowicy krwi. W różnych stanach chorobowych oraz w interakcjach z innymi stosowanymi lekami może być z nich wypierany. Efektem zwiększenia wolnego VPA są reakcje niepożądane co wymaga zmiany leczenia. Znajomość farmakokinetyki leków przeciwpadaczkowych i pomiary ich stężeń w surowicy są niezbędne w monitorowaniu leczenia padaczki [80].

Stężenia niektórych leków przeciwpadaczkowych mogą być oznaczane w ślinie. Należą do nich: karbamazepina, klobazam, etosuksymid, fenytoina, prymidon, topiramát i zonisamid. Monitorowanie walproinianu tą metodą okazało się nieprzydatne a w przypadku klonazepamu, eliskarbazepiny, felbamatu, pregabaliny, retygabiny, rufinamidu, stiripentolu, tiagabiny i wigabatryny konieczne są dalsze badania [81].

1.4.4 Badanie psychologiczne

Niezmiernie ważne jest poddanie pacjenta z rozpoznaną padaczką ocenie psychologicznej. Jak wyżej pisałam, w grupie pacjentów z JME częściej występują zaburzenia osobowości, stany lękowe, depresyjne, problemy pamięciowe i emocjonalne. Szczególnie ważna jest ocena funkcji poznawczych u dzieci z padaczką, ponieważ deficyty w tych obszarach wpływają na osiągnięcia edukacyjne i problemy szkolne. Można jej dokonać stosując różnego rodzaju wystandaryzowanych testów .

Globalną inteligencję z uwzględnieniem skali werbalnej i niewerbalnej tradycyjnie ocenia się za pomocą testów Wechslera. Skala WAIS-R składa się z 10 testów zasadniczych i dwóch zastępczych. Testy zastępcze stosuje się jako testy uzupełniające lub też są traktowane jako testy zastępcze wówczas gdy niemożliwe jest użycie któregoś z testów zasadniczych. Wynik w skali słownej jest sumą rezultatów uzyskanych w pięciu podtestach słownych (wiadomości, podobieństwa, arytmetyki, słownika, rozumienia, powtarzania cyfr), podobnie w skali bezsłownej (uzupełnianie obrazków, porządkowanie obrazków, wzory z klocków, układanki, kodowanie, labirynty). Po przeprowadzeniu poszczególnych podtestów oblicza się iloraz inteligencji w skali werbalnej i niewerbalnej, wyniki sumuje się i wyznacza średnią uzyskując pełen iloraz inteligencji [82].

Innym testem służącym ocenie funkcji poznawczych jest Test Matryc Ravena w Wersji Standard-klasyczna (TMS-K). Jest on testem niewerbalnym, nieograniczonym czasowo i służy przede wszystkim do oceny zdolności edukacyjnych (uzyskiwania nowego wglądu, wychodzenia poza dostarczone informacje, tworzenia nowych pojęć głównie niewerbalnych, które umożliwiają poprawne myślenie) oraz zdolności reprodukcyjnych (przypominania sobie i posługiwania się jasno sprecyzowaną, zwerbalizowaną wiedzą) [83].

Oceny funkcji poznawczych, głównie pamięci, można dokonać przy użyciu testów 15 słów Reya. Badanie polega na powtarzaniu piętnastu słów w kolejnych pięciu próbach, po których stosuje się próbę z dystraktorem i ostatnią szóstą próbę. Następnie ocenia ilość popełnionych błędów w kolejnych próbach.

Szczególnie przydatne w diagnostyce neuropsychologicznej są Testy Fluencji Słownej (VFT- Verbal Fluency Test). O uzyskanych w nich wynikach decydują przede wszystkim funkcje wykonawcze, procesy mowy i pamięć co warunkuje zaangażowanie ośrodków czołowych i skroniowych głównie półkuli dominującej. Badanie polega na znalezieniu jak największej liczby słów w wyznaczonym czasie (zwykle 60 sekund) zgodnie z określonym kryterium. W przypadku oceny fluencji kategoryjnej jest to kategoria semantyczna (np. zwierzęta, miasta, przedmioty miękkie) a test fluencji literowej (fonemicznej) określa liczba słów zaczynających się na określoną literę [84].

Do oceny funkcji poznawczych u pacjentów z padaczką można używać także wyspecjalizowanych testów komputerowych [85]. Bateria FePsy zawiera 11 takich testów, którymi można ocenić między innymi czas reakcji wzrokowej, słuchowej i podwójnego wyboru, zdolność przeszukiwania wzrokowego, porównywanie rytmu czy uwagę. W ramach FePsy można wykonać między innymi następujące testy:

- Komputerowy test przeszukiwania wzrokowego (ang. The Computerized Visual Searching Task) – bada umiejętność stosowania strategii umysłowych podczas przeszukiwania pola wzrokowego
- Test płynności motorycznej (ang. The finger tapping task) – ocenia płynność psychomotoryczną rozumianą jako zdolność do wykonywania szybkich ruchów dowolnych dłoni
- Test porównywania rytmu (ang. Rhythm task)
- Test klasyfikacji (ang. Classification Task) – oparty na koncepcji funkcji wykonawczych i paradygmacie przełączania zadań. Test ten opracowano na podstawie Testu Sortowania Kart Wisconsin.

Wczesne stwierdzenie deficytów poznawczych oraz włączenie odpowiedniej terapii jest niezwykle ważne ponieważ, zwiększa szansę dziecka na poprawę osiągnięć edukacyjnych.

Współczesna medycyna daje nam wiele przydatnych metod diagnostycznych, za pomocą których możemy stawiać trafne diagnozy i skutecznie prowadzić terapię. Niektóre z nich są ogromnie przydatne w codziennej praktyce lekarskiej, inne, bardziej zaawansowane technologie służą obecnie do badań naukowych. Próby oceny przydatności niektórych, dostępnych mi, metod diagnostycznych w rozpoznawaniu i monitorowaniu padaczek uogólnionych wieku młodzieńczego podjęłam się w niniejszej pracy.

2. CEL PRACY

Główne cele niniejszej pracy to:

1. Ocena przydatności badania EEG w rozpoznawaniu i monitorowaniu terapii padaczek uogólnionych wieku młodzieńczego.
2. Określenie w jakim stopniu metody neuroobrazowe są potrzebne w diagnostyce i leczeniu JME i JAE ze szczególnym uwzględnieniem spektroskopii rezonansu magnetycznego.
3. Wykazanie konieczności wykonywania badań psychologicznych pacjentom chorującym na padaczki uogólnione wieku młodzieńczego.
4. Ocena przydatności oznaczania poziomu VPA w surowicy w terapii JME i JAE.

Ponadto określono cele dodatkowe:

5. Wykazanie różnic metabolicznych mózgowia w obrębie wzgórz i kory czołowej pomiędzy pacjentami z padaczką uogólnioną wieku młodzieńczego a grupą kontrolną.
6. Wykazanie korelacji pomiędzy stosunkami metabolitów ocenianych metodą MRS we wzgórzach i korze czołowej a wybranymi parametrami oceny klinicznej ze szczególnym uwzględnieniem wyników testów psychologicznych.

Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy UM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu – Uchwała nr 947/10.

3. MATERIAŁ I METODY

3.1 Materiał

Grupę badaną stanowiło 30 pacjentów leczonych z powodu padaczki uogólnionej, w wieku 11- 18 lat, którzy byli diagnozowani w Klinice Neurologii Wieku Rozwojowego UM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu oraz w Przyklinicznej Poradni Neurologicznej dla Dzieci i Młodzieży. Na potrzeby oceny spektroskopii rezonansu magnetycznego utworzono 16 osobową grupę kontrolną. Stanowili ją pacjenci diagnozowani w Przyklinicznej Poradni Neurologicznej dla Dzieci i Młodzieży, którzy wyrazili zgodę na poszerzenie wykonywanego badania MRI głowy o badanie spektroskopowe i u których nie rozpoznano żadnej choroby ośrodkowego układu nerwowego.

Badanie miało charakter prospektywny.

3.1.1 Kryteria włączenia do badania

1. Wiek powyżej 11 roku życia.
2. Rozpoznanie JME lub JAE w oparciu o „Klasyfikację padaczek i zespołów padaczkowych” rekomendowanych przez Międzynarodową Ligę Przeciwpadaczkową na podstawie:
 - a. wywiadu lekarskiego zebranego od pacjenta i rodziców dziecka
 - b. kryteriów elektroencefalograficznych
 - c. wykluczeniu strukturalnych zmian w mózgowiu stwierdzonych w badaniu MR głowy w sekwencjach T1, T2 i PD zależnych
3. Brak objawów ogniskowych w badaniu neurologicznym
4. Świadoma zgoda Rodziców i Pacjenta na przeprowadzenie badania.

3.1.2 Kryteria wyłączenia z badania:

1. Wiek poniżej 11 lat.
2. Brak świadomej zgody Rodzica lub Pacjenta.
3. Wątpliwości diagnostyczne co do rozpoznania zespołu padaczkowego.
4. Obecność objawów ogniskowych w badaniu neurologicznym.
5. Obecność choroby metabolicznej.
6. Obecność choroby endokrynologicznej.
7. Upośledzenie umysłowe.
8. Wykazanie zmian strukturalnych w mózgowiu w badaniu MR w sekwencji T1, T2 lub PD zależnych.

3.2 Metodyka

Po uzyskaniu świadomej zgody na udział w badaniu przeprowadzono u pacjenta :

1. badanie podmiotowe
2. badanie pediatryczne
3. badanie neurologiczne
4. badanie elektroencefalograficzne w czuwaniu i we śnie z prowokacjami w postaci deprivacji snu, hiperwentylacji i fotostymulacji. Badanie wykonano w Pracowni Encefalografii i Polisomnografii Katedry i Kliniki Neurologii Wieków Rozwojowych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Do tego celu użyto następujących aparatów:
 - Aura Grass Technologies 24 H system do wielogodzinnego monitorowania EEG i video EEG
 - Elmiko system do monitorowania video EEG
 - Bio-logic

Na potrzeby niniejszej pracy oceny badań EEG dokonywałam samodzielnie.

5. kontrolne badanie EEG po 6-12 miesiącach leczenia

6. badanie rezonansu magnetycznego głowy w płaszczyźnie czołowej, osiowej i strzałkowej w sekwencjach T1, T2 i PD zależnych. Wszystkie badania wykonano aparatem Magnetom Avanto o sile pola 1,5 T w Zakładzie Radiologii Szpitala Klinicznego im. H.Święcickiego w Poznaniu.

7. badanie spektroskopii rezonansu magnetycznego przeprowadzono stosując modyfikację sekwencji spektroskopowych dostarczonych z oprogramowaniem aparatu. Badanie metodą single voxel wykonywano pozycjonując voksel w obrębie wzgórz i obustronnie w obrębie kory czołowej. Uzyskane widma spektroskopowe analizowano wykorzystując standardowe oprogramowanie firmy Siemens. Dodatkowo wykonywano także sekwencję multivoxel pozycjonując płaszczyznę badania równoległe do podstawy przedniego dołu czaszki, na poziomie wzgórz. Uzyskane widma spektroskopowe dały możliwość analizy porównawczej oraz ilościowej stosunków metabolitów. Badania MRI i MRS wykonana i ocenił zespół Zakładu Neuroradiologii Katedry Radiologii UM im. K.Marcinkowskiego w Poznaniu (specjalista radiologii, magister inżynier, technik radiologii).

8. Oznaczenie poziomu kwasu walproinowego w surowicy krwi u pacjentów leczonych VPA wykonano w Centralnym Laboratorium Szpitala Klinicznego im. H.Święcickiego w Poznaniu.

9. Badanie psychologiczne wykonano w Pracowni Psychologii Dzieci i Młodzieży Kliniki Neurologii Dzieci i Młodzieży w Poznaniu przez certyfikowanego psychologa klinicznego. Do oceny globalnych funkcji intelektualnych użyto testu Wechslera (WAIS-R) oraz testu matryc Ravena w wersji standard- forma klasyczna(TMS-K). Funkcje poznawcze oceniono za pomocą następujących testów:

- test 15 słów Reya (I-VI oraz B),
- test fluencji słownej (fonetycznej i kategoryalnej)
- baterii testów komputerowych FePsy rekomendowanych dla pacjentów z padaczką:

- a) test płynności psychomotorycznej (ang. The Finger Tapping Task)
- b) porównanie rytmu (ang. Rhythm task)
- c) test klasyfikacji (ang. Classification Task)

Ponadto oceniono obecność deficytów uwagi i konieczność opieki Poradni Pedagogiczno – Psychologicznej.

4. ANALIZA STATYSTYCZNA

Analizowane parametry: stosunki stężeń metabolitów (cp NAA/Cr, cp NAA/Ch, cp NAA/Cr+Ch, cl NAA/Cr, cl NAA/Ch, cl NAA/Cr+Ch, wp NAA/Cr, wp NAA/Ch, wp NAA/Cr+Ch, wl NAA/Cr, wl NAA/Ch, wl NAA/Cr+Ch) opisano średnią arytmetyczną i odchyleniem standardowym, medianą oraz zakresem pomiarów tj. wartością minimalną i maksymalną. Do porównania dwu grup tj. grupy badanej z grupą kontrolną, czy też podziału na występowanie lub nie określonych objawów zastosowano testy w zależności od wyniku testu badającego zgodność z rozkładem normalnym. Zgodność z rozkładem normalnym sprawdzono testem Shapiro-Wilka w każdej z analizowanych grup. Gdy potwierdzono normalność rozkładu zastosowano testy parametryczne - test t-Studenta dla homogenicznych wariancji, test Welcha dla heterogenicznych wariancji. Homogeniczność wariancji badano testem Levena. Gdy nie potwierdzono zgodności z rozkładem normalnym zastosowano test nieparametryczny Manna-Whitneya.

Do zbadania zależności między parametrami obliczono współczynniki korelacji. Dla parametrów, które były zgodne z rozkładem normalnym wyznaczono współczynnik korelacji liniowej Pearsona. Gdy zgodności z rozkładem normalnym niepotwierdzono obliczono współczynnik korelacji nieparametrycznej Spearmana.

Parametry wyrażone na skali nominalnej - kategoriale opisano liczbą pacjentów w poszczególnych kategoriach i odpowiadające im odsetki.

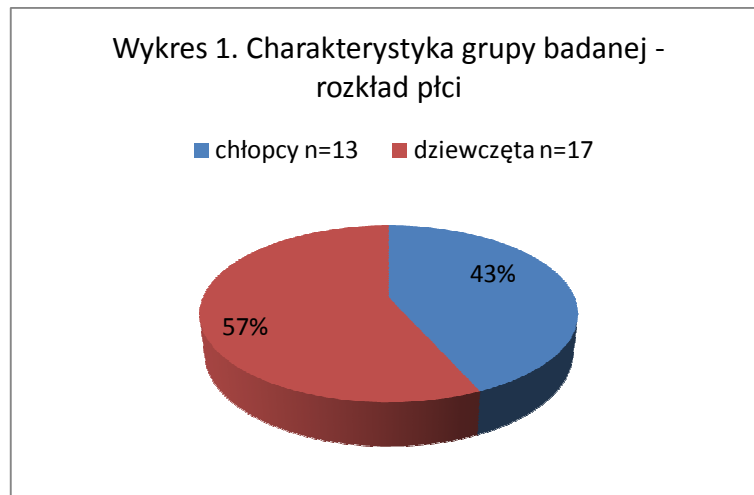
Hipotezy statystyczne weryfikowano na poziomie istotności $\alpha=0,05$.

Obliczenia wykonano przy pomocy pakietu statystycznego StatSoft, Inc. (2011). STATISTICA (data analysis software system), version 10.

5. WYNIKI BADAŃ

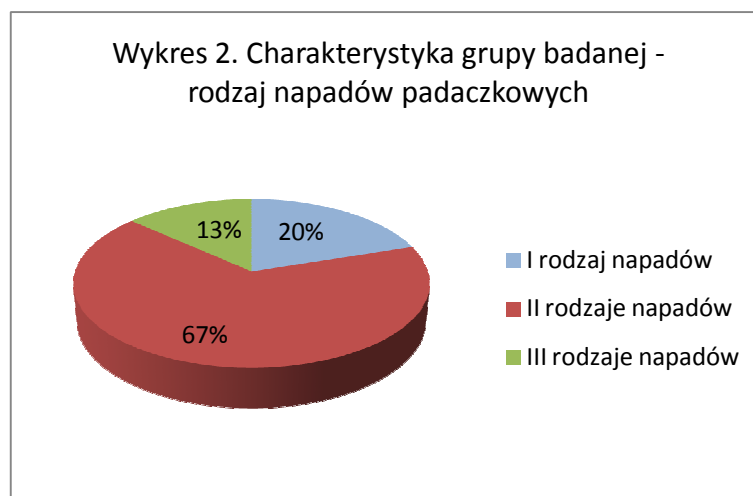
5.1 Charakterystyka grupy badanej

Grupę badaną stanowiło 30 dzieci z padaczką uogólnioną wieku młodzieńczego w wieku $15,23 \pm 2,04$ lat (11,5-18), w tym 17 dziewcząt i 13 chłopców (wykres nr 1).

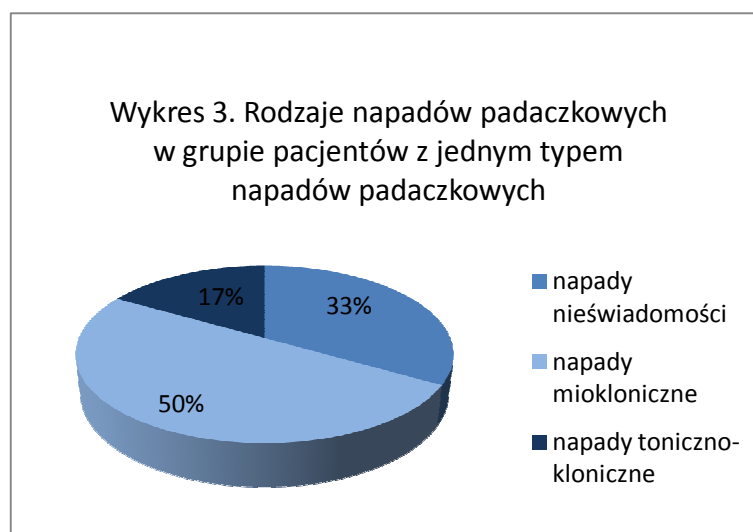


Średni wiek wystąpienia pierwszych napadów w grupie badanej wynosił $12,88 \pm 1,76$ lat a czas trwania padaczki w momencie wykonywania badania psychologicznego i badania MRS $21,03 \pm 19,06$ miesięcy.

Na użytek spektroskopii rezonansu magnetycznego stworzono 16 osobową grupę kontrolną, o zbliżonej średniej wieku $14,94 \pm 1,73$ lat (12-18 rok życia), w tym 9 dziewcząt i 7 chłopców. Pacjenci doświadczali trzech typów napadów padaczkowych: nieświadomości, mioklonicznych oraz toniczno-klonicznych. W badanej grupie 20% (n=6) pacjentów miało jeden rodzaj napadów padaczkowych, 67% (n=20) miało dwa rodzaje napadów a 13% (n=4) trzy rodzaje napadów padaczkowych (wykres nr 2).

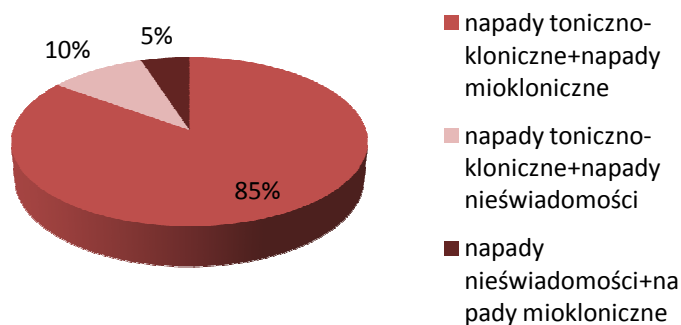


W grupie pacjentów z jednym typem napadów padaczkowych dominowały napady miokloniczne (50%, n=3), następnie napady nieświadomości (33%, n=2) i napady toniczno-kloniczne (17%, n=1) - wykres nr 3.



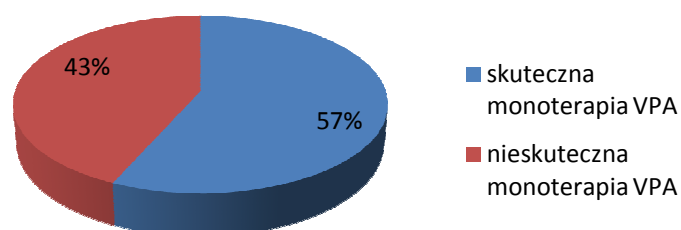
Pacjenci z dwoma rodzajami napadów doświadczali najczęściej napadów mioklonicznych z toniczno-klonicznymi (85%, n=17), następnie napadów nieświadomości z toniczno-klonicznymi (10%, n=2) a najrzadziej występowało połączenie napadów nieświadomości i mioklonicznych (5%, n=1) - wykres nr 4.

Wykres 4. Rodzaje napadów padaczkowych w grupie pacjentów z dwoma typami napadów padaczkowych



Znaczna grupa pacjentów była skutecznie leczona VPA (56,7%, n=17) ale istotna część grupy wymagała modyfikacji stosowanego leczenia ze względu na brak skuteczności monoterapii VPA (43,3%, n=13) - wykres nr 5.

Wykres 5. Charakterystyka grupy badanej - podział ze względu na skuteczność terapii VPA



1. Badanie przedmiotowe.

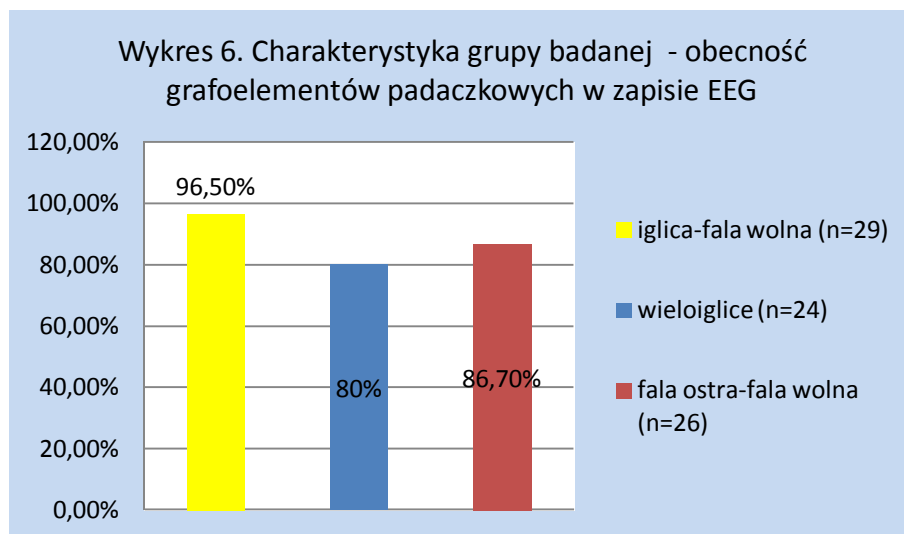
W badanej grupie u wszystkich dzieci nie stwierdzono odchyłeń od stanu prawidłowego.

2. Badanie neurologiczne.

U żadnego z dzieci nie stwierdzono nieprawidłowości w badaniu neurologicznym.

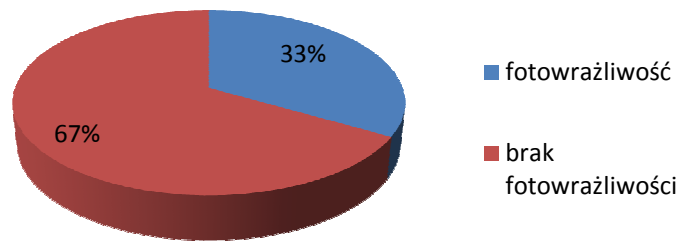
5.2 Wyniki i przydatność badań elektroencefalograficznych

Wszyscy pacjenci mieli wykonane badanie EEG w okresie międzynapadowym. W pierwszym badaniu u 100% występowały uogólnione zmiany napadowe i wynik tego badania był niezbędny do postawienia prawidłowego rozpoznania zespołu padaczkowego. Rozkład procentowy stwierdzonych grafoelementów padaczkowych w pierwszym zapisie EEG przedstawia wykres nr 6.

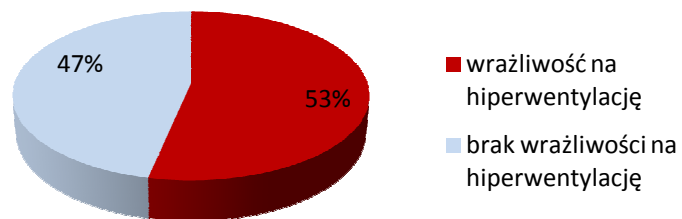


W badanej grupie 33% (n=10) dzieci było wrażliwych na fotostymulację (wykres nr 7), 53% (n=16) dzieci wykazywało wrażliwość na hiperwentylację (wykres nr 8), natomiast 20% (n=6) badanych wykazywało wrażliwość zarówno na fotostymulację jak i hiperwentylację (wykres nr 9).

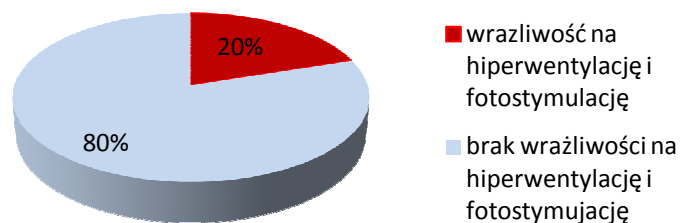
Wykres 7. Charakterystyka grupy badanej - obecność fotowrażliwości



Wykres 8. Charakterystyka grupy badanej - wrażliwość na hiperwentylację



Wykres 9. Charakterystyka grupy badanej - wrażliwość na fotostymulację i hiperwentylację



Kontrolne badanie EEG u 66,7% (n=20) wykazało nadal obecność zmian napadowych i na tej podstawie zdecydowano o modyfikacji leczenia zalecając zmianę dawki leku lub włączenie innego preparatu.

5.3 Ocena przydatności oznaczania stężenia VPA w surowicy

Wszyscy pacjenci przynajmniej raz mieli wykonane oznaczenie stężenia VPA w surowicy krwi. 56,7% (n=17) chorych pomimo terapeutycznych poziomów miało napady padaczkowe i wynik badania potwierdził konieczność zastosowania innego LPP a u 16,7% (n=5) chorych wymagana była modyfikacja dawki VPA ze względu na subterapeutyczne poziomy tego leku.

5.4 Wyniki i ocena przydatności neuroobrazowania

5.4.1 Neuroobrazowanie strukturalne

Każdemu badanemu wykonano MRI głowy w przekroju czołowym, osiowym i strzałkowym w sekwencjach T1,T2 i PD zależnych. Zarówno w grupie badanej jak i w kontrolnej u żadnego z pacjentów nie stwierdzono zmian strukturalnych w obrębie mózgowia. Badanie to nie miało wpływu na postawienie prawidłowego rozpoznania zespołu padaczkowego u 100% pacjentów. Na jego podstawie można było wykluczyć obecność zmian w strukturze mózgowia.

5.4.2 Spektroskopia rezonansu magnetycznego

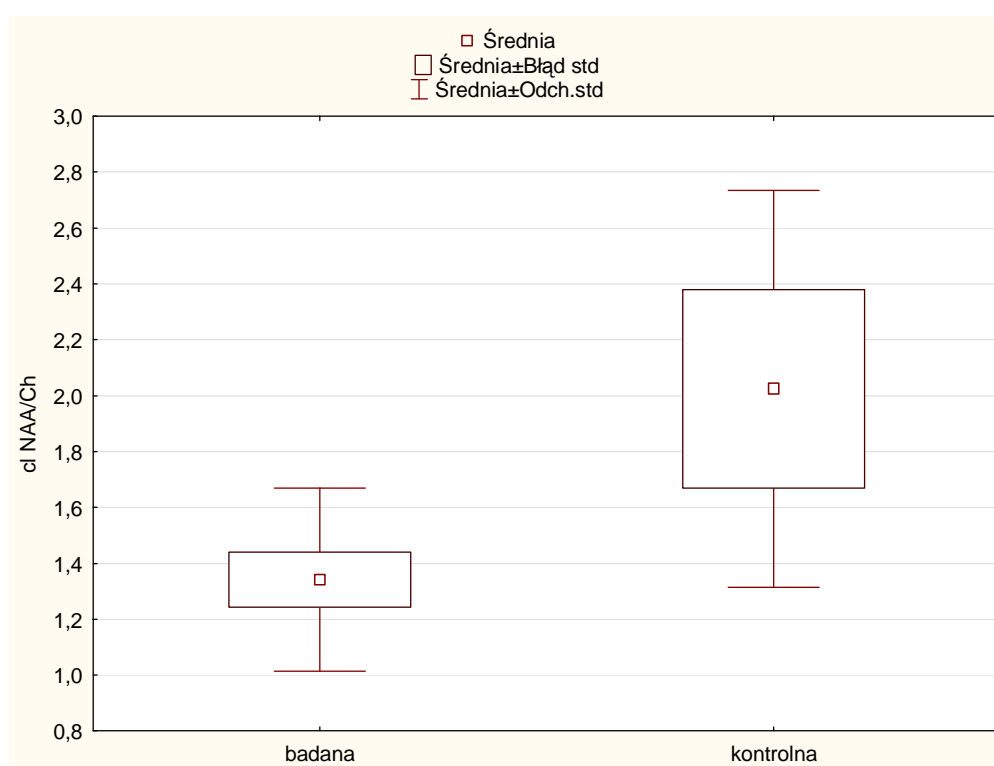
Wszyscy pacjenci oraz grupa kontrolna mieli wykonane badanie MRS. Analizowany woksel umieszczono obustronnie w obrębie kory czołowej i we wzgórzach. Nie u wszystkich pacjentów uzyskano wyniki ze wszystkich czterech badanych struktur. Długi czas analizy był czynnikiem, który często uniemożliwiał dzieciom przeprowadzenie badania w bezruchu a powstałe artefakty nie pozwoliły na precyzyjną ocenę widma spektroskopowego. Wynik spektroskopii nie miał wpływu na postawienie prawidłowej diagnozy ani na rodzaj stosowanego leczenia u 100%

pacjentów. Porównanie wyników MRS między grupą badaną a kontrolną przedstawia poniższa tabela nr 2.

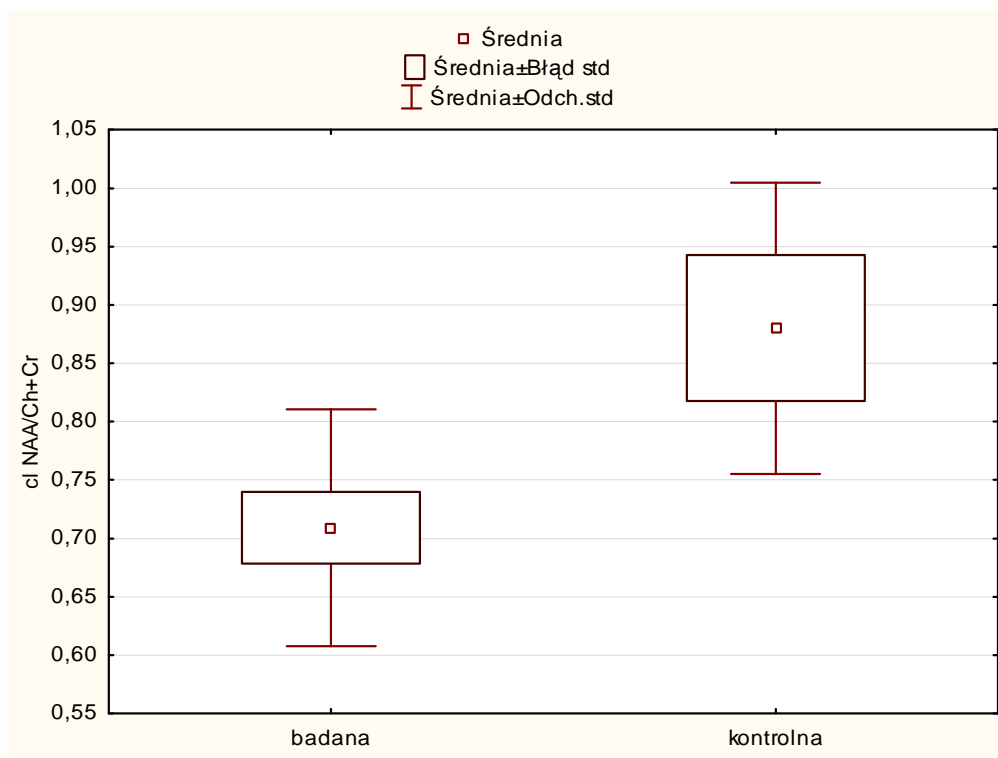
Tabela 2. Porównanie stosunków metabolitów oznaczonych metodą MRS w wybranych obszarach mózgu pomiędzy grupą badaną a grupą kontrolną.

	Wynik spektroskopii	Grupa badana n – liczba pomiarów średnia±SD Mediana Zakres	Grupa kontrolna n – liczba pomiarów średnia±SD Mediana Zakres	Istotność Statystyczna P
1	cp NAA/Cr	N=15 1,45±0,241 1,39 1,06-1,87	N=12 1,64±0,232 1,63 1,06-2,05	Test T-Studenta 0,0564 Na granicy istotności
2	cp NAA/Ch	N=15 1,43±0,250 1,41 1,03-2,11	N=12 1,45±0,203 1,43 1,20-1,84	Test U Manna –Witneya 0,4483
3	cp NAA/Cr+Ch	N=15 0,71±0,095 0,70 0,58-1,04	N=12 0,79±0,118 0,80 0,58-1,04	Test T-Studenta 0,0858 Na granicy istotności
4	cl NAA/Cr	N=11 1,41±0,267 1,40 0,98-1,73	N=4 1,75±0,419 1,81 1,25-2,13	Test T-Studenta 0,0825 Na granicy istotności
5	cl NAA/Ch	N=11 1,34±0,328 1,42 0,76-1,91	N=4 2,03±0,710 2,02 1,17-2,89	Test T-Studenta 0,0212
6	cl NAA/Cr+Ch	N=11 0,71±0,102 0,74 0,55-0,88	N=4 0,88±0,125 0,86 0,75-1,05	Test T-Studenta 0,0174
7	wp NAA/Cr	N=28 1,77±0,351 1,76 1,07-2,57	N=15 1,56±0,191 1,53 1,34-1,92	Test T- Studenta 0,0374
8	wp NAA/Ch	N=28 1,70±0,303 1,76 1,03-2,42	N=15 1,66±0,213 1,60 1,33-2,23	Test T-Studenta 0,6685
9	wp NAA/Cr+Ch	N=28 0,88±0,141 0,87 0,66-1,42	N=15 0,80±0,072 0,80 0,69-0,94	Test U Manna –Witneya 0,0291
10	wl NAA/Cr	N=25 1,60±0,256 1,62 1,10-2,23	N=10 1,54±0,237 1,55 1,12-1,94	Test T-Studenta 0,5324
11	wl NAA/Ch	N=25 1,62±0,256 1,60 1,36-2,18	N=10 1,70±0,240 1,67 1,36-2,18	Test T-Studenta 0,4042
12	wl NAA/Cr+Ch	N=25 0,84±0,185 0,80 0,65-1,62	N=10 0,80±0,088 0,82 0,66-0,93	Test U Manna –Witneya 0,8406

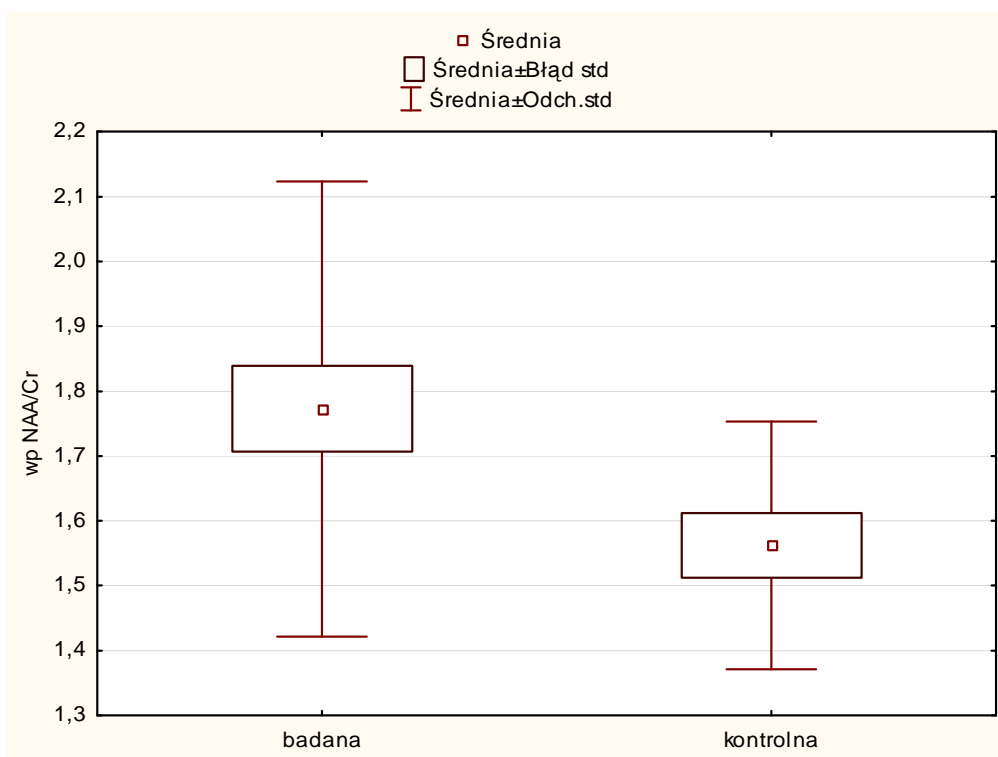
Na wykresach nr 10, 11, 12 i 13 przedstawiono porównanie wyników MRS pomiędzy grupą badaną i kontrolną w obszarach OUN, w których występują istotne statystycznie różnice tj. w okolicy czołowej lewej i w obrębie prawego wzgórza. Wyniki w obrębie prawej okolicy czołowej mieszczą się na granicy istotności statystycznej.



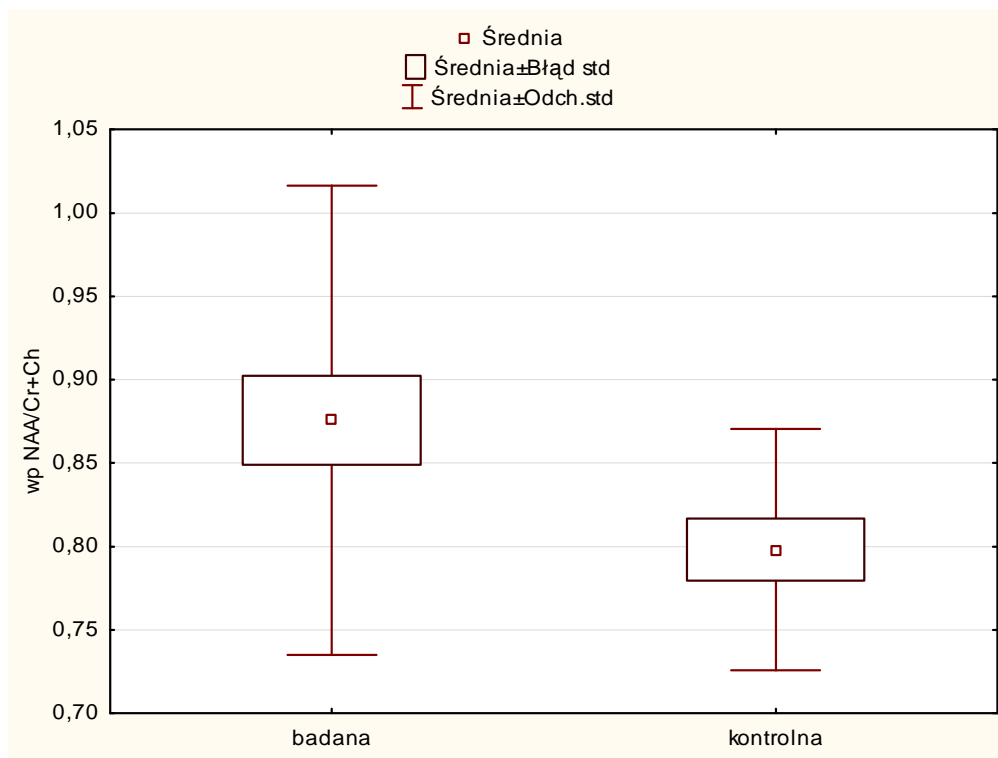
Wykres nr 10. Porównanie wyników MRS pomiędzy grupą badaną a grupą kontrolną:
ci NAA/Ch



Wykres nr 11. Porównanie wyników MRS pomiędzy grupą badaną a grupą kontrolną:
ci NAA/Cr+Cr



Wykres nr 12. Porównanie wyników MRS pomiędzy grupą badaną a grupą kontrolną:
wp NAA/Cr



Wykres 13. Porównanie wyników MRS pomiędzy grupą badaną a grupą kontrolną:

wp NAA/Cr+Ch

5.5 Wyniki i ocena przydatności badania psychologicznego

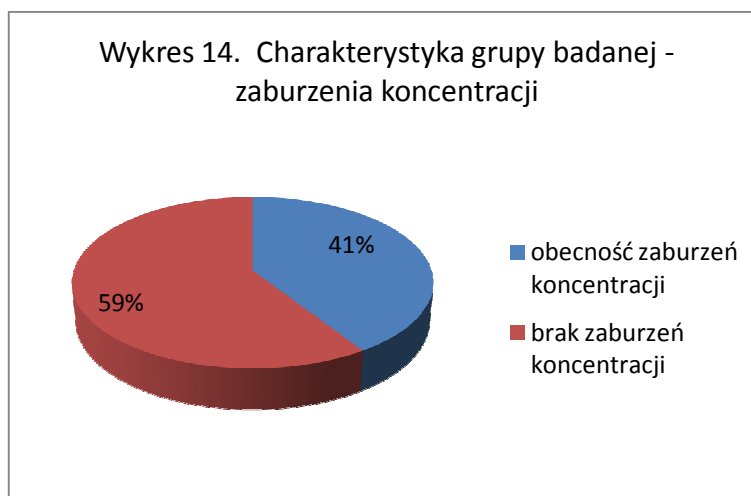
Nie wszyscy pacjenci stawili się na badanie psychologiczne. Większość testów przeprowadzono u 22, niektóre tylko u 19 pacjentów z przyczyn niezależnych od badacza. Wyniki uzyskane w poszczególnych testach przedstawia poniższa tabela.

Tabela nr 3. Wyniki uzyskane w poszczególnych testach psychologicznych – grupa badana.

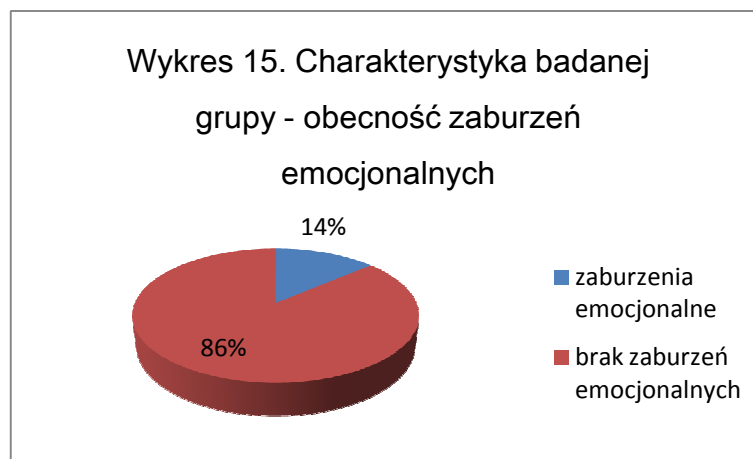
Rodzaj testu psychologicznego	N	Mediana	Minimum	Maksimum
Skala inteligencji Wechsler ogólny	22	100,5	67,0	117,0
II werbalne	22	103,0	69,0	126,0
II niewerbalne	22	99,0	72,0	113,0
Wiadomości	22	10,0	4,0	13,0
Podobieństwa	22	10,0	4,0	16,0
Arytmetyka	22	9,5	4,0	13,0
Słownik	22	11,0	5,0	15,0
Rozumienie	22	13,5	4,0	17,0
Powtarzanie cyfr	19	9,0	6,0	14,0
Układanie obrazków	22	9,5	3,0	13,0
Porządkowanie obrazków	22	11,0	4,0	15,0
WZKłocków	22	9,0	2,0	13,0
Układanki	22	8,5	4,0	12,0
Kodowaniwe	22	9,5	4,0	16,0
RAVEN	22	63,5	13,0	98,0
Fluencja fonetyczna	22	14,0	10,0	22,0
Fluencja kategoryalna	22	17,0	10,0	28,0
15 słów Reya I	22	5,0	3,0	10,0
15 słów Reya II	22	8,5	4,0	13,0
15 słów Reya III	22	10,0	4,0	14,0
15 słów Reya IV	22	12,0	7,0	14,0
15 słów Reya V	22	12,0	7,0	14,0
15 słów Reya B	22	5,0	2,0	10,0
15 słów Reya VI	22	10,5	5,0	14,0
FePsy płynność motoryczna P	19	55,8	45,0	68,0
FePsy płynność motorycznej L	19	51,0	42,1	66,4
FePsy RYTHM DECYLE	19	1,0	1,0	9,0

Rodzaj testu psychologicznego	N	Mediana	Minimum	Maksimum
FePsy Liczba kategorii (ilość)	19	6,0	1,0	6,0
FePsy Liczba błędnych odpowiedzi	19	18,0	0,0	49,0
FePsy Liczba poprawnych odpowiedzi	19	13,0	1,0	77,0
FePsy Powtarzające się błędy	19	7,0	0,0	29,0
FePsy Niepowtarzające się błędy	19	7,0	1,0	33,0

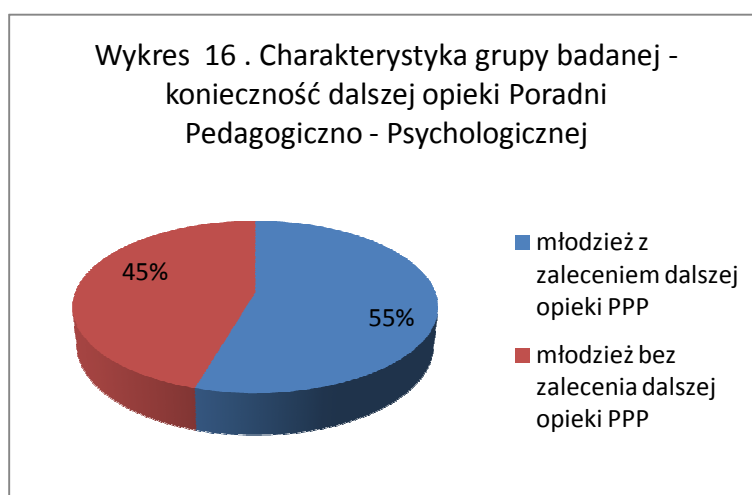
W badanej grupie w trakcie obserwacji psychologicznej u 41% dzieci (n=9) stwierdzono obecność zaburzeń koncentracji co ilustruje wykres nr 14.



U 14% badanych dzieci stwierdzono obecność zaburzeń emocjonalnych co przedstawia wykres nr 15.



Spośród badanych 55% (n=12) wymagało dalszej opieki Poradni Pedagogiczno – Psychologicznej – wykres nr 16.



5.6 Korelacje badane

W badanej grupie nie stwierdziłam istotnej statystycznie zależności pomiędzy wiekiem wystąpienia pierwszych napadów padaczkowych a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS. Uzyskane wyniki przedstawia tabela nr 4.

Tabela 4. Zależność pomiędzy wiekiem wystąpienia pierwszych napadów padaczkowych a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS.

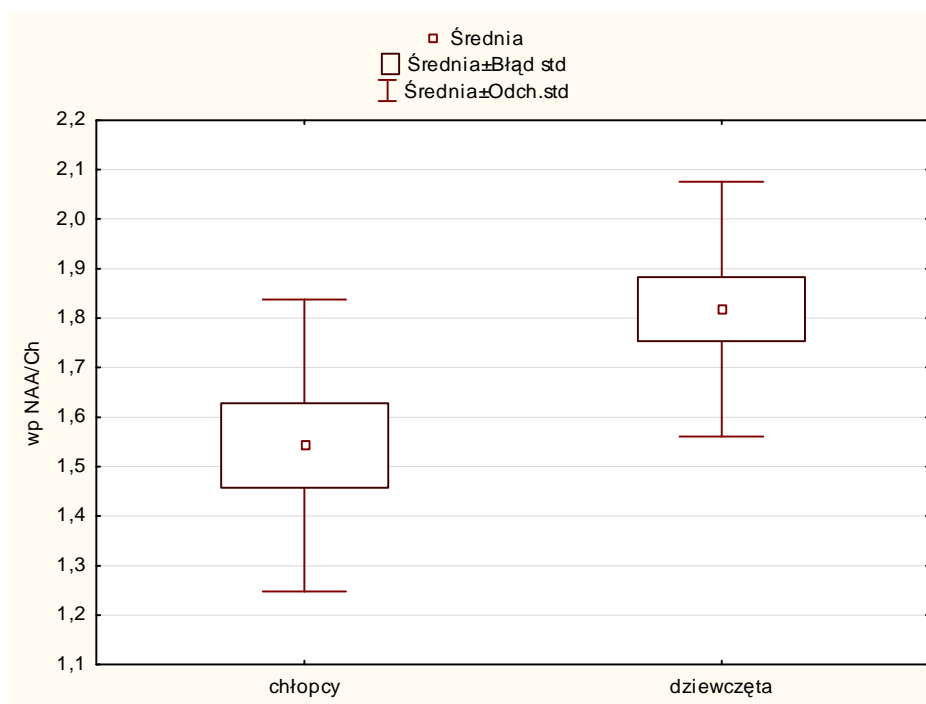
	Wynik spektroskopii	Współczynnik korelacji	Istotność Statystyczna P
1	cp N/Cr	n =15 0,1524 (Pearson)	0,6193
2	cp N/Ch	n=15 0,2748 (Spearman)	0,3635
3	cp N/Cr+Ch	n=15 0,2350 (Pearson)	0,4396
4	cl N/Cr	n=11 0,3941 (Pearson)	0,2303
5	cl N/Ch	n=11 0,1712 (Pearson)	0,6147
6	cl N/Cr+Ch	n= 11 0,1368 (Pearson)	0,6884
7	wp N/Cr	n=28 0,1851 (Pearson)	0,3758
8	wp N/Ch	n=28 -0,0576 (Pearson)	0,7846
9	wp N/Cr+Ch	n=28 0,2632 (Spearman)	0,2037
10	wl N/Cr	n=25 0,3087 (Pearson)	0,1518
11	wl N/Ch	n=25 0,2126 (Pearson)	0,3301
12	wl N/Ch+Cr	n=25 0,1943 (Spearman)	0,3743

Zależność istotna statystycznie występuje pomiędzy płcią a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS w obrębie prawej (cp NAA/Cr) i lewej (cl NAA/Cr+Ch) okolicy czołowej i prawego wzgórza (wp NAA/Ch). Uzyskane wyniki przedstawia tabela nr 5.

Tabela 5. Zależność pomiędzy picią a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS.

	Wynik spektroskopii	CHŁOPCY n – liczba pomiarów średnia±SD Mediana Zakres	DZIEWCZĘTA n – liczba pomiarów średnia±SD Mediana Zakres	Istotność Statystyczna P
1	cp NAA/Cr	n=7 1,32±0,191 1,36 1,06 - 1,65	n=8 1,57±0,227 1,57 1,30 - 1,87	Test T-Studenta 0,0406
2	cp NAA/Ch	n=7 1,45±0,381 1,37 1,03-2,11	n=8 1,41±0,014 1,41 1,03-2,11	Test T-Studenta 0,7977
3	cp NAA/Cr+Ch	n=7 0,69±0,129 0,68 0,56-0,93	n=8 0,74±0,050 0,74 0,68-0,80	Test T-Studenta 0,2990
4	cl NAA/Cr	N=6 1,36±0,277 1,36 0,98-1,73	N=5 1,47±0,271 1,62 1,03-1,67	Test T-Studenta 0,5033
5	cl NAA/Ch	N=6 1,26±0,328 1,24 0,76-1,62	N=5 1,47±0,313 1,49 1,03-1,91	Test T-Studenta 0,2577
6	cl NAA/Cr+Ch	N=6 0,65±0,094 0,63 0,55-0,78	N=5 0,78±0,063 0,76 0,72-0,88	Test T-Studenta 0,0309
7	wp NAA/Cr	N=12 1,83±0,337 1,79 1,25-2,57	N=16 1,73±0,366 1,69 1,07-2,57	Test T-Studenta 0,5031
8	wp NAA/Ch	N=12 1,54±0,295 1,64 1,03-1,89	N=16 1,82±0,257 1,84 1,38-2,42	Test T-Studenta 0,0140
9	wp NAA/Cr+Ch	N=12 0,89±0,190 0,88 0,68-1,01	N=16 0,87±0,095 0,86 0,68-1,01	Test T-Studenta 0,7286
10	wl NAA/Cr	N=12 1,58±0,280 1,55 1,22-2,23	N=13 1,62±0,240 1,69 1,10-1,95	Test T-Studenta 0,6835
11	wl NAA/Ch	N=12 1,56±0,193 1,51 1,33-2,00	N=13 1,67±0,300 1,72 0,96-2,13	Test T-Studenta 0,2780
12	wl NAA/Ch+Cr	N=12 0,78±0,084 0,77 0,68-0,93	N=13 0,88±0,238 0,83 0,65-1,62	Test T-Studenta 0,1416

Dziewczęta w grupie badanej wykazują większą wartość stosunku NAA/Cr w prawej okolicy czołowej, NAA/Cr+Ch w lewej okolicy czołowej oraz NAA/Ch w obrębie prawego wzgórza niż chłopcy. Na poniższym wykresie przedstawiono zależność pomiędzy płcią a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS w obrębie prawego wzgórza.



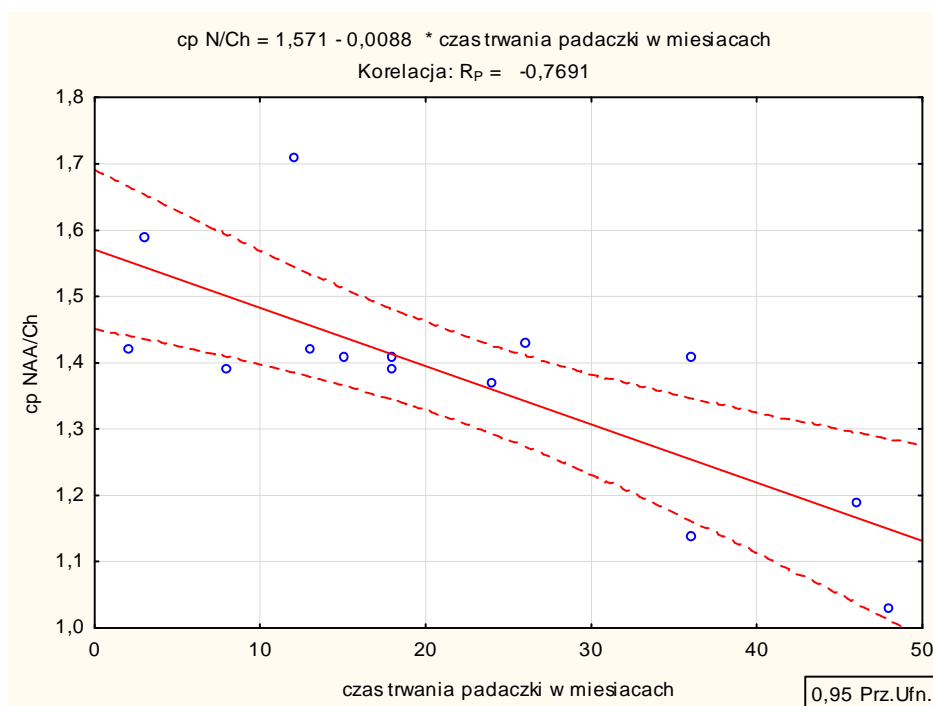
Wykres 17. Zależność pomiędzy płcią a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS: wp NAA/Ch

Oceniano także zależność pomiędzy czasem trwania padaczki a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS w wybranych obszarach mózgu, co przedstawiono w tabeli nr 6.

Tabela 6. Zależność pomiędzy czasem trwania padaczki a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS.

	Wynik spektroskopii	Wsółczynnik Korelacji	Istotność statystyczna p
1	cp NAA/Cr	N=14 -0,0879 (Pearsona)	0,7649
2	cp NAA/Ch	N=14 -0,7699 (Pearsona)	0,0013
3	cp NAA/Cr+Ch	N=14 -0,5072	0,0642 Na granicy istotności
4	cl NAA/Cr	N=11 0,3802 (Pearsona)	0,2488
5	cl NAA/Ch	N=11 0,2326 (Pearsona)	0,4913
6	cl NAA/Cr+Ch	N=11 0,5356	0,0895
7	wp NAA/Cr	N=27 -0,0447 (Spearmana)	0,8248
8	wp NAA/Ch	N=27 0,2056 (Spearmana)	0,3036
9	wp NAA/Cr+Ch	N=27 0,0882 (Spearmana)	0,6616
10	wl NAA/Cr	N=24 0,0952 (Spearmana)	0,6582
11	wl NAA/Ch	N=24 -0,1960 (Spearmana)	0,3587
12	wl NAA/Ch+cr	N=24 0,0238 (Spearmana)	0,9122

Zauważono, że stosunek NAA/Ch w obrębie prawej okolicy czołowej zmniejsza się wraz z upływem czasu choroby co ilustruje wykres nr 18.



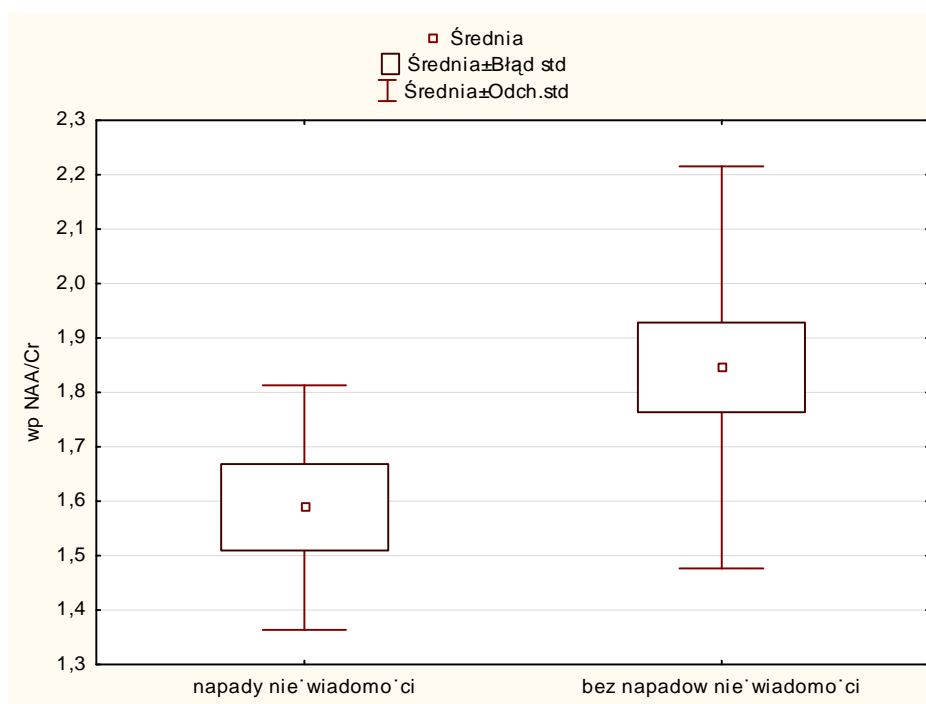
Wykres nr 18. Zależność pomiędzy czasem trwania padaczki a stosunkiem stężeń metabolitów badanych metodą MRS: cp NAA/Ch

Wśród pacjentów, u których występowały napady nieświadomości stwierdzono istotnie niższe wartości stosunków metabolitów w obrębie prawego (wp NAA/Cr+Ch) i lewego (wl NAA/Ch, wl NAA/Cr+Ch) wzgórza niż w grupie pacjentów bez napadów tego typu. W tabeli nr 7 przedstawiono zależności pomiędzy obecnością napadów nieświadomości a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS.

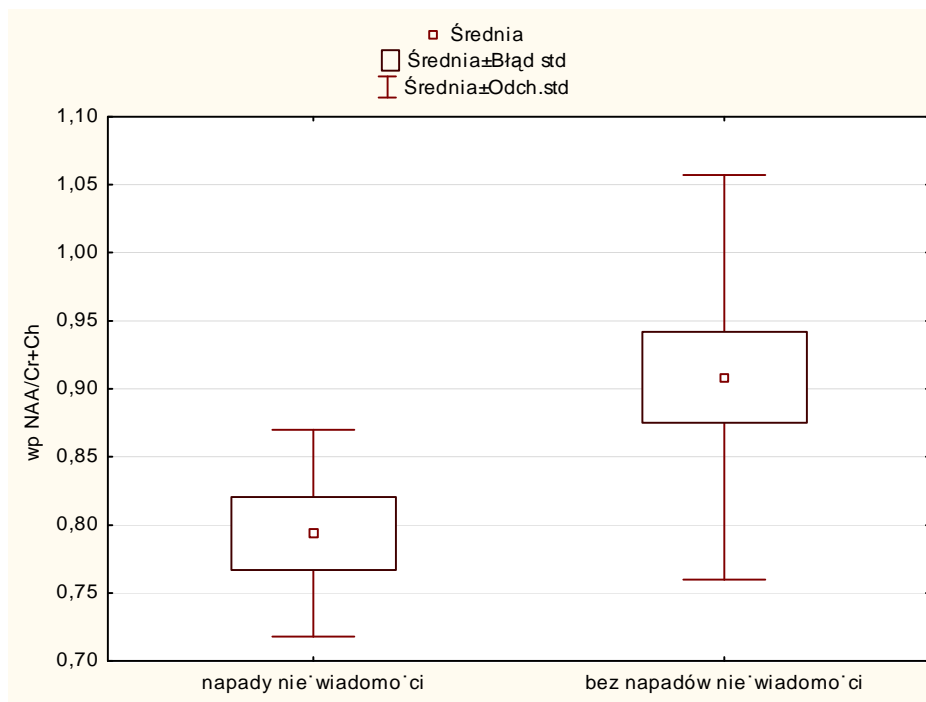
Tabela 7. Zależność pomiędzy obecnością napadów nieświadomości a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS.

	Wynik spektroskopii	Bez napadów nieświadomości n – liczba pomiarów średnia±SD Mediana Zakres	Z napadami nieświadomości n – liczba pomiarów średnia±SD Mediana Zakres	Istotność Statystyczna P
1	cp NAA/Cr	N=10 1,48±0,231 1,40 1,19-1,87	N=5 1,40±0,280 1,39 1,06-1,71	Test T- Studenta 0,5838
2	cp NAA/Ch	N=10 1,45±0,109 1,41 1,37-1,71	N=5 1,38±0,433 1,19 1,03-2,11	Test U Manna- Whitneya 0,4235
3	cp NAA/Cr+Ch	N=10 0,73±0,047 0,71 0,68-0,80	N=5 0,69±0,160 0,59 0,56-0,93	Test T-Studenta 0,6465
4	cl NAA/Cr	N=8 1,48±0,271 1,61 0,98-1,73	N=3 1,23±0,184 1,28 1,03-1,39	Test T-Studenta 0,1898
5	cl NAA/Ch	N=8 1,36±0,355 1,46 0,76-1,91	N=3 1,28±0,304 1,20 1,03-1,62	Test T-Studenta 0,7378
6	cl NAA/Cr+Ch	N=8 0,71±0,115 0,74 0,55-0,88	N=3 0,70±0,072 0,74 0,62-0,75	Test T-Studenta 0,9155
7	wp NAA/Cr	N=20 1,85±0,369 1,81 1,07-2,57	N=8 1,59±0,225 1,62 1,25-1,91	Test T-Studenta 0,0791 Na granicy istotności
8	wp NAA/Ch	N=20 1,73±0,329 1,76 1,03-2,42	N=8 1,64±0,230 1,68 1,29-1,89	Test T-Studenta 0,4827
9	wp NAA/Cr+Ch	N=20 0,91±0,149 0,90 0,68-1,42	N=8 0,79±0,076 0,79 0,66-0,90	Test U Manna- Whitneya 0,0126
10	wl NAA/Cr	N=17 1,66±0,264 1,69 1,10-2,23	N=8 1,49±0,210 1,49 1,22-1,81	Test T- Studenta 0,1360
11	wl NAA/Ch	N=17 1,70±0,227 1,72 1,36-2,13	N=8 1,46±0,227 1,50 0,96-1,71	Test T-Studenta 0,0116
12	wl NAA/Cr+Ch	N=17 0,87±0,212 0,85 0,65-1,62	N=8 0,76±0,076 0,75 0,68-0,89	Test U Manna- Whitneya 0,0707 Na granicy istotności

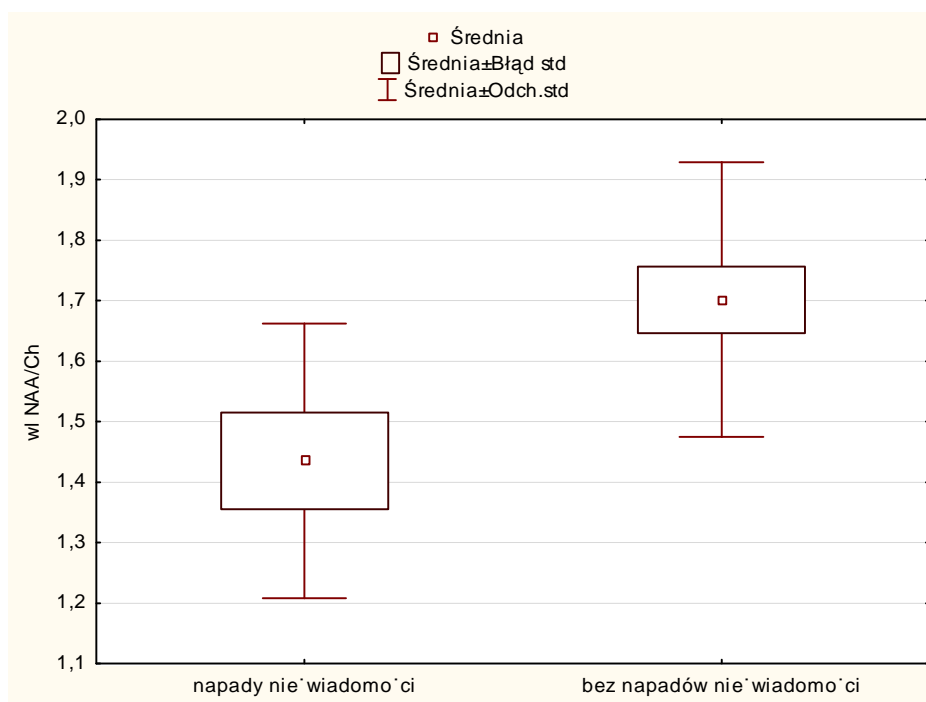
Zależności pomiędzy obecnością napadów nieświadomości a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS przedstawiają poniższe wykresy. Istotnie niższe wartości stosunków badanych metabolitów występują w grupie pacjentów z napadami nieświadomości w porównaniu do chorych bez napadów tego typu w obrębie prawego i lewego wzgórza co przedstawiają wykresy nr 19,20, 21 i 22.



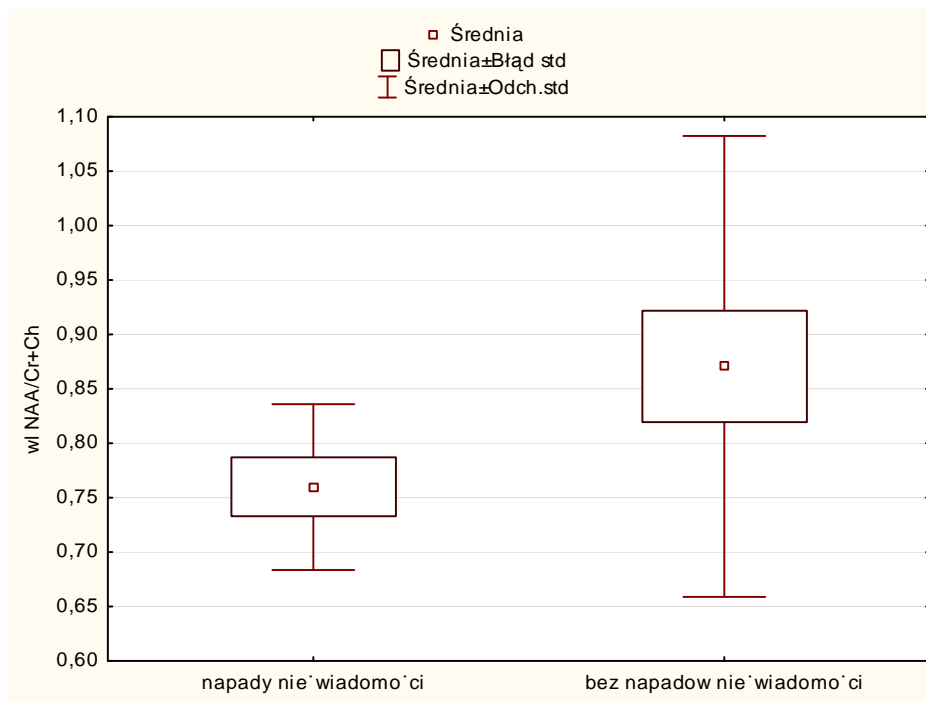
Wykres 19. Zależność pomiędzy obecnością napadów nieświadomości a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS: wp NAA/Cr



Wykres 20. Zależność pomiędzy obecnością napadów nieświadomości a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS: wp NAA/Cr+Ch



Wykres 21. Zależność pomiędzy obecnością napadów nieświadomości a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS: wl NAA/Ch



Wykres 22. Zależność pomiędzy obecnością napadów nieświadomości a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS: w/NAA/Cr+Ch

Nie stwierdzono istotnych statystycznie zależności pomiędzy obecnością napadów mioklonicznych, toniczno-klonicznych, mioklonicznych i toniczno-klonicznych a stosunkiem stężeń badanych metabolitów. Uzyskane wyniki przedstawiają tabele nr 8,9,10.

Tabela nr 8. Zależność pomiędzy obecnością napadów mioklonicznych a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS.

	Wynik spektroskopii	Bez napadów mioklonicznych n – liczba pomiarów średnia±SD Mediana Zakres	Z napadami mioklonicznymi n – liczba pomiarów średnia±SD Mediana Zakres	Istotność Statystyczna P
1	cp NAA/Cr	N=5 1,42±0,310 1,39 1,06-1,81	N=10 1,47±0,216 1,40 1,19-1,87	Test T-Studenta 0,7412
2	cp NAA/Ch	N=5 1,38±0,433 1,19 1,03-2,11	N=10 1,45±0,109 1,37-1,71	Test U Manna- Whitneya 0,1960
3	cp NAA/Cr+Ch	N=5 0,69±0,162 0,59 0,56-0,93	N=10 0,73±0,046 0,71 0,68-0,80	Test T- Studenta 0,6759
4	cl NAA/Cr	N=1 1,39±0,000 1,39 1,39-1,39	N=10 1,41±0,281 1,50 0,98-1,73	Małe n
5	cl NAA/Ch	N=1 1,62±0,000 1,62 1,62-1,62	N=10 1,31±0,332 1,35 0,76-1,91	Małe n
6	cl NAA/Cr+Ch	N=1 0,75±0,000 0,75 0,75-0,75	N=10 0,71±0,106 0,73 0,55-0,88	Małe n
7	wp NAA/Cr	N=3 1,59±0,2926 1,73 1,25-1,78	N=25 1,79±0,356 1,78 1,07-2,57	Test T-Studenta 0,3409
8	wp NAA/Ch	N=3 1,52±0,321 1,39 1,29-1,89	N=25 1,72±0,300 1,76 1,03-2,42	Test T-Studenta 0,4003
9	wp NAA/Cr+Ch	N=3 0,77±0,121 0,75 0,66-0,90	N=25 0,89±0,140 0,87 0,68-1,42	Test U Manna- Whitneya 0,1369
10	wl NAA/Cr	N=5 1,48±0,260 1,40 1,22-1,81	N=20 1,63±0,251 1,66 1,10-2,23	Test T- Studenta 0,2283
11	wl NAA/Ch	N=5 1,60±0,267 1,52 1,33-2,04	N=20 1,62±0,260 1,64 0,96-2,13	Test T-Studenta 0,8469
12	wl NAA/Cr+Ch	N=5 0,76±0,120 0,69 0,68-0,96	N=20 0,85±0,197 0,84 0,65-1,62	Test U Manna- Whitneya 0,2084

Tabela 9. Zależność pomiędzy obecnością napadów toniczno-klonicznych a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS.

	Wynik spektroskopii	Bez napadów ton.-kl. n – liczba pomiarów średnia±SD Mediana Zakres	Z napadami ton.-kl. n – liczba pomiarów średnia±SD Mediana Zakres	Istotność Statystyczna P
1	cp NAA/Cr	N=3 1,57±0,342 1,65 1,2-1,87	N=12 1,42±0,218 1,39 1,06-1,87	Test T- Studenta 0,3508
2	cp NAA/Ch	N=3 1,55±0,501 1,41 1,14-2,11	N=12 1,40±0,170 1,41 1,03-1,71	Test T- Studenta 0,6439
3	cp NAA/Cr+Ch	N=3 0,77±0,172 0,80 0,59-0,93	N=12 0,70±0,071 0,70 0,56-0,79	Test T- Studenta 0,2415
4	cl NAA/Cr	N=3 1,35±0,297 1,39 1,03-1,62	N=8 1,44±0,272 1,50 0,98-1,73	Test T-Studenta 0,6499
5	cl NAA/Ch	N=3 1,52±0,448 1,62 1,03-1,91	N=8 1,28±0,279 1,35 0,76-1,56	Test T-Studenta 0,2937
6	cl NAA/Cr+Ch	N=3 0,79±0,078 0,74 0,74-0,88	N=8 0,68±0,096 0,60 0,55-0,79	Test T-Studenta 0,1083
7	wp NAA/Cr	N=6 1,68±0,248 1,73 1,25-1,97	N=22 1,80±0,374 1,78 1,07-2,57	Test T-Studenta 0,4607
8	wp NAA/Ch	N=6 1,81±0,230 1,86 1,39-2,08	N=22 1,67±0,318 1,74 1,03-2,42	Test T-Studenta 0,3473
9	wp NAA/Cr+Ch	N=6 0,87±0,115 0,86 0,66-1,01	N=22 0,88±0,149 0,86 0,68-1,42	Test U Manna- Whitneya 0,8009
10	wl NAA/Cr	N=5 1,53±0,268 1,62 1,22-1,79	N=20 1,62±0,256 1,65 1,10-2,23	Test T-Studenta 0,4858
11	wl NAA/Ch	N=5 1,69±0,146 1,73 1,49-1,85	N=20 1,60±0,276 1,56 0,96-2,13	Test T-Studenta 0,4719
12	wl NAA/Cr+Ch	N=5 0,80±0,104 0,85 0,69-0,90	N=20 0,84±0,202 0,80 0,65-1,62	Test U Manna- Whitneya 0,9188

Tabela nr 10. Zależność pomiędzy obecnością napadów mioklonicznych+ toniczno-klonicznych a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS.

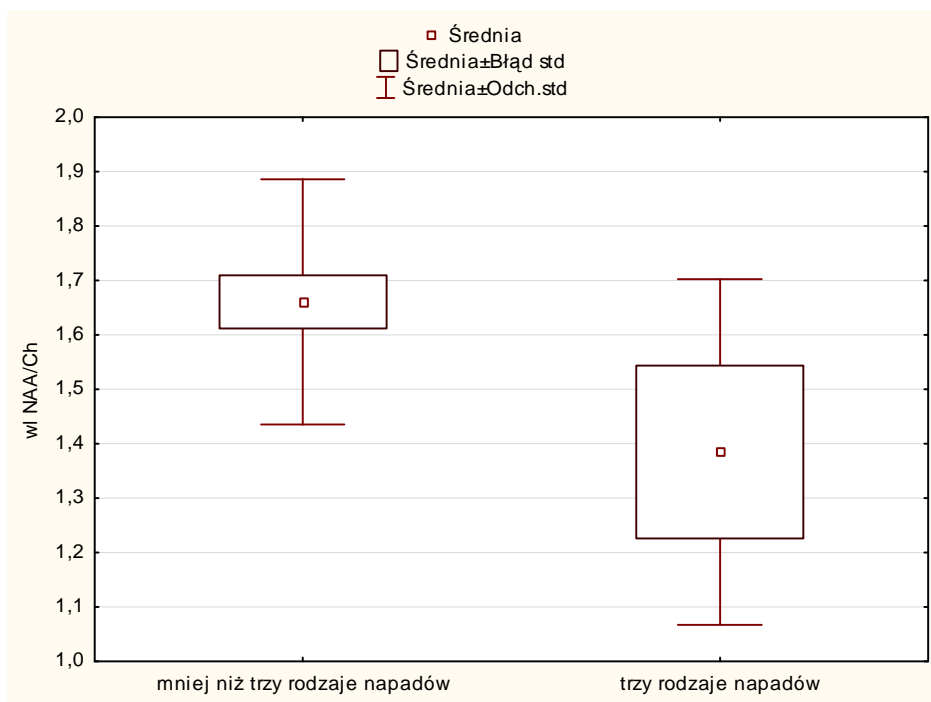
	Wynik spektroskopii	Napady nieświadomości n – liczba pomiarów średnia±SD Mediana Zakres	Napady miokloniczne +toniczno-kloniczne n – liczba pomiarów średnia±SD Mediana Zakres	Istotność Statystyczna P
1	cp NAA/Cr	N=8 1,50±0,300 1,52 1,06-1,87	N=7 1,40±0,154 1,39 1,19-1,69	Test T-Studenta 0,4206
2	cp NAA/Ch	N=8 1,39±0,328 1,41 1,03-2,11	N=7 1,47±0,130 1,41 1,37-1,71	Test U Manna- Whitneya 0,6416
3	cp NAA/Cr+Ch	N=8 0,72±0,131 0,73 0,56-0,93	N=7 0,71±0,035 0,70 0,68-0,76	Test T-Studenta 0,9655
4	cl NAA/Cr	N=5 1,30±0,224 1,28 1,03-1,62	N=6 1,51±0,281 1,63 0,98-1,73	Test T-Studenta 0,2164
5	cl NAA/Ch	N=5 1,30±0,461 1,20 0,76-1,91	N=6 1,37±0,208 1,46 1,00-1,56	Test T- Studenta 0,7469
6	cl NAA/Cr+Ch	N=5 0,71±0,122 0,74 0,57-0,88	N=6 0,71±0,09 0,74 0,55-0,79	Test T-Studenta 0,9363
7	wp NAA/Cr	N=13 1,68±0,225 1,73 1,25-1,97	N=15 1,85±0,423 1,80 1,07-2,57	Test T-Studenta 0,1995
8	wp NAA/Ch	N=13 1,73±0,225 1,78 1,29-2,08	N=15 1,68±0,363 1,71 1,03-2,42	Test T-Studenta 0,6696
9	wp NAA/Cr+Ch	N=13 0,84±0,094 0,85 0,66-1,01	N=15 0,90±0,170 0,81 0,68-1,42	Test U Manna- Whitneya 0,3328
10	wl NAA/Cr	N=14 1,61±0,223 1,66 1,22-1,95	N=11 1,59±0,303 1,56 1,10-2,23	Test T-Studenta 0,8126
11	wl NAA/Ch	N=14 1,62±0,289 1,65 0,96-2,04	N=11 1,61±0,219 1,59 1,36-2,13	Test T-Studenta 0,9024
12	wl NAA/Cr+Ch	N=14 0,82±0,099 0,84 0,68-0,96	N=11 0,85±0,263 0,77 0,65-1,62	Test U Manna- Whitneya 0,4112

Pacjenci, u których występowały trzy typy napadów padaczkowych wykazywali istotnie statystycznie niższe wartości stosunku NAA/Ch w obrębie lewego wzgórza niż pacjenci z jednym lub dwoma rodzajami napadów. W tabeli nr 11 przedstawiono zależności pomiędzy obecnością trzech typów napadów padaczkowych a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS w wybranych obszarach mózgowia.

Tabela nr 11. Zależność pomiędzy obecnością napadów nieświadomości+mioklonicznych+ toniczno-klonicznych a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS.

	Wynik spektroskopii	Mniej niż trzy rodzaje napadów uogólnionych n – liczba pomiarów średnia±SD Mediana Zakres	Napady nieświadomości +miokloniczne +toniczno-kloniczne n – liczba pomiarów średnia±SD Mediana Zakres	Istotność Statystyczna P
1	cp NAA/Cr	n=14	N=1	Małe n
2	cp NAA/Ch	N=14	N=1	Małe n
3	cp NAA/Cr+Ch	N=14	N=1	Małe n
4	cl NAA/Cr	N=10	N=1	Małe n
5	cl NAA/Ch	N=10	N=1	Małe n
6	cl NAA/Cr+Ch	N=10	N=1	Małe n
7	wp NAA/Cr	N=24 1,80±0,361 1,78 1,07-2,57	N=4 1,60±0,246 1,56 1,36-1,91	Test T-Studenta 0,2896
8	wp NAA/Ch	N=24 1,71±0,323 1,78 1,03-2,42	N=4 1,66±0,142 1,68 1,48-1,78	Test T-Studenta 0,7545
9	wp NAA/Cr+Ch	N=24 0,89±0,147 0,88 0,66-1,42	N=4 0,80±0,045 0,76-0,85	TestT-Studenta 0,2369
10	wl NAA/Cr	N=21 1,61±0,271 1,69 1,10-2,23	N=4 1,59±0,184 1,59 1,36-1,81	Test T-Studenta 0,8967
11	wl NAA/Ch	N=21 1,66±0,225 1,62 1,33-2,13	N=4 1,39±0,318 1,44 0,96-1,71	Test T-Studenta 0,0459
12	wl NAA/Cr+Ch	N=21 0,84±0,201 0,80 0,65-1,62	N=4 0,81±0,070 0,80 0,73-0,89	Test U Manna-Whitneya 0,9409

Wykres nr 23 przedstawia porównanie stosunków stężeń metabolitów badanych metodą MRS we wzgórzu lewym pomiędzy grupą pacjentów z trzema i mniej niż trzema rodzajami napadów padaczkowych.

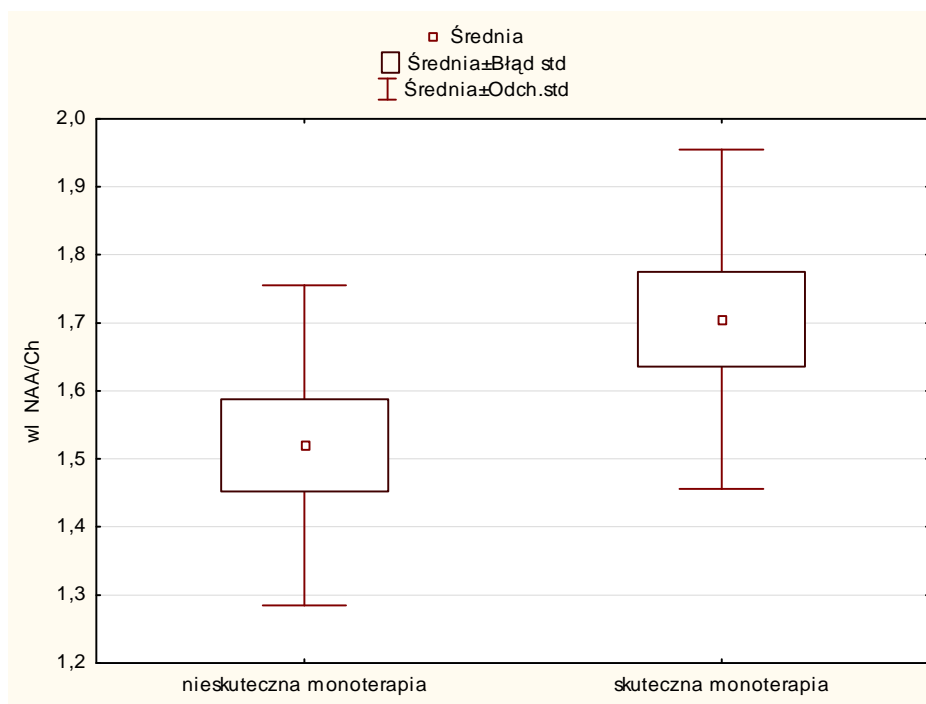


Wykres nr 23. Zależność pomiędzy obecnością napadów nieświadomości+mioklonicznych+tonicznie-klonicznych a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS: wI NAA/Ch.

Oceniono także zależność stosunków stężeń metabolitów badanych MRS w wybranych obszarach mózgowia od skuteczności monoterapii VPA. Na granicy istotności statystycznej mieszczą się wyniki zależności pomiędzy koniecznością terapii więcej niż jednym lekiem przeciwpadaczkowym a stosunkami stężeń metabolitów w obrębie lewego wzgórza (NAA/Ch). Wyniki tych analiz przedstawia tabela nr 12 oraz wykres nr 24.

Tabela 12. Zależność pomiędzy nieskuteczną monoterapią a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS.

	Wynik spektroskopii	Skuteczna monoterapia n – liczba pomiarów średnia±SD Mediana Zakres	Nieskuteczna monoterapia n – liczba pomiarów średnia±SD Mediana Zakres	Istotność Statystyczna P
1	cp NAA/Cr	N=9 1,41±0,211 1,36 1,19-1,81	N=6 1,52±0,286 1,55 1,06-1,87	Test T-Studenta 0,3847
2	cp NAA/Ch	N=9 1,43±0,156 1,41 1,14-1,71	N=6 1,43±0,369 1,42 1,03-2,11	Test T- Studenta 0,9651
3	cp NAA/Cr+Ch	N=9 0,70±0,060 0,69 0,59-0,79	N=6 0,73±0,139 0,75 0,56-0,93	Test T-Studenta 0,6716
4	cl NAA/Cr	N=7 1,46±0,273 1,60 1,03-1,73	N=4 1,32±0,267 1,34 0,98-1,62	Test T-Studenta 0,4218
5	cl NAA/Ch	N=7 1,27±0,335 1,42 0,76-1,62	N=4 1,48±0,320 1,38 1,20-1,91	Test T-Studenta 0,3644
6	cl NAA/Cr+Ch	N=7 0,72±0,082 0,75 0,57-0,79	N=4 0,69±0,143 0,67 0,57-0,79	Test T-Studenta 0,7048
7	wp NAA/Cr	N=16 1,80±0,364 1,79 1,07-2,57	N=12 1,74±0,346 1,71 1,25-2,57	Test T-Studenta 0,6871
8	wp NAA/Ch	N=16 1,72±0,347 1,81 1,03-2,42	N=12 1,68±0,245 1,68 1,29-2,08	Test T- Studenta 0,7589
9	wp NAA/Cr+Ch	N=16 0,90±0,163 0,88 0,68-1,42	N=12 0,84±0,101 0,84 0,66-1,01	Test U Manna- Whitneya 0,3407
10	wl NAA/Cr	N=13 1,67±0,272 1,69 1,22-2,23	N=12 1,53±0,224 1,57 1,10-1,81	Test T-Studenta 0,1640
11	wl NAA/Ch	N=13 1,71±0,250 1,72 1,36-2,13	N=12 1,52±0,235 1,52 0,96-1,85	Test T-Studenta 0,0692
12	wl NAA/Cr+Ch	N=13 0,89±0,238 0,85 0,69-1,62	N=12 0,78±0,082 0,90 0,65-0,90	Test U Manna- Whitneya 0,1823



Wykres nr 24. Zależność pomiędzy nieskuteczną monoterapią a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS: w/NAA/Ch

Nie wykazano istotnej statystycznie zależności pomiędzy stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS a obecnością wieloiglic w zapisie EEG oraz pojawieniem się zmian napadowych w zapisie EEG podczas fotostymulacji. Zależność taka istnieje pomiędzy uzyskanymi wynikami MRS w obrębie lewego wzgórza (NAA/Cr) a pojawieniem się zmian w zapisie EEG podczas hiperwentylacji. Chorzy z wrażliwością na hiperwentylację wykazują niższą wartość stosunku NAA/Cr w obrębie lewego wzgórza niż chorzy bez tej wrażliwości.

W tabeli nr 13 przedstawiono zależności pomiędzy obecnością wieloiglic w zapisie EEG a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS w wybranych obszarach mózgu.

Tabela nr 13. Zależność pomiędzy obecnością wieloiglic w zapisie EEG a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS.

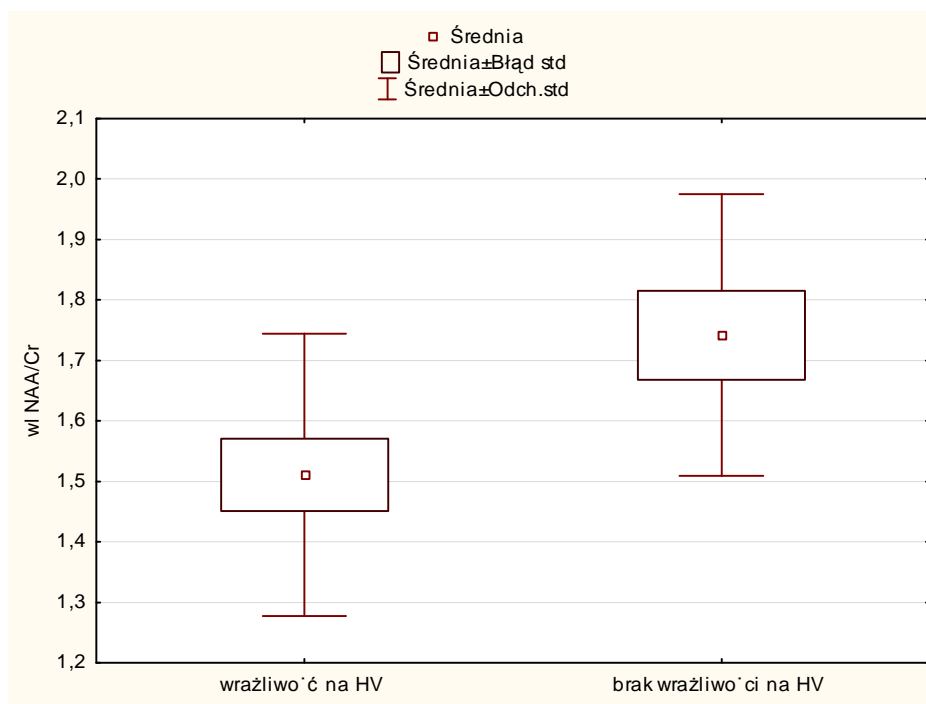
	Wynik spektroskopii	Brak wieloiglic n – liczba pomiarów średnia±SD Mediana Zakres	Obecność wieloiglic n – liczba pomiarów średnia±SD Mediana Zakres	Istotność Statystyczna P
1	cp NAA/Cr	N=5 1,34±0,223 1,39 1,06-1,65	N=10 1,51±0,240 1,43 1,19-1,87	Test T-Studenta 0,2031
2	cp NAA/Ch	N=5 1,37±0,433 1,19 1,03-2,11	N=10 1,46±0,106 1,42 1,39-1,71	Test U Manna- Whitneya 0,0742 Na granicy istotności
3	cp NAA/Cr+Ch	N=5 0,67±0,152 0,59 0,56-0,93	N=10 0,74±0,048 0,74 0,68-0,80	Test T-Studenta 0,4136
4	cl NAA/Cr	N=2	N=9	Małe n
5	cl NAA/Ch	N=2	N=9	Małe n
6	cl NAA/Cr+Ch	N=2	N=9	Małe n
7	wp NAA/Cr	N=5 1,70±0,288 1,73 1,25-2,05	N=23 1,79±0,367 1,78 1,07-2,57	Test T-Studenta 0,6291
8	wp NAA/Ch	N=5 1,60±0,333 1,39 1,29-2,02	N=23 1,72±0,299 1,76 1,03-2,42	Test T-Studenta 0,4068
9	wp NAA/Cr+Ch	N=5 0,93±0,294 0,90 0,66-1,42	N=23 0,86±0,088 0,86 0,68-1,01	Test T- Studenta 0,6441
10	wl NAA/Cr	N=6 1,54±0,377 1,41 1,22-2,23	N=19 1,62±0,214 1,69 1,10-2,23	Test T-Studenta 0,4764
11	wl NAA/Ch	N=6 1,52±0,163 1,51 1,33-1,79	N=19 1,65±0,275 1,66 0,96-2,13	Test T- Studenta 0,2996
12	wl NAA/Cr+Ch	N=6 0,75±0,075 0,74 0,68-0,86	N=19 0,86±0,203 0,84 0,65-1,62	Test U Manna- Whitneya 0,0978

Porównanie stosunków stężeń metabolitów badanych metodą MRS w wybranych obszarach mózgu pomiędzy grupą pacjentów z wrażliwością na hiperwentylację i bez tej wrażliwości przedstawia tabela nr 14.

Tabela 14. Zależność pomiędzy wrażliwością na hiperwentylację a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS.

	Wynik spektroskopii	Brak wrażliwości na HV n – liczba pomiarów średnia±SD Mediana Zakres	Wrażliwość na HV n – liczba pomiarów średnia±SD Mediana Zakres	Istotność Statystyczna P
1	cp NAA/Cr	N=6 1,48±0,254 1,40 1,19-1,87	N=9 1,44±0,246 1,39 1,06-1,81	Test T-Studenta 0,7654
2	cp NAA/Ch	N=6 1,43±0,081 1,40 1,37-1,59	N=9 1,43±0,325 1,41 1,03-2,11	Test U Manna- Whitneya 0,9057
3	cp NAA/Cr+Ch	N=6 0,72±0,050 0,70 0,68-0,80	N=9 0,71±0,120 0,72 0,56-0,93	Test T-Studenta 0,8918
4	cl NAA/Cr	N=5 1,40±0,365 1,62 0,98-1,73	N=6 1,42±0,189 1,40 1,17-1,67	Test T-Studenta 0,9309
5	cl NAA/Ch	N=5 1,33±0,370 1,27 1,00-1,91	N=6 1,36±0,325 1,50 0,76-1,62	Test t-Studenta 0,8929
6	cl NAA/Cr+Ch	N=5 0,71±0,125 0,74 0,55-0,88	N=6 0,71±0,090 0,74 0,57-0,79	Test T-Studenta 0,8927
7	wp NAA/Cr	N=14 1,82±0,377 1,78 1,07-2,57	N=14 1,73±0,330 1,91 1,25-2,57	Test T- Studenta 0,5109
8	wp NAA/Ch	N=14 1,71±0,381 1,78 1,03-2,42	N=14 1,69±0,213 1,74 1,29-2,03	Test T- Studenta 0,9226
9	wp NAA/Cr+Ch	N=14 1,71±0,381 1,78 1,03-2,42	N=14 1,69±0,213 1,74 1,29-2,03	Test U Manna- Whitneya 0,2502
10	wl NAA/Cr	N=10 1,74±0,233 1,72 1,41-2,23	N=15 1,51±0,233 1,56 1,10-1,81	Test T-Studenta 0,0232
11	wl NAA/Ch	N=10 1,65±0,181 1,70 1,36-1,85	N=15 1,59±0,300 1,52 0,96-2,13	Test T-Studenta 0,6135
12	wl NAA/Cr+Ch	N=10 0,84±0,064 0,86 0,74-0,94	N=15 0,83±0,237 0,77 0,65-1,62	Test U Manna- Whitneya 0,1339

Zależność pomiędzy wrażliwością na hiperwentylację i jej brakiem a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS w obrębie lewego wzgórza przedstawia wykres nr 25.



Wykres nr 25. Zależność pomiędzy wrażliwością na hiperwentylację a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS: w/NAA/Cr

Nie stwierdzono istotnych statystycznie zależności pomiędzy wrażliwością na fotostymulację a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS. Uzyskane w trakcie analizy wyniki przedstawia tabela nr 15.

Tabela nr 15. Zależność pomiędzy wrażliwością na fotostymulację a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS.

	Wynik spektroskopii	Brak fotowrażliwości n – liczba pomiarów średnia±SD Mediana Zakres	Fotowrażliwość n – liczba pomiarów średnia±SD Mediana Zakres	Istotność Statystyczna P
1	cp NAA/Cr	N=9 1,41±0,162 1,39 1,19-1,69	N=6 1,51±0,337 1,56 1,06-1,87	Test T-Studenta 0,5401
2	cp NAA/Ch	N=9 1,49±0,295 1,42 1,03-2,11	N=6 1,33±0,128 1,40 1,14-1,43	Test U Manna- Whitneya 0,2862
3	cp NAA/Cr+Ch	N=9 0,72±0,093 0,69 0,59-0,93	N=6 0,70±0,106 0,74 0,56-0,80	Test T-Studenta 0,7374
4	cl NAA/Cr	N=6 1,51±0,262 1,63 1,03-1,73	N=5 1,29±0,240 1,28 0,98-1,62	Test T-Studenta 0,1746
5	cl NAA/Ch	N=6 1,33±0,251 1,46 1,00-1,56	N=5 1,35±0,437 1,27 0,76-1,91	Test U Manna- Whitneya 0,9273
6	cl NAA/Cr+Ch	N=6 0,74±0,055 0,75 0,64-0,79	N=5 0,67±0,139 0,62 0,55-0,88	Test T-Studenta 0,3745
7	wp NAA/Cr	N=20 1,80±0,388 1,78 1,07-2,57	N=8 1,70±0,240 1,73 1,34-1,97	Test T-Studenta 0,4773
8	wp NAA/Ch	N=20 1,67±0,334 1,74 1,03-2,42	N=8 1,77±0,210 1,80 1,38-2,08	Test T- Studenta 0,4827
9	wp NAA/Cr+Ch	N=20 0,88±0,154 0,87 0,66-1,42	N=8 0,86±0,106 0,88 0,68-1,01	Test U Manna- Whitneya 1,0
10	wl NAA/Cr	N=16 1,59±0,277 1,59 1,10-2,23	N=9 1,62±0,228 1,75 1,22-1,81	Test U Manna- Whitneya 0,5900
11	wl NAA/Ch	N=16 1,64±0,187 1,61 1,39-2,13	N=9 1,58±0,358 1,60 0,96-2,04	Test T-Studenta 0,6761
12	wl NAA/Cr+Ch	N=16 0,84±0,220 0,80 0,65-1,62	N=9 0,82±0,110 0,88 0,68-0,96	Test U Manna- Whitneya 0,6101

Korelacje pomiędzy wynikami badania psychologicznego a wynikami badań MRS przedstawiają się następująco:

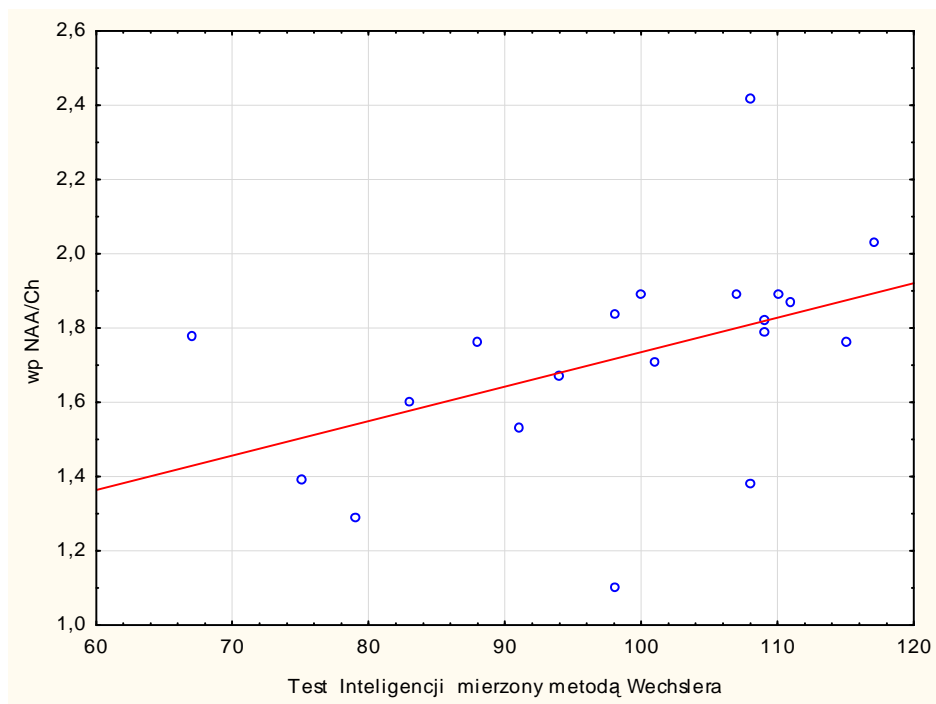
Istotna statystycznie zależność występuje pomiędzy stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS a wynikami globalnego ilorazu inteligencji badanego metodą WAIS-R, wynikami dla skali werbalnej i niewerbalnej w obrębie prawego wzgórza (wp NAA/Ch). Im większa jest wartość NAA/Ch w obrębie prawego wzgórza tym większe wartości zarówno globalnego ilorazu inteligencji jak i jego wartości w skali słownej i bezsłownej wykazują pacjenci.

Zależności pomiędzy ogólnym ilorazem inteligencji oznaczonym metodą WAIS-R a stosunkami stężeń metabolitów w analizowanych strukturach mózgowia przedstawia tabela nr 16.

Tabela nr 16. Zależność pomiędzy ogólnym poziomem inteligencji wyznaczonym testem Wechslera (WAIS-R) a stosunkami stężeń metabolitów badanych MRS.

	N	R Spearman	P
cp NAA/Cr	12	0,0491	0,8795
cp NAA/Ch	12	0,0970	0,7643
cp NAA/Cr+Ch	12	-0,0582	0,8574
cl NAA/Cr	8	0,4524	0,2604
cl NAA/Ch	8	0,1429	0,7358
cl NAA/Cr+Ch	8	0,6667	0,0710
wp NAA/Cr	20	0,1104	0,6431
wp NAA/Ch	20	0,5694	0,0088
wp NAA/Cr+Ch	20	0,3822	0,0963
wl NAA/Cr	18	0,2885	0,2456
wl NAA/Ch	18	-0,1705	0,4987
wl NAA/Cr+Ch	18	0,0424	0,8674

Zależność pomiędzy stosunkami stężeń NAA/Ch w obrębie prawego wzgórza a ogólnym poziomem inteligencji wyznaczonym testem Wechslera przedstawia wykres nr 26.

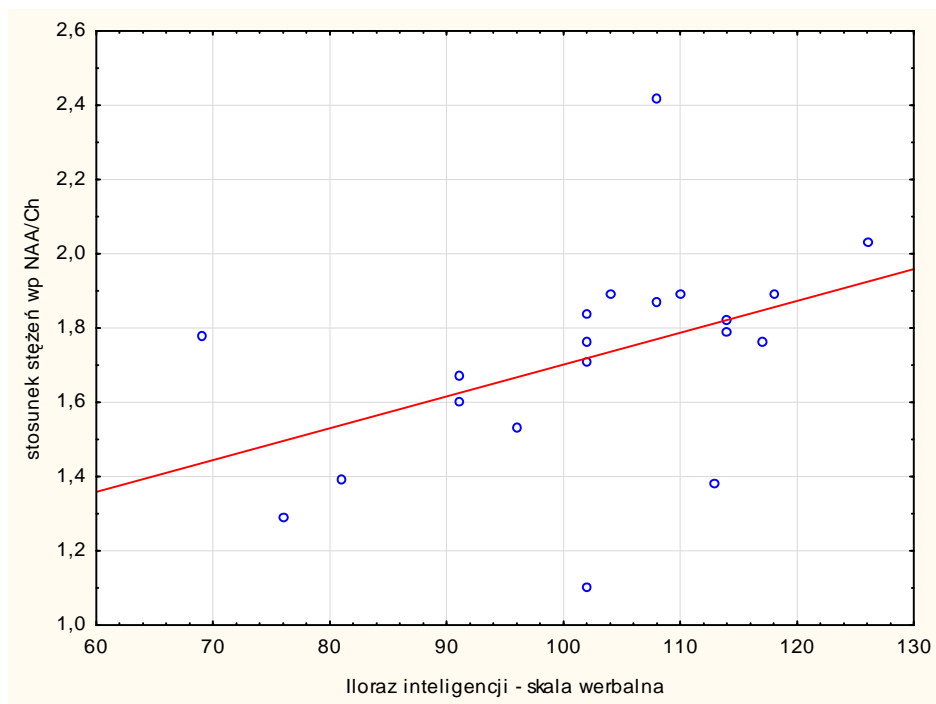


Wykres nr 26. Zależność pomiędzy stosunkiem stężeń NAA/Ch we wzgórzu prawym a wynikami Testu Inteligencji mierzonego metodą Wechslera (WAIS-R).

Podobne istotne statystycznie zależności występują pomiędzy stosunkiem stężeń NAA/Ch w obrębie prawego wzgórza a wynikami ilorazu inteligencji uzyskanego w skali werbalnej (Tabela nr 17, Wykres nr 27) i niewerbalnej (Tabela nr 18, Wykres nr 28).

Tabela nr 17. Zależność pomiędzy ilorazem inteligencji dla skali werbalnej a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS.

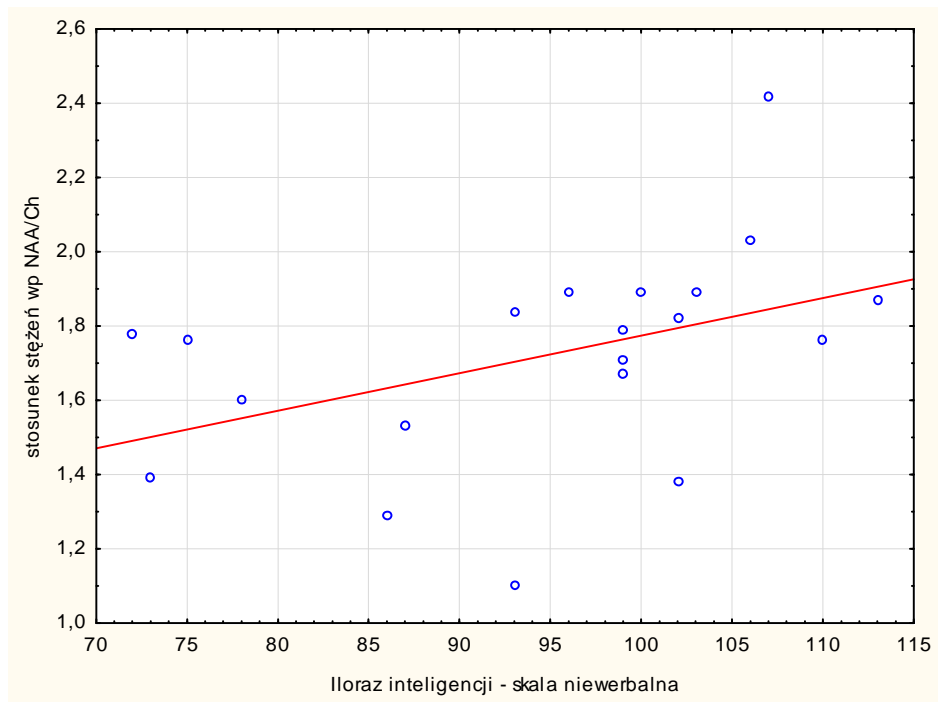
	N	R Spearman	P
II werbalne & cp NAA/Cr	12	0,0105	0,9741
II werbalne & cp NAA/Ch	12	0,0476	0,8832
II werbalne & cp NAA/Cr+Ch	12	-0,0881	0,7852
II werbalne & cl NAA/Cr	8	0,3593	0,3821
II werbalne & cl NAA/Ch	8	0,0958	0,8215
II werbalne & cl NAA/Cr+Ch	8	0,5509	0,1570
II werbalne & wp NAA/Cr	20	0,0843	0,7236
II werbalne & wp NAA/Ch	20	0,5765	0,0078
II werbalne & wp NAA/Cr+Ch	20	0,3746	0,1037
II werbalne & wl NAA/Cr	18	0,1726	0,4935
II werbalne & wl NAA/Ch	18	-0,2234	0,3729
II werbalne & wl NAA/Cr+Ch	18	-0,0675	0,7900



Wykres 27. Zależność pomiędzy ilorazem inteligencji dla skali werbalnej a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS: wp NAA/Ch.

Tabela nr 18. Zależność pomiędzy ilorazem inteligencji dla skali niewerbalnej a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS.

	N	R Spearman	P
II niewerbalne & cp NAA/Cr	12	-0,0211	0,9482
II niewerbalne & cp NAA/Ch	12	0,1058	0,7434
II niewerbalne & cp NAA/Cr+Ch	12	-0,1376	0,6698
II niewerbalne & cl NAA/Cr	8	0,4910	0,2166
II niewerbalne & cl NAA/Ch	8	0,2755	0,5090
II niewerbalne & cl NAA/Cr+Ch	8	0,5868	0,1262
II niewerbalne & wp NAA/Cr	20	-0,0547	0,8188
II niewerbalne & wp NAA/Ch	20	0,5398	0,0140
II niewerbalne & wp NAA/Cr+Ch	20	0,1871	0,4294
II niewerbalne & wl NAA/Cr	18	0,2835	0,2542
II niewerbalne & wl NAA/Ch	18	-0,1181	0,6405
II niewerbalne & wl NAA/Cr+Ch	18	0,0497	0,8446



Wykres nr 28. Zależność pomiędzy ilorazem inteligencji dla skali niewerbalnej a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS: wp NAA/Ch

Stosunek stężeń NAA/Ch w obrębie prawego wzgórza koreluje więc z liczbą punktów uzyskanych w teście inteligencji wykonanym metodą Wechslera (WAIS-R). Wyniki uzyskane w poszczególnych podtestach skali werbalnej i niewerbalnej przedstawiają się następująco:

a. W obrębie prawego wzgórza wykazano:

- zależności pomiędzy NAA/Ch a wynikami w testach: Podobieństwa, Arytmetyka oraz Powtarzanie cyfr
- zależność pomiędzy NAA/Cr a wynikami w teście Porządkowania obrazków
- zależność pomiędzy NAA/Cr+Ch w testach Rozumienia i Układania obrazków

b. W obrębie lewego wzgórza stwierdzono zależność pomiędzy NAA/Cr w testach: Porządkowanie obrazków i Powtarzanie cyfr

c. W obrębie lewej okolicy czołowej wykazano zależność pomiędzy NAA/Cr+Ch a testem wzorów klocków

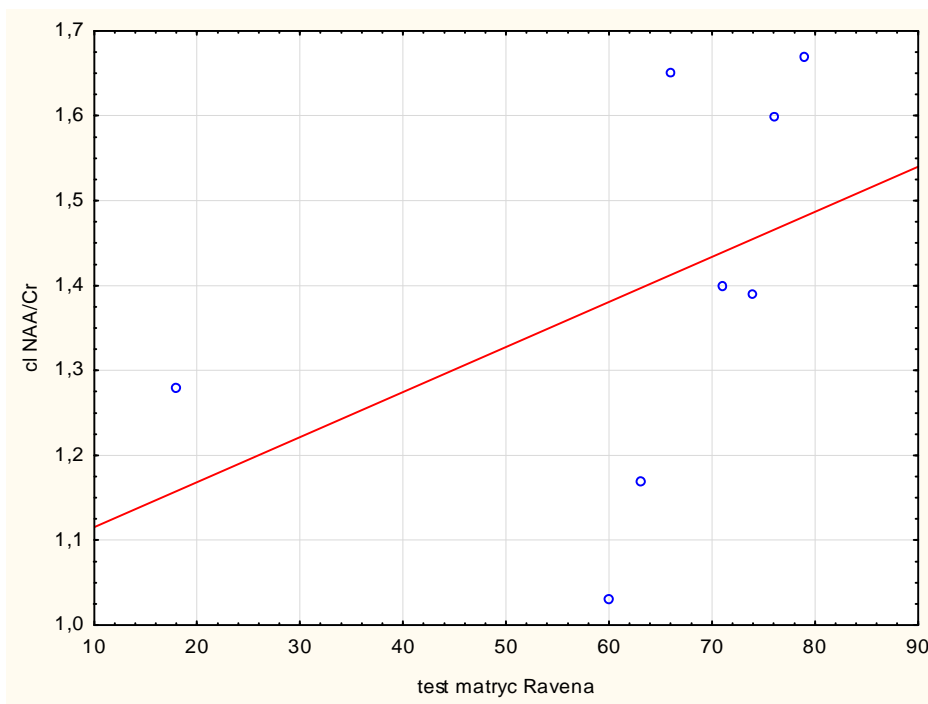
Nie wykazano istotnych statycznie korelacji pomiędzy stosunkami badanych metabolitów a wynikami testów: Wiadomości, Słownik, Kodowanie, Układanki.

Wykazano istotne statystycznie zależności pomiędzy stosunkami stężeń metabolitów a wynikami uzyskanymi w Testach Matryc Ravena w obrębie lewej okolicy czołowej (NAA/Cr, NAA/Ch, NAA/Cr+Ch) oraz wzgórza prawego (wp NAA/Cr+Ch) co przedstawia tabela nr 19. Wyższe wyniki w Testach Matryc Ravena uzyskują pacjenci z większymi wartościami badanych stosunków w tych okolicach mózgowia.

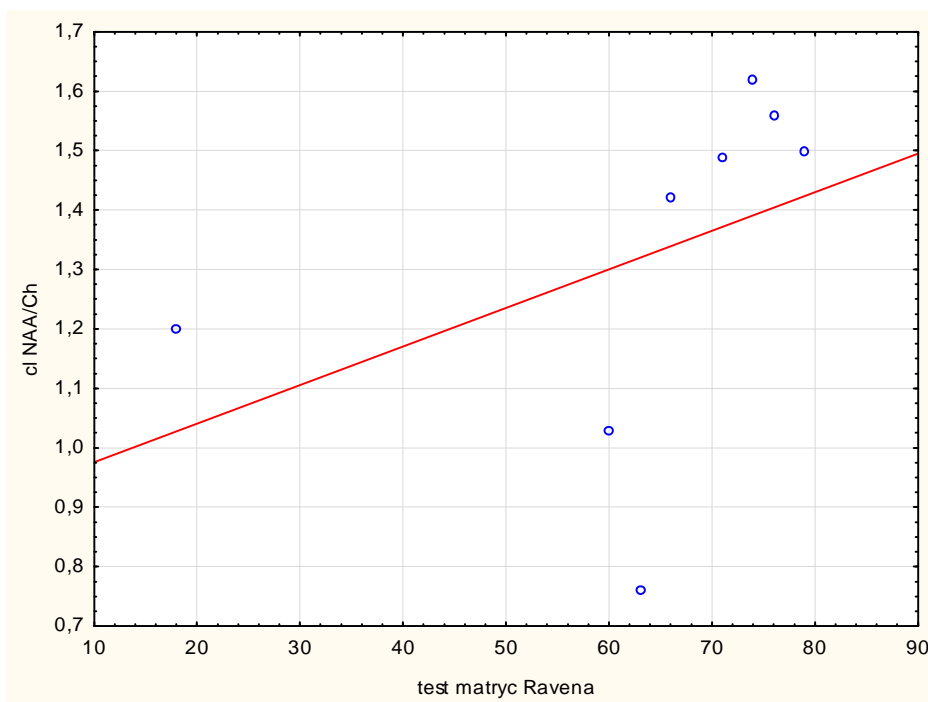
Tabela nr 19. Zależność pomiędzy RAVEN a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS.

	N	R Spearman	P
RAVEN & cp NAA/Cr	12	-0,0805	0,8035
RAVEN & cp NAA/Ch	12	0,3468	0,2694
RAVEN & cp NAA/Cr+Ch	12	0,0317	0,9221
RAVEN & ci NAA/Cr	8	0,7619	0,0280
RAVEN & ci NAA/Ch	8	0,8095	0,0149
RAVEN & ci NAA/Cr+Ch	8	0,7857	0,0208
RAVEN & wp NAA/Cr	20	0,3951	0,0846
RAVEN & wp NAA/Ch	20	0,4067	0,0751
RAVEN & wp NAA/Cr+Ch	20	0,5870	0,0065
RAVEN & wl NAA/Cr	18	0,1344	0,5948
RAVEN & wl NAA/Ch	18	-0,1581	0,5308
RAVEN & wl NAA/Cr+Ch	18	0,0118	0,9626

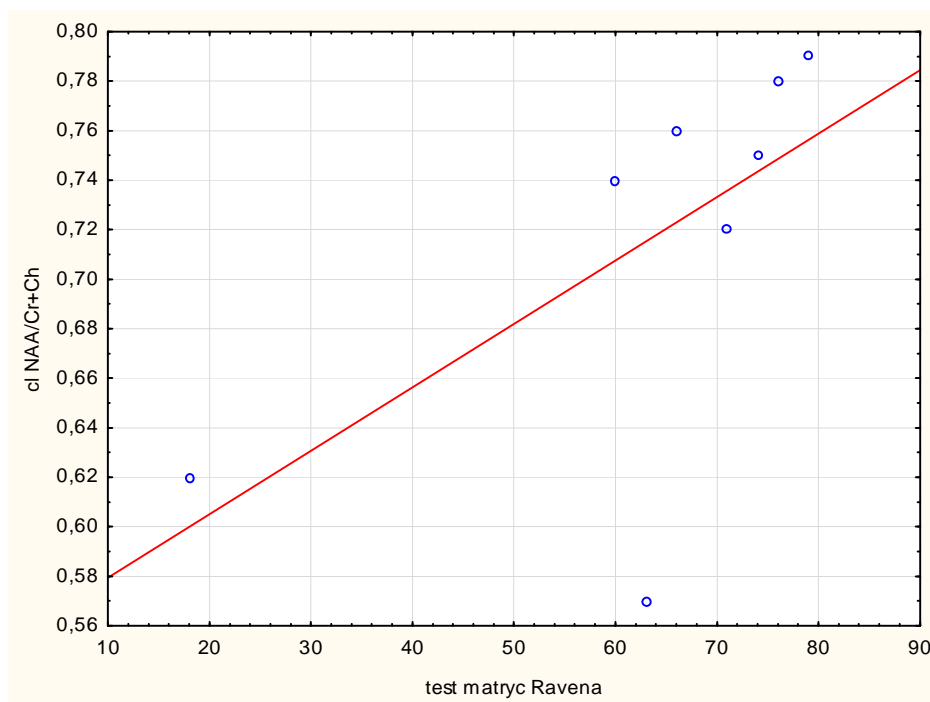
Istotne statystycznie zależności pomiędzy wynikami uzyskanymi w Testach Matryc Ravena a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS obrębie lewej okolicy czołowej przedstawiają wykresy nr 29 (NAA/Cr), nr 30 (NAA/Ch) oraz nr 31 (NAA/Cr+Ch).



Wykres nr 29. Zależność pomiędzy wynikami uzyskanymi w testach matryc Ravena a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS: cI NAA/Cr

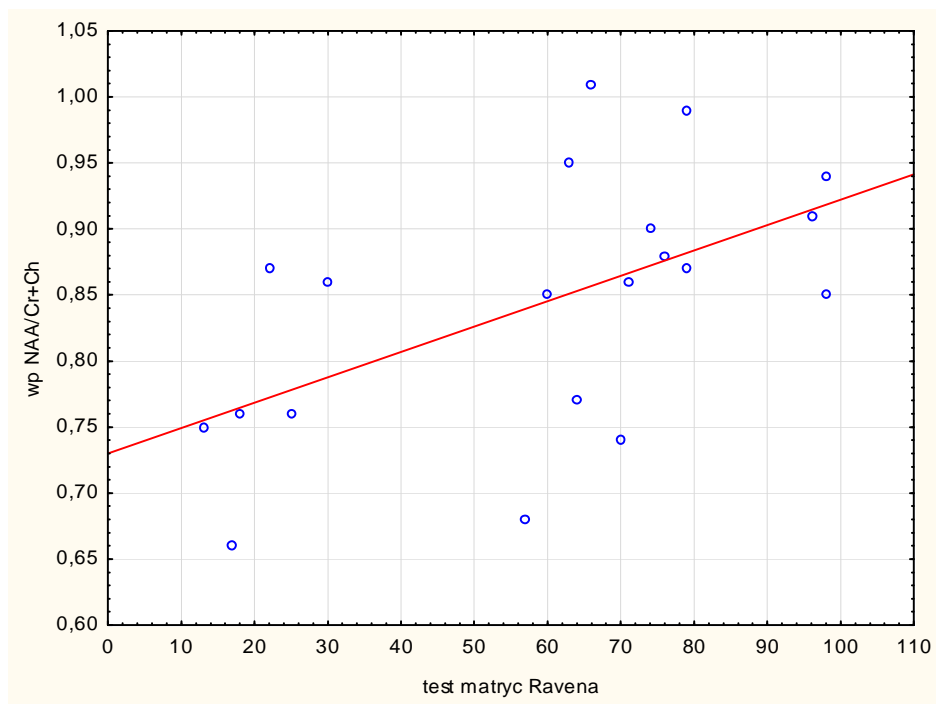


Wykres nr 30. Zależność pomiędzy wynikami uzyskanymi w testach matryc Ravena a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS: cI NAA/Ch.



Wykres nr 31. Zależność pomiędzy wynikami uzyskanymi w testach matrycy Ravena a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS (ci NAA/Cr+Ch).

Istotną statystycznie zależność pomiędzy wynikami uzyskanymi w Testach Matrycy Ravena a stosunkiem stężeń NAA/Cr+Ch w obrębie prawego wzgórza ilustruje wykres nr 32.



Wykres nr 32. Zależność pomiędzy wynikami uzyskanymi w Testach Matrycy Ravena a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS (wp NAA/Cr+Ch).

Wyniki zależności pomiędzy stosunkami stężeń badanych metabolitów a wynikami uzyskanymi w Testach Fluencji Fonetycznej przedstawione w tabeli nr 20 są niespójne, natomiast istotna statystycznie zależność występuje pomiędzy wynikami uzyskanymi w Testach Fluencji Kategorialnej (tabela nr 21) i stosunkami stężeń NAA/Ch oraz NAA/Cr+Ch w obrębie prawego wzgórza.

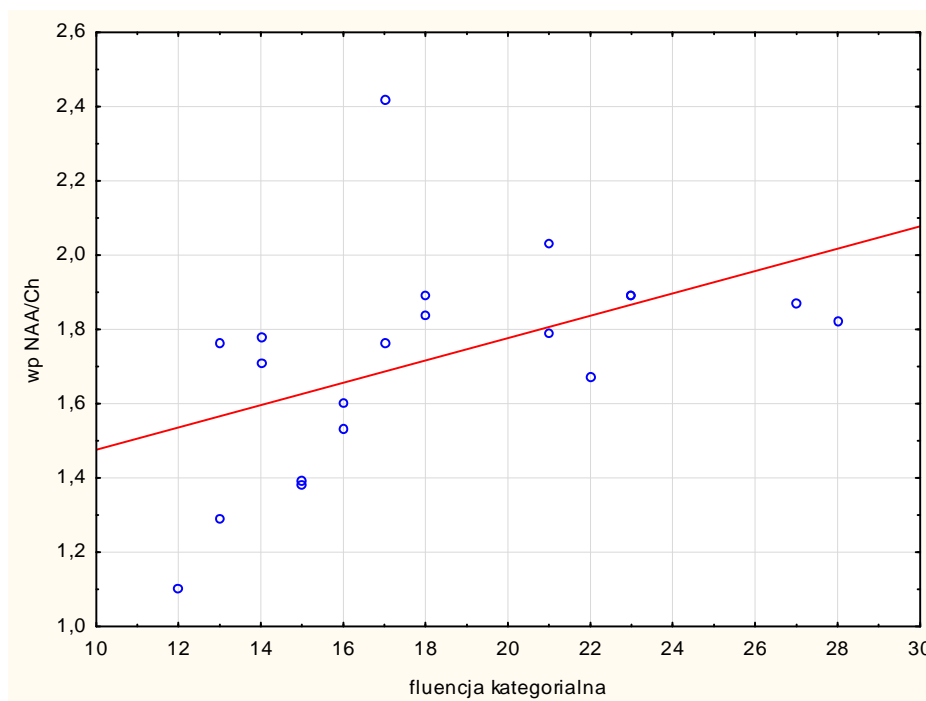
Tabela nr 20. Zależność pomiędzy wynikami uzyskanymi w testach fluencji fonetycznej a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS.

	N Ważnych	R Spearman	P
Fluencja fonetyczna & cp NAA/Cr	12	0,0035	0,9913
Fluencja fonetyczna & cp NAA/Ch	12	-0,6874	0,0135
Fluencja fonetyczna & cp NAA/Cr+Ch	12	-0,3374	0,2833
Fluencja fonetyczna & cl NAA/Cr	8	0,5061	0,2006
Fluencja fonetyczna & cl NAA/Ch	8	0,4940	0,2134
Fluencja fonetyczna & cl NAA/Cr+Ch	8	0,4940	0,2134
Fluencja fonetyczna & wp NAA/Cr	20	-0,0440	0,8539
Fluencja fonetyczna & wp NAA/Ch	20	0,2346	0,3193
Fluencja fonetyczna & wp NAA/Cr+Ch	20	-0,0372	0,8763
Fluencja fonetyczna & wl NAA/Cr	18	-0,2510	0,3150
Fluencja fonetyczna & wl NAA/Ch	18	-0,2130	0,3961
Fluencja fonetyczna & wl NAA/Cr+Ch	18	-0,3870	0,1126

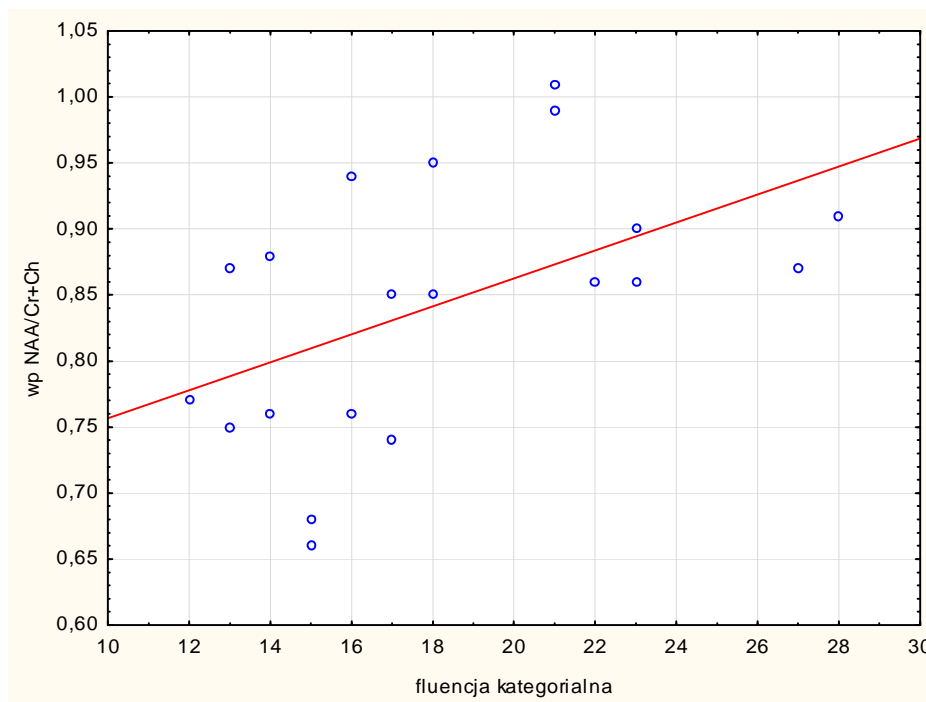
Tabela nr 21. Zależność pomiędzy wynikami uzyskanymi w testach fluencji kategoryjalnej a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS.

	N Ważnych	R Spearman	P
Fluencja kategoryjalna & cp NAA/Cr	12	-0,5026	0,0958
Fluencja kategoryjalna & cp NAA/Ch	12	-0,0159	0,9609
Fluencja kategoryjalna & cp NAA/Cr+Ch	12	-0,4382	0,1542
Fluencja kategoryjalna & cl NAA/Cr	8	0,2928	0,4816
Fluencja kategoryjalna & cl NAA/Ch	8	0,3904	0,3390
Fluencja kategoryjalna & cl NAA/Cr+Ch	8	0,1464	0,7294
Fluencja kategoryjalna & wp NAA/Cr	20	0,0566	0,8126
Fluencja kategoryjalna & wp NAA/Ch	20	0,6770	0,0010
Fluencja kategoryjalna & wp NAA/Cr+Ch	20	0,5000	0,0248
Fluencja kategoryjalna & wl NAA/Cr	18	0,0569	0,8224
Fluencja kategoryjalna & wl NAA/Ch	18	0,1988	0,4291
Fluencja kategoryjalna & wl NAA/Cr+Ch	18	0,0165	0,9480

Istotne statystycznie zależności pomiędzy stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS w obrębie prawego wzgórza a wynikami uzyskanymi w testach fluencji kategoryjalnej przedstawiają wykresy nr 33 (NAA/Ch) oraz nr 34 (NAA/Cr+Ch).



Wykres nr 33. Zależność pomiędzy wynikami uzyskanymi w Testach Fluencji Kategoryjalnej a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS (wp NAA/Ch).



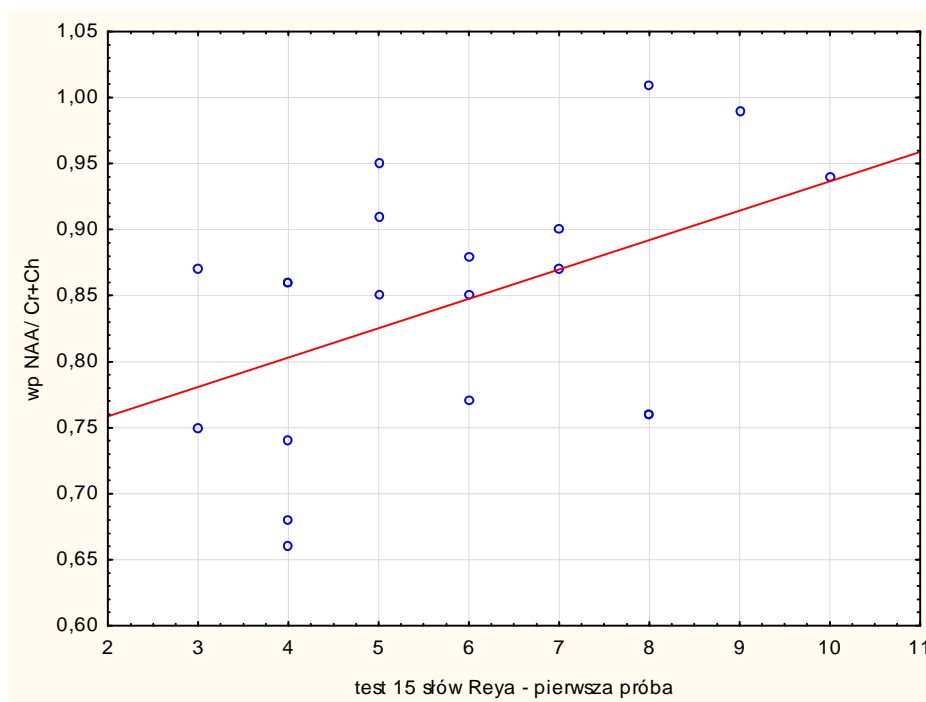
Wykres nr 34. Zależność pomiędzy wynikami uzyskanymi w Testach Fluencji Kategorialnej a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS (wp NAA/Cr+Ch)

Wyniki uzyskane w kolejnych próbach testu 15 słów Reya a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS przedstawiają poniższe tabele i wykresy. Zależności pomiędzy wynikami uzyskanymi w pierwszej próbie testu 15 słów Reya a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS przedstawia tabela nr 22.

Tabela nr 22. Zależność pomiędzy wynikami uzyskanymi w teście 15 słów Reya (pierwsza próba) a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS.

	N Ważnych	R Spearman	P
15 słów Reya I & cp NAA/Cr	12	-0,2516	0,4302
15 słów Reya I & cp NAA/Ch	12	0,2163	0,4996
15 słów Reya I & cp NAA/Cr+Ch	12	-0,0458	0,8876
15 słów Reya I & cl NAA/Cr	8	0,5663	0,1434
15 słów Reya I & cl NAA/Ch	8	0,2892	0,4873
15 słów Reya I & cl NAA/Cr+Ch	8	0,5422	0,1650
15 słów Reya I & wp NAA/Cr	20	0,3511	0,1290
15 słów Reya I & wp NAA/Ch	20	0,1576	0,5070
15 słów Reya I & wp NAA/Cr+Ch	20	0,4852	0,0301
15 słów Reya I & wl NAA/Cr	18	-0,0759	0,7644
15 słów Reya I & wl NAA/Ch	18	-0,1843	0,4641
15 słów Reya I & wl NAA/Cr+Ch	18	-0,0367	0,8852

Istotną statystycznie zależność pomiędzy wynikami uzyskanymi w tej próbie a stosunkiem stężeń NAA/Cr+Ch w obrębie prawego wzgórza ilustruje wykres nr 35. Chorzy z wyższymi wartościami NAA/Cr+Ch w obrębie prawego wzgórza uzyskują wyższe wyniki w pierwszej próbie 15 słów Reya.



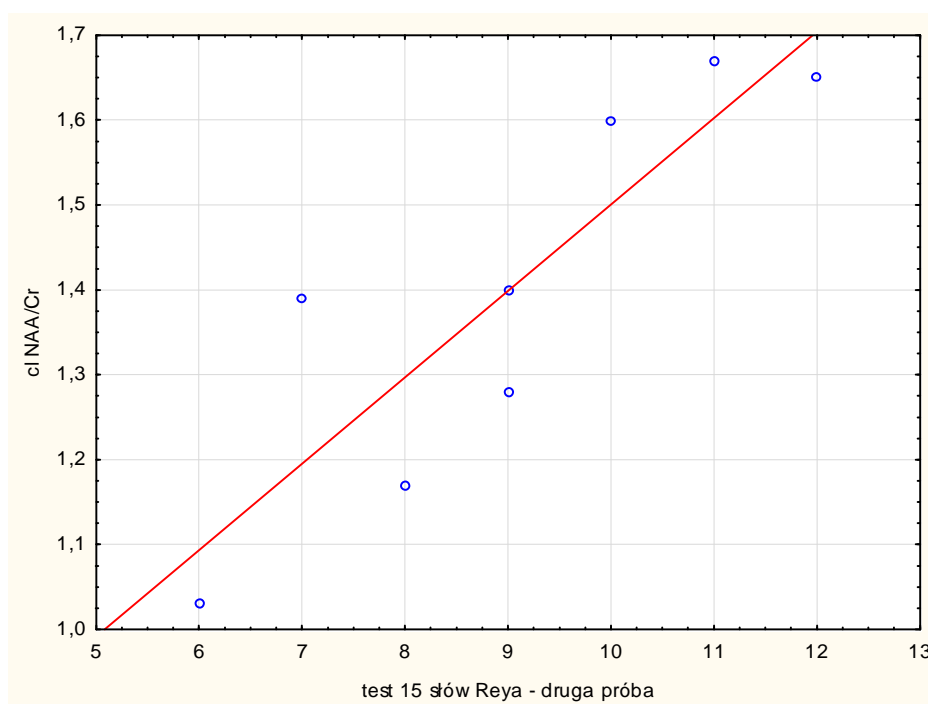
Wykres nr 35. Zależność pomiędzy wynikami uzyskanymi w teście 15 słów Reya (pierwsza próba) a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS (wp NAA/ Cr+Ch)

Zależności pomiędzy wynikami uzyskanymi w drugiej próbie testu 15 słów Reya a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS przedstawia tabela nr 23. Chorzy z wyższymi wartościami NAA/Cr w obrębie lewej okolicy czołowej uzyskują wyższe wyniki w drugiej próbie 15 słów Reya.

Tabela nr 23. Zależność pomiędzy wynikami uzyskanymi w teście 15 słów Reya (druga próba) a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS.

	N	R Spearman	P
15 słów Reya II & cp NAA/Cr	12	-0,0754	0,8158
15 słów Reya II & cp NAA/Ch	12	0,2167	0,4988
15 słów Reya II & cp NAA/Cr+Ch	12	-0,1210	0,7080
15 słów Reya II & ci NAA/Cr	8	0,8862	0,0034
15 słów Reya II & ci NAA/Ch	8	0,2635	0,5284
15 słów Reya II & ci NAA/Cr+Ch	8	0,5629	0,1463
15 słów Reya II & wp NAA/Cr	20	0,2282	0,3331
15 słów Reya II & wp NAA/Ch	20	0,0266	0,9112
15 słów Reya II & wp NAA/Cr+Ch	20	0,2626	0,2634
15 słów Reya II & wl NAA/Cr	18	-0,0261	0,9181
15 słów Reya II & wl NAA/Ch	18	-0,2572	0,3029
15 słów Reya II & wl NAA/Cr+Ch	18	-0,0454	0,8581

Istotną statystycznie zależność pomiędzy wynikami uzyskanymi w tej próbie a stosunkiem stężeń NAA/Cr w obrębie lewej okolicy czołowej przedstawia wykres nr 36. Wynika z niego, że im wyższy jest stosunek NAA/Cr w lewej okolicy czołowej tym lepsze wyniki uzyskali pacjenci w drugiej próbie testu 15 słów Reya.



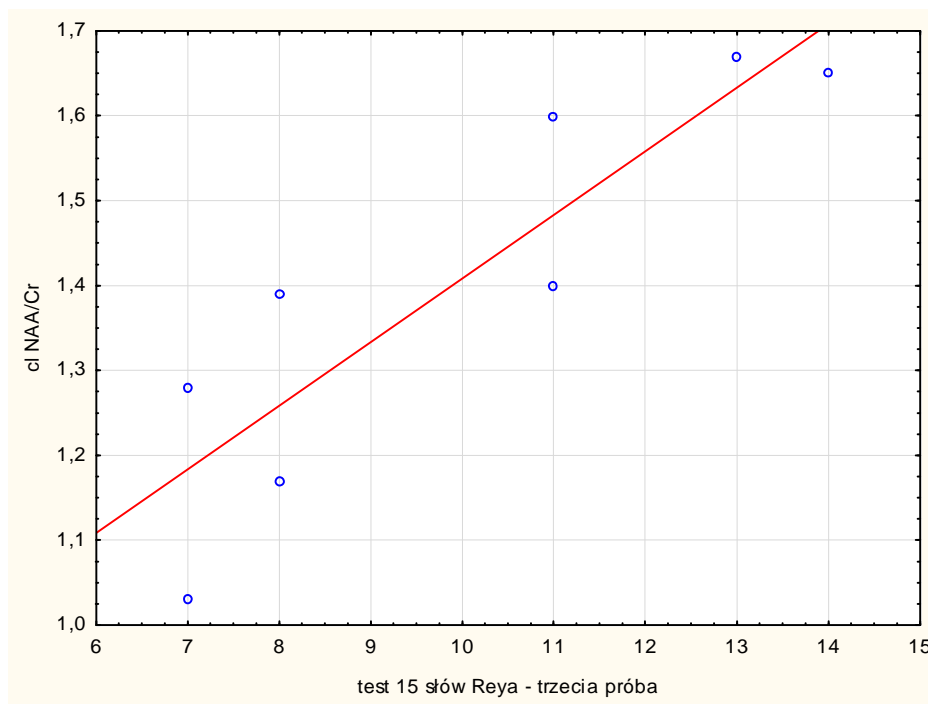
Wykres nr 36. Zależność pomiędzy wynikami uzyskanymi w teście 15 słów Reya (druga próba) a stosunkiem stężeń metabolitów badanych metodą MRS (ci NAA/Cr).

Zależności pomiędzy wynikami uzyskanymi w trzeciej próbie testu 15 słów Reya a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS przedstawia tabela nr 24. Chorzy z wyższymi wartościami NAA/Cr w obrębie lewej okolicy czołowej i NAA/Cr+Ch w obrębie prawego wzgórza uzyskiwali lepsze wyniki w trzeciej próbie testu 15 słów Reya.

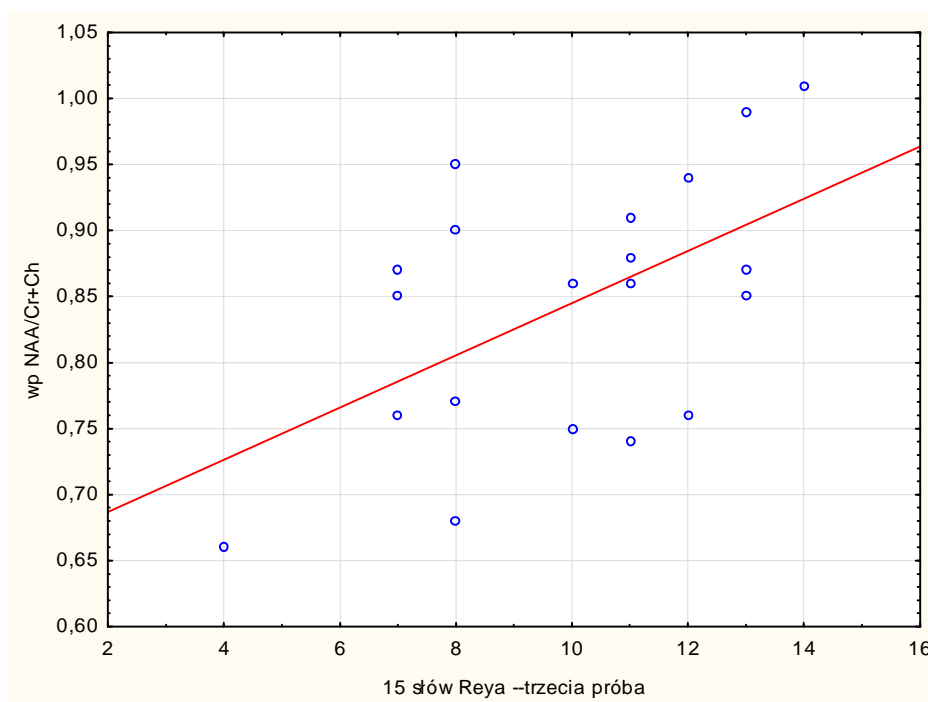
Tabela nr 24. Zależność pomiędzy wynikami uzyskanymi w teście 15 słów Reya (trzecia próba) a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS.

	N	R Spearman	P
15 słów Reya III & cp NAA/Cr	12	0,0569	0,8605
15 słów Reya III & cp NAA/Ch	12	0,2612	0,4122
15 słów Reya III & cp NAA/Cr+Ch	12	-0,0233	0,9428
15 słów Reya III & ci NAA/Cr	8	0,9092	0,0017
15 słów Reya III & ci NAA/Ch	8	0,4122	0,3102
15 słów Reya III & ci NAA/Cr+Ch	8	0,6547	0,0781
15 słów Reya III & wp NAA/Cr	20	0,3308	0,1543
15 słów Reya III & wp NAA/Ch	20	0,2179	0,3560
15 słów Reya III & wp NAA/Cr+Ch	20	0,4551	0,0438
15 słów Reya III & wl NAA/Cr	18	0,3763	0,1237
15 słów Reya III & wl NAA/Ch	18	0,0058	0,9819
15 słów Reya III & wl NAA/Cr+Ch	18	0,2536	0,3100

Istotną statystycznie zależność występującą pomiędzy wynikami uzyskanymi w tej próbie a stosunkiem stężeń NAA/Cr w obrębie lewej okolicy czołowej przedstawia wykres nr 37, natomiast stosunkiem stężeń NAA/Cr+Ch w obrębie prawego wzgórza wykres nr 38.



Wykres 37. Zależność pomiędzy wynikami uzyskanymi w teście 15 słów Reya (trzecia próba) a stosunkiem stężeń metabolitów badanych metodą MRS (cI NAA/Cr)



Wykres nr 38. Zależność pomiędzy wynikami uzyskanymi w teście 15 słów Reya (trzecia próba) a stosunkiem stężeń metabolitów badanych metodą MRS (wp NAA/Cr+Ch)

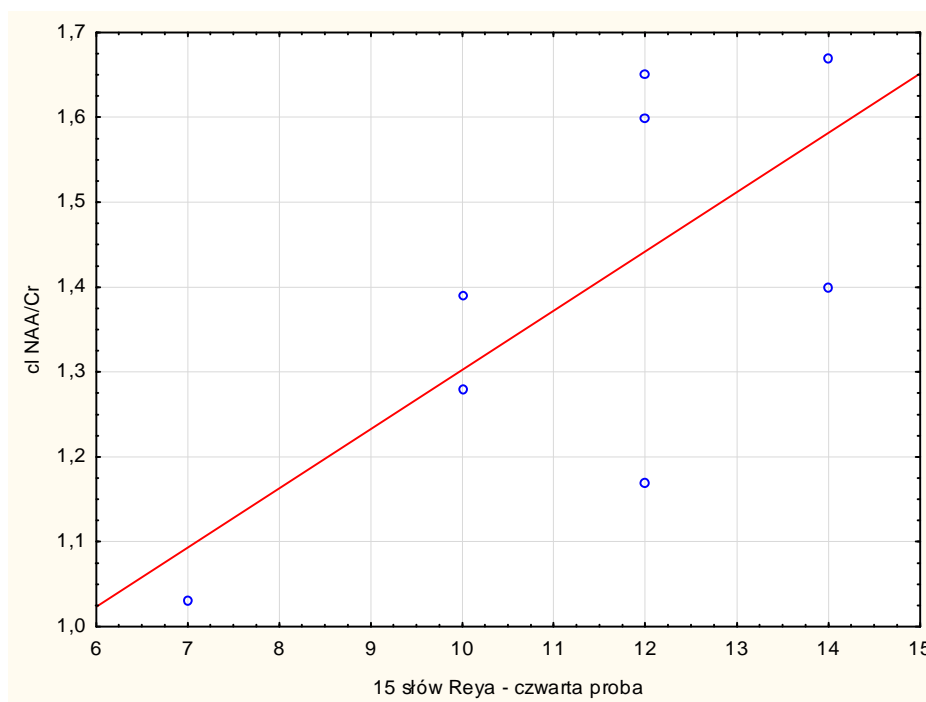
Zależności pomiędzy wynikami uzyskanymi w czwartej próbie testu 15 słów Reya a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS przedstawia tabela nr 25.

Tabela nr 25. Zależność pomiędzy wynikami uzyskanymi w teście 15 słów Reya (czwarta próba) a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS.

	N	R Spearman	P
15 słów Reya IV & cp NAA/Cr	12	-0,0711	0,8263
15 słów Reya IV & cp NAA/Ch	12	0,0446	0,8904
15 słów Reya IV & cp NAA/Cr+Ch	12	-0,2393	0,4538
15 słów Reya IV & ci NAA/Cr	8	0,7165	0,0455
15 słów Reya IV & ci NAA/Ch	8	0,2471	0,5552
15 słów Reya IV & ci NAA/Cr+Ch	8	0,2965	0,4758
15 słów Reya IV & wp NAA/Cr	20	0,2591	0,2701
15 słów Reya IV & wp NAA/Ch	20	0,2500	0,2878
15 słów Reya IV & wp NAA/Cr+Ch	20	0,3634	0,1152
15 słów Reya IV & wl NAA/Cr	18	0,1273	0,6146
15 słów Reya IV & wl NAA/Ch	18	0,0484	0,8488
15 słów Reya IV & wl NAA/Cr+Ch	18	0,0510	0,8407

Istotna statystycznie zależność pomiędzy wynikami uzyskanymi w tej próbie a stosunkiem stężeń NAA/Cr występuje w lewej okolicy czołowej i przedstawia ją wykres nr 39.

Chorzy z wyższymi wartościami NAA/Cr w obrębie lewej okolicy czołowej uzyskali wyższe wyniki zarówno w czwartej jak i w piątej oraz w szóstej próbie testu 15 słów Reya.



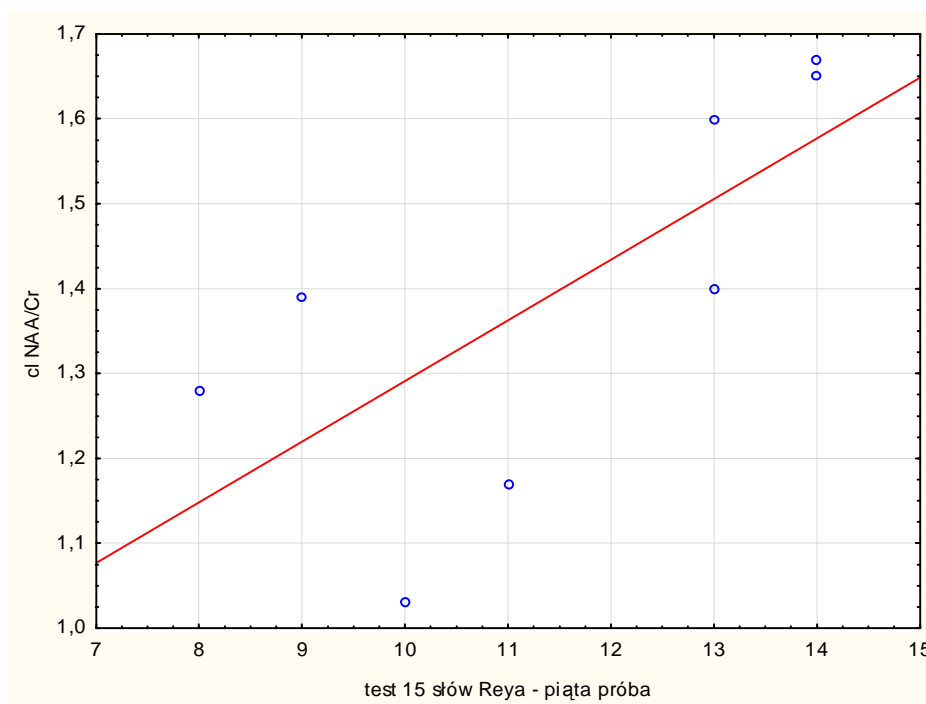
Wykres nr 39. Zależność pomiędzy wynikami uzyskanymi w teście 15 słów Reya (czwarta próba) a stosunkiem stężeń metabolitów badanych metodą MRS (ci NAA/Cr).

Zależności pomiędzy wynikami uzyskanymi w piątej próbie testu 15 słów Reya a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS przedstawia tabela nr 26.

Tabela nr 26. Zależność pomiędzy wynikami uzyskanymi w teście 15 słów Reya (piąta próba) a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS.

	N	R Spearman	P
15 słów Reya V & cp NAA/Cr	12	-0,1072	0,7403
15 słów Reya V & cp NAA/Ch	12	-0,1454	0,6520
15 słów Reya V & cp NAA/Cr+Ch	12	-0,2747	0,3875
15 słów Reya V & ci NAA/Cr	8	0,7952	0,0183
15 słów Reya V & ci NAA/Ch	8	0,1928	0,6474
15 słów Reya V & ci NAA/Cr+Ch	8	0,6266	0,0965
15 słów Reya V & wp NAA/Cr	20	0,3947	0,0850
15 słów Reya V & wp NAA/Ch	20	0,1419	0,5507
15 słów Reya V & wp NAA/Cr+Ch	20	0,3450	0,1363
15 słów Reya V & wl NAA/Cr	18	0,2151	0,3914
15 słów Reya V & wl NAA/Ch	18	0,0536	0,8327
15 słów Reya V & wl NAA/Cr+Ch	18	0,1324	0,6004

Istotną statystycznie zależność pomiędzy wynikami uzyskanymi w piątej próbie a wartością NAA /Cr stwierdza się w lewej okolicy czołowej - wykres nr 40.



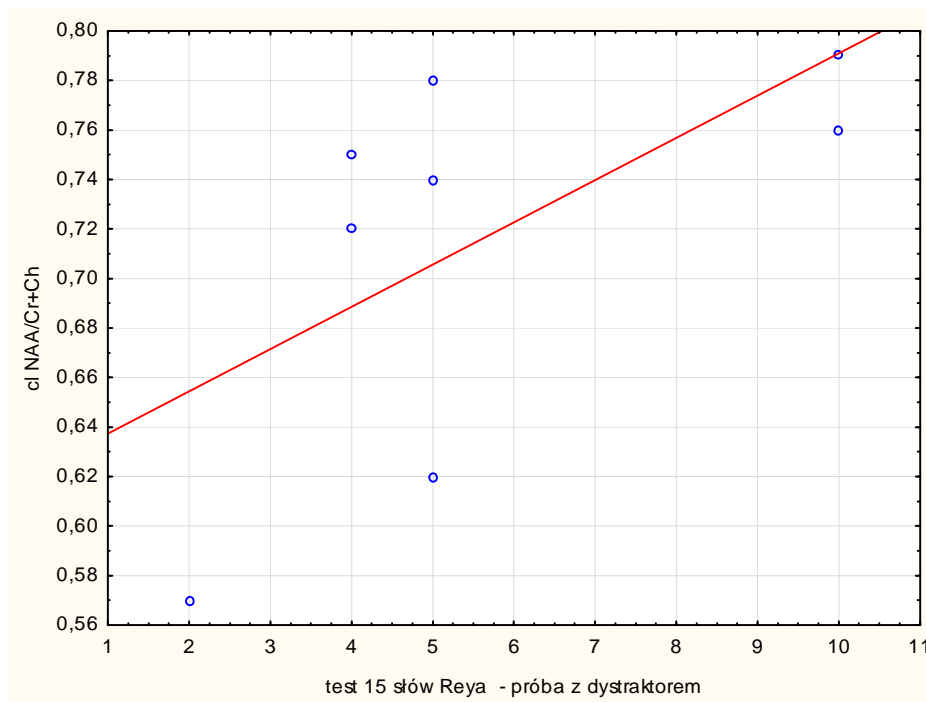
Wykres nr 40. Zależność pomiędzy wynikami uzyskanymi w teście 15 słów Reya (piąta próba) a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS (ci NAA/Cr)

Zależność pomiędzy wynikami uzyskanymi w próbie z dystraktorem testu 15 słów Reya a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS przedstawia tabela nr 27. Chorzy z wyższymi wartościami NAA/Cr+Ch w obrębie lewej okolicy czołowej uzyskują lepsze wyniki w próbie z dystraktorem testu 15 słów Reya.

Tabela nr 27. Zależność pomiędzy wynikami uzyskanymi w teście 15 słów Reya (próba z dystraktorem) a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS.

	N	R Spearman	P
15 słów Reya B & cp NAA/Cr	12	-0,0412	0,8988
15 słów Reya B & cp NAA/Ch	12	0,1149	0,7222
15 słów Reya B & cp NAA/Cr+Ch	12	-0,1168	0,7178
15 słów Reya B & cl NAA/Cr	8	0,6177	0,1027
15 słów Reya B & cl NAA/Ch	8	0,1606	0,7040
15 słów Reya B & cl NAA/Cr+Ch	8	0,7165	0,0455
15 słów Reya B & wp NAA/Cr	20	0,0027	0,9908
15 słów Reya B & wp NAA/Ch	20	0,0704	0,7680
15 słów Reya B & wp NAA/Cr+Ch	20	0,1118	0,6388
15 słów Reya B & wl NAA/Cr	18	0,3344	0,1749
15 słów Reya B & wl NAA/Ch	18	-0,2571	0,3030
15 słów Reya B & wl NAA/Cr+Ch	18	0,1645	0,5143

Zależność istotna statystycznie pomiędzy wynikami uzyskanymi w tej próbie a stosunkiem stężeń NAA/Cr+Ch istnieje w obrębie lewej okolicy czołowej i przedstawia ją wykres nr 41.



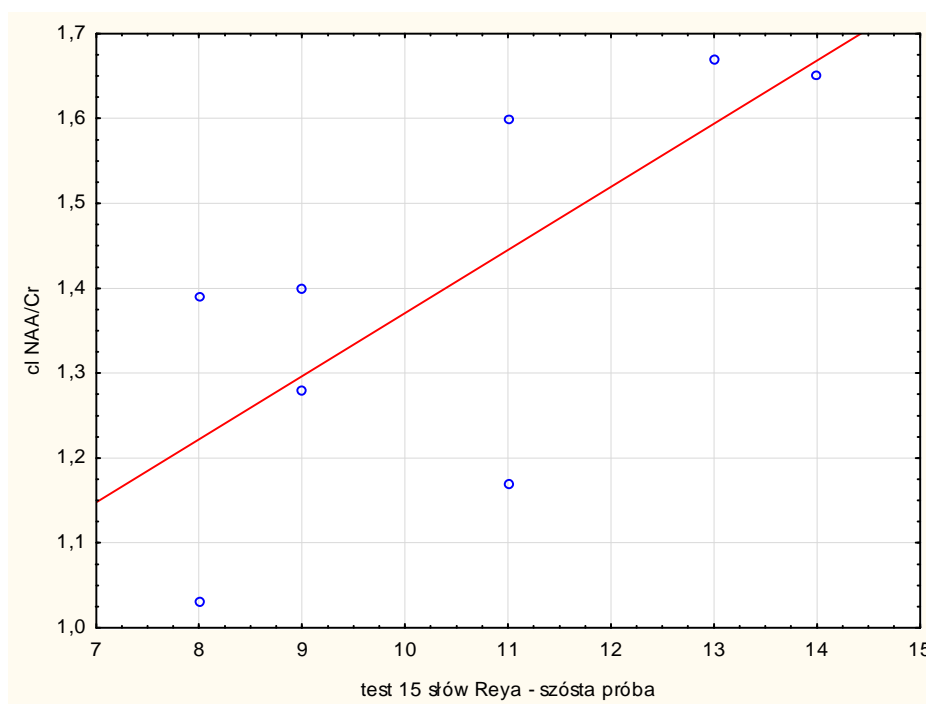
Wykres nr 41. Zależność pomiędzy wynikami uzyskanymi w teście 15 słów Reya (próba z dystraktorem) a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS: ci NAA/Cr+Ch

Zależności pomiędzy wynikami uzyskanymi w szóstej próbie testu 15 słów Reya a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS przedstawia tabela nr 28.

Tabela nr 28. Zależność pomiędzy wynikami uzyskanymi w teście 15 słów Reya (szósta próba) a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS.

	N	R Spearman	P
15 słów Reya VI & cp NAA/Cr	12	-0,2251	0,4819
15 słów Reya VI & cp NAA/Ch	12	-0,2280	0,4759
15 słów Reya VI & cp NAA/Cr+Ch	12	-0,3968	0,2015
15 słów Reya VI & ci NAA/Cr	8	0,7153	0,0461
15 słów Reya VI & ci NAA/Ch	8	-0,0242	0,9546
15 słów Reya VI & ci NAA/Cr+Ch	8	0,4122	0,3102
15 słów Reya VI & wp NAA/Cr	20	0,0750	0,7534
15 słów Reya VI & wp NAA/Ch	20	0,2738	0,2427
15 słów Reya VI & wp NAA/Cr+Ch	20	0,1922	0,4168
15 słów Reya VI & wl NAA/Cr	18	0,3796	0,1202
15 słów Reya VI & wl NAA/Ch	18	-0,0242	0,9239
15 słów Reya VI & wl NAA/Cr+Ch	18	0,2277	0,3636

Istotną statycznie zależność pomiędzy wynikami tej próby a stosunkiem stężeń NAA/Cr stwierdza się w lewej okolicy czołowej i przedstawia ją wykres nr 42.



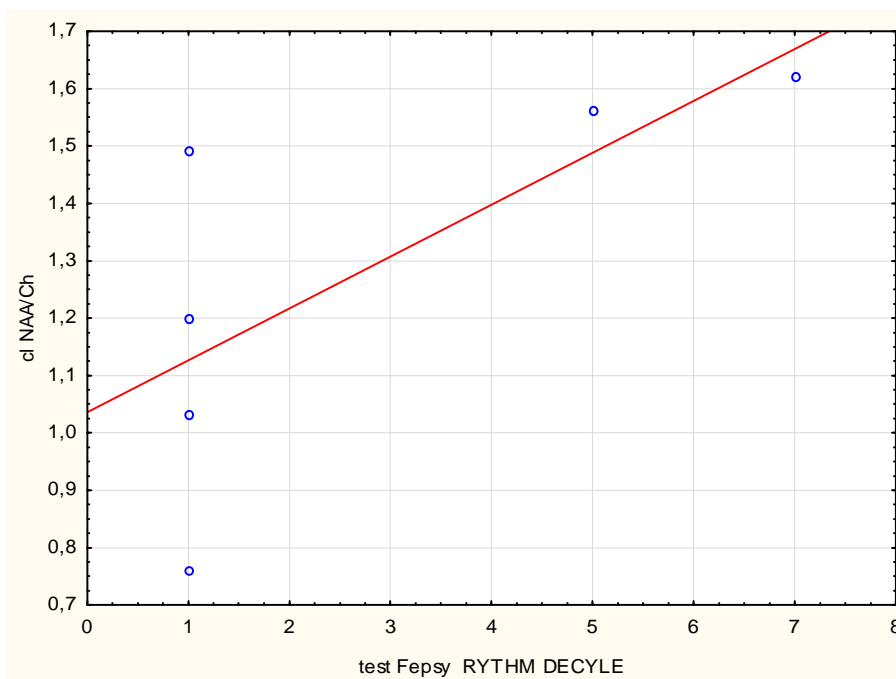
Wykres nr 42. Zależność pomiędzy wynikami uzyskanymi w teście 15 słów Reya (szósta próba) a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS (cI NAA/Cr)

Zależności pomiędzy stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS a wynikami uzyskanymi w testach komputerowych FePsy przedstawiają poniższe tabele i wykresy. Tabela nr 29 przedstawia zależności pomiędzy wynikami uzyskanymi w teście FePsy Rytm Decyle a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS. Chorzy z wyższymi wartościami NAA/Ch w obrębie lewej okolicy czołowej uzyskują wyższe wyniki w teście FePsy Rytm Decyle.

Tabela nr 29. Zależność pomiędzy wynikami uzyskanymi w teście FePsy RYTHM DECYLE a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS.

	N	R Spearman	P
FePsy RYTHM DECYLE & cp NAA/Cr	12	0,1536	0,6336
FePsy RYTHM DECYLE & cp NAA/Ch	12	-0,0471	0,8845
FePsy RYTHM DECYLE & cp NAA/Cr+Ch	12	0,1337	0,6786
FePsy RYTHM DECYLE & cl NAA/Cr	6	0,5409	0,2678
FePsy RYTHM DECYLE & cl NAA/Ch	6	0,8452	0,0341
FePsy RYTHM DECYLE & cl NAA/Cr+Ch	6	0,7775	0,0687
FePsy RYTHM DECYLE & wp NAA/Cr	17	-0,0834	0,7502
FePsy RYTHM DECYLE & wp NAA/Ch	17	0,1623	0,5336
FePsy RYTHM DECYLE & wp NAA/Cr+Ch	17	0,0276	0,9162
FePsy RYTHM DECYLE & wl NAA/Cr	17	0,1766	0,4977
FePsy RYTHM DECYLE & wl NAA/Ch	17	-0,2356	0,3627
FePsy RYTHM DECYLE & wl NAA/Cr+Ch	17	0,0901	0,7310

Istotna statystycznie zależność pomiędzy wynikami tego testu a stosunkiem NAA/Ch występuje w lewej okolicy czołowej co ilustruje wykres nr 43.



Wykres nr 43. Zależność pomiędzy wynikami testu FePsy Rytm Decyle a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS: cl NAA/Ch

Nie stwierdzono istotnych statystycznie zależności pomiędzy stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS a wynikami testu Fe-Psy liczba kategorii. Uzyskane wyniki przedstawia tabela nr 30.

Tabela nr 30. Zależność pomiędzy wynikami uzyskanymi w teście FePsy - liczba kategorii a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS.

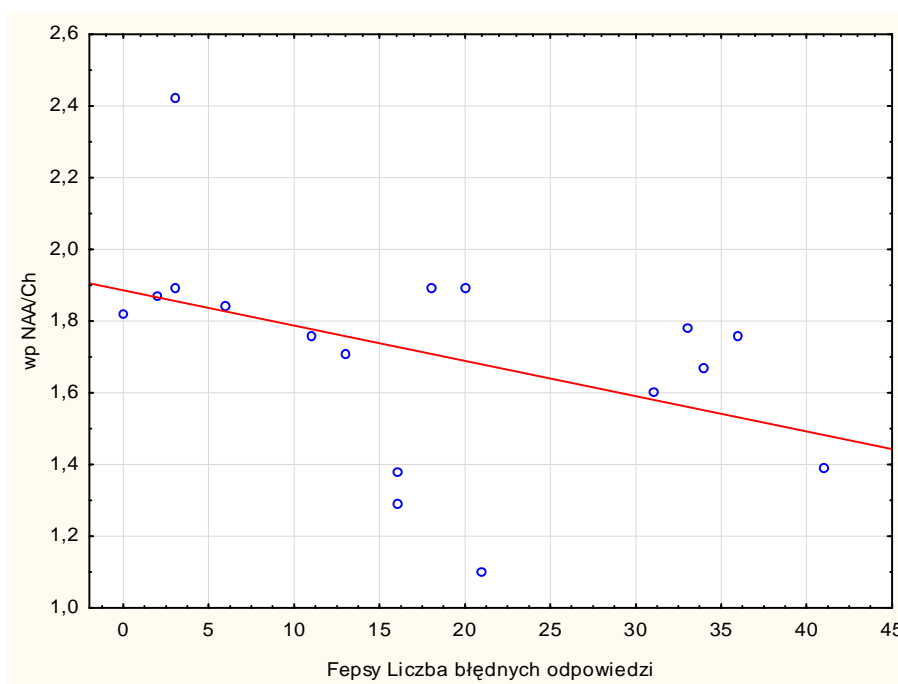
	N	R Spearman	P
FePsy Liczba kategorii (ilość) & cp NAA/Cr	12	-0,3029	0,3385
FePsy Liczba kategorii (ilość) & cp NAA/Ch	12	-0,3553	0,2571
FePsy Liczba kategorii (ilość) & cp NAA/Cr+Ch	12	-0,5121	0,0887
FePsy Liczba kategorii (ilość) & cl NAA/Cr	6	0,1309	0,8047
FePsy Liczba kategorii (ilość) & cl NAA/Ch	6	0,1309	0,8047
FePsy Liczba kategorii (ilość) & cl NAA/Cr+Ch	6	0,3927	0,4411
FePsy Liczba kategorii (ilość) & wp NAA/Cr	17	0,3053	0,2334
FePsy Liczba kategorii (ilość) & wp NAA/Ch	17	0,2273	0,3802
FePsy Liczba kategorii (ilość) & wp NAA/Cr+Ch	17	0,3491	0,1696
FePsy Liczba kategorii (ilość) & wl NAA/Cr	17	0,0445	0,8653
FePsy Liczba kategorii (ilość) & wl NAA/Ch	17	-0,1812	0,4863
FePsy Liczba kategorii (ilość) & wl NAA/Cr+Ch	17	-0,1318	0,6141

Stwierdzono istotną statystycznie zależność pomiędzy stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS a wynikami testu Fe-Psy liczba błędnych odpowiedzi w obrębie prawego wzgórza. Uzyskane wyniki przedstawia tabela nr 30.

Tabela nr 31. Zależność pomiędzy wynikami uzyskanymi w teście FePsy -liczba błędnych a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS.

	N	R Spearman	P
FePsy Liczba błędnych odpowiedzi & cp NAA/Cr	12	-0,0456	0,8881
FePsy Liczba błędnych odpowiedzi & cp NAA/Ch	12	-0,1217	0,7064
FePsy Liczba błędnych odpowiedzi & cp NAA/Cr+Ch	12	0,0847	0,7936
FePsy Liczba błędnych odpowiedzi & cl NAA/Cr	6	-0,2571	0,6228
FePsy Liczba błędnych odpowiedzi & cl NAA/Ch	6	0,2000	0,7040
FePsy Liczba błędnych odpowiedzi & cl NAA/Cr+Ch	6	0,1429	0,7872
FePsy Liczba błędnych odpowiedzi & wp NAA/Cr	17	-0,1579	0,5451
FePsy Liczba błędnych odpowiedzi & wp NAA/Ch	17	-0,4911	0,0453
FePsy Liczba błędnych odpowiedzi & wp NAA/Cr+Ch	17	-0,3610	0,1545
FePsy Liczba błędnych odpowiedzi & wl NAA/Cr	17	-0,2149	0,4076
FePsy Liczba błędnych odpowiedzi & wl NAA/Ch	17	0,0926	0,7236
FePsy Liczba błędnych odpowiedzi & wl NAA/Cr+Ch	17	-0,0025	0,9925

Chorzy z wyższymi wartościami stosunku NAA/Ch w obrębie prawego wzgórza udzielali mniej błędnych odpowiedzi niż pacjenci z niższymi wartościami tego stosunku. Zależność tą przedstawia wykres nr 44.



Wykres nr 44. Zależność pomiędzy wynikami testu Fepsy Liczba błędnych odpowiedzi a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS: wp NAA/Ch

Zależności pomiędzy wynikami testu Fepsy Liczba poprawnych odpowiedzi a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS przedstawia tabela nr 32.

Istotnie statystycznie zależności pomiędzy wynikami tego testu a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS występują w obrębie prawego wzgórza jednakże jest to korelacja ujemna.

Tabela nr 32. Zależność pomiędzy wynikami uzyskanymi w teście FePsy - liczba poprawnych odpowiedzi a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS.

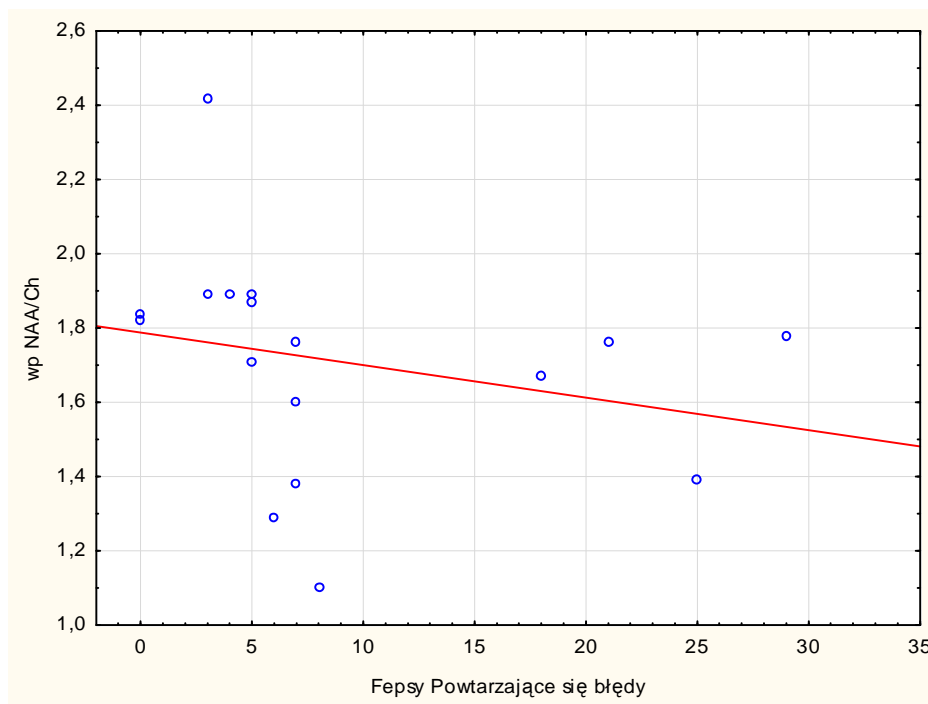
	N	R Spearman	P
FePsy Liczba poprawnych odpowiedzi & cp NAA/Cr	12	0,1856	0,5635
FePsy Liczba poprawnych odpowiedzi & cp NAA/Ch	12	0,0686	0,8320
FePsy Liczba poprawnych odpowiedzi & cp NAA/Cr+Ch	12	0,2147	0,5026
FePsy Liczba poprawnych odpowiedzi & cl NAA/Cr	6	0,0579	0,9131
FePsy Liczba poprawnych odpowiedzi & cl NAA/Ch	6	0,2029	0,6997
FePsy Liczba poprawnych odpowiedzi & cl NAA/Cr+Ch	6	-0,1159	0,8268
FePsy Liczba poprawnych odpowiedzi & wp NAA/Cr	17	-0,1629	0,5319
FePsy Liczba poprawnych odpowiedzi & wp NAA/Ch	17	-0,5249	0,0304
FePsy Liczba poprawnych odpowiedzi & wp NAA/Cr+Ch	17	-0,4963	0,0427
FePsy Liczba poprawnych odpowiedzi & wl NAA/Cr	17	-0,2612	0,3112
FePsy Liczba poprawnych odpowiedzi & wl NAA/Ch	17	-0,0872	0,7392
FePsy Liczba poprawnych odpowiedzi & wl NAA/Cr+Ch	17	-0,1142	0,6624

Zależności pomiędzy wynikami testu FePsy – Powtarzające się błędy a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS przedstawia tabela nr 33.

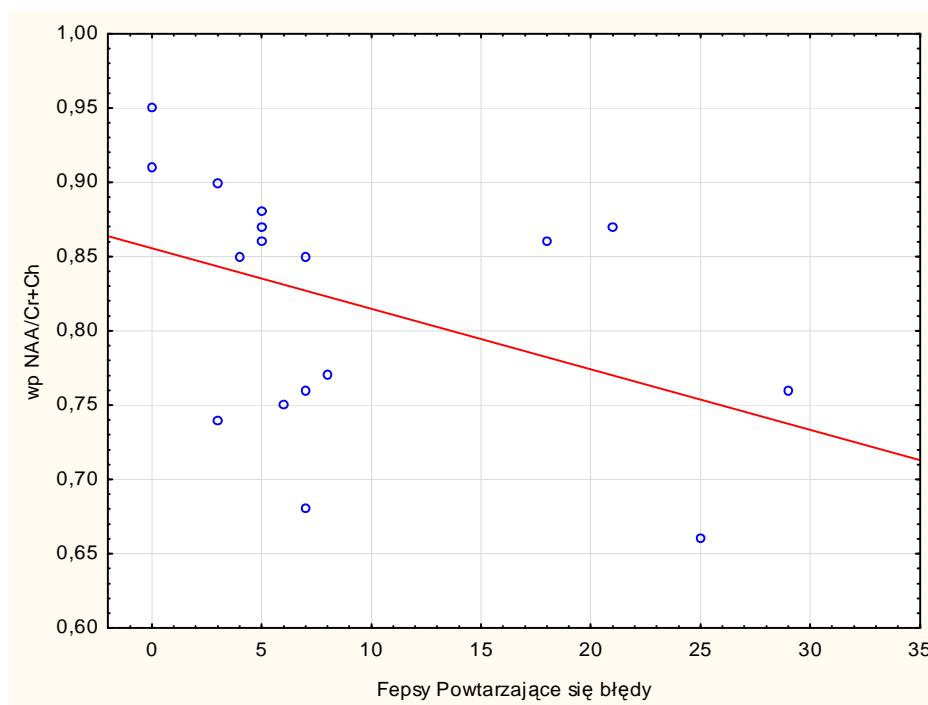
Tabela nr 33. Zależność pomiędzy wynikami uzyskanymi w teście FePsy - powtarzające się błędy a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS.

	N Ważnych	R Spearman	P
FePsy Powtarzające się błędy & cp NAA/Cr	12	0,2262	0,4796
FePsy Powtarzające się błędy & cp NAA/Ch	12	0,2238	0,4844
FePsy Powtarzające się błędy & cp NAA/Cr+Ch	12	0,3019	0,3401
FePsy Powtarzające się błędy & cl NAA/Cr	6	0,4058	0,4247
FePsy Powtarzające się błędy & cl NAA/Ch	6	0,2319	0,6583
FePsy Powtarzające się błędy & cl NAA/Cr+Ch	6	0,1159	0,8268
FePsy Powtarzające się błędy & wp NAA/Cr	17	-0,2574	0,3185
FePsy Powtarzające się błędy & wp NAA/Ch	17	-0,6246	0,0073
FePsy Powtarzające się błędy & wp NAA/Cr+Ch	17	-0,5340	0,0272
FePsy Powtarzające się błędy & wl NAA/Cr	17	-0,0975	0,7097
FePsy Powtarzające się błędy & wl NAA/Ch	17	-0,1418	0,5872
FePsy Powtarzające się błędy & wl NAA/Cr+Ch	17	0,0148	0,9550

Istotna statystycznie zależność występuje pomiędzy wynikami tego testu a stosunkami stężeń NAA/Ch oraz NAA/Cr+Ch w obrębie prawego wzgórza co ilustruje wykres nr 45 i nr 46. Chorzy z wyższymi wartościami NAA/Ch i NAA/Cr+Ch w obrębie prawego wzgórza powtarzają mniej błędów niż pacjenci z niższymi wartościami tych stosunków.



Wykres nr 45. Zależność pomiędzy wynikami testu Fepsy- Powtarzające się błędy a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS: wp NAA/Ch



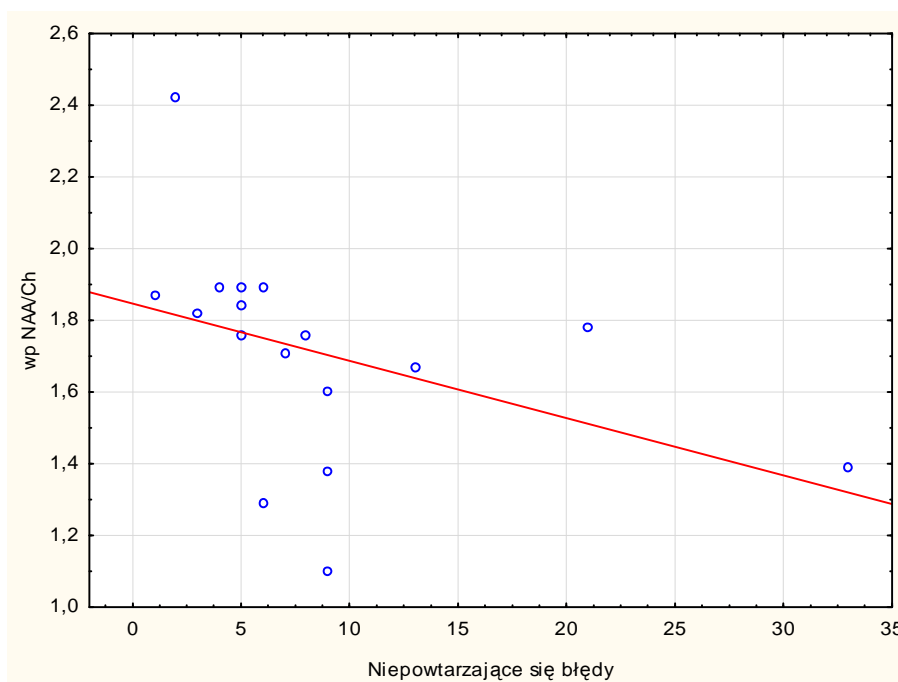
Wykres nr 46. Zależność pomiędzy wynikami testu Fepsy- Powtarzające się błędy a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS: wp NAA/Cr+Ch

Tabela nr 34 przedstawia zależności pomiędzy wynikami uzyskanymi w teście FePsy - Niepowtarzające się błędy a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS. Chorzy z wyższymi wartościami NAA/Ch w obrębie prawego wzgórza

popołniają mniej niepowtarzających się błędów niż pacjenci z niższymi wartościami tego stosunku - wykres nr 47.

Tabela nr 34. Zależność pomiędzy wynikami uzyskanymi w teście FePsy - Niepowtarzające się błędy a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS.

	N	R Spearman	P
Niepowtarzające się błędy & cp NAA/Cr	12	0,0947	0,7696
Niepowtarzające się błędy & cp NAA/Ch	12	0,1552	0,6301
Niepowtarzające się błędy & cp NAA/Cr+Ch	12	0,2963	0,3497
Niepowtarzające się błędy & cl NAA/Cr	6	-0,0869	0,8699
Niepowtarzające się błędy & cl NAA/Ch	6	-0,05798	0,9131
Niepowtarzające się błędy & cl NAA/Cr+Ch	6	0,1449	0,7841
Niepowtarzające się błędy & wp NAA/Cr	17	-0,1425	0,5853
Niepowtarzające się błędy & wp NAA/Ch	17	-0,6947	0,0019
Niepowtarzające się błędy & wp NAA/Cr+Ch	17	-0,4712	0,0561
Niepowtarzające się błędy & wl NAA/Cr	17	-0,2196	0,3970
Niepowtarzające się błędy & wl NAA/Ch	17	-0,0925	0,7241
Niepowtarzające się błędy & wl NAA/Cr+Ch	17	-0,0407	0,8768



Wykres 47. Zależność pomiędzy wynikami testu Fepsy- Niepowtarzające się błędy a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS: cl NAA/Ch

Nie wykazano istotnej statystycznie zależności pomiędzy obecnością zaburzeń koncentracji uwagi a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS. Wyniki tych obliczeń przedstawiono w tabeli nr 35.

Tabela nr 35. Zależność pomiędzy obecnością zaburzeń koncentracji a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS.

	Wynik spektroskopii	Brak zaburzeń koncentracji n-liczba pomiarów średnia±SD Mediana Zakres	Obecność zaburzeń koncentracji n – liczba pomiarów średnia±SD Mediana Zakres	Istotność Statystyczna P
1	cp NAA/Cr	N=9 1,47±0,221 1,41 1,19-1,81	N=6 1,43±0,289 1,34 1,06-1,87	Test T-Studenta 0,7307
2	cp NAA/Ch	N=9 1,35±0,167 1,39 1,03-1,59	N=6 1,54±0,324 1,42 1,19-2,11	Test T- Studenta 0,1576
3	cp NAA/Cr+Ch	N=9 0,70±0,073 0,70 0,59-0,79	N=6 0,74±0,126 0,72 0,56-0,93	Test T-Studenta 0,5063
4	cl NAA/Cr	N=8 1,38±0,294 1,40 0,98-1,73	N=3 1,50±0,191 1,60 1,28-1,62	Test T- Studenta 0,5266
5	cl NAA/Ch	N=8 1,26±0,301 1,35 0,76-1,62	N=3 1,56±0,355 1,56 1,20-1,91	Test T-Studenta 0,1983
6	cl NAA/Cr+Ch	N=8 0,69±0,091 0,73 0,55-0,79	N=3 0,76±0,131 0,78 0,62-0,88	Test T-Studenta 0,3351
7	wp NAA/Cr	N=20 1,78±0,339 1,76 1,07-2,57	N=8 1,76±0,403 1,76 1,25-2,57	Test T-Studenta 0,9353
8	wp NAA/Ch	N=20 1,69±0,337 1,76 1,03-2,42	N=8 1,72±0,209 1,74 1,39-2,08	Test T-Studenta 0,9353
9	wp NAA/Cr+Ch	N=20 0,88±0,154 0,86 0,68-1,42	N=8 0,86±0,106 0,87 0,66-1,01	Test U Manna-Whitneya 1,0
10	wl NAA/Cr	N=16 1,62±0,277 1,69 1,10-2,23	N=9 1,57±0,224 1,56 1,27-1,95	Test T-Studenta 0,6477
11	wl NAA/Ch	N=16 1,61±0,255 1,61 0,96-2,04	N=9 1,64±0,271 1,51 1,33-2,13	Test T-Studenta 0,7735
12	wl NAA/Cr+Ch	N=16 0,81±0,086 0,82 0,65-0,96	N=9 0,88±0,293 0,77 0,68-1,62	Test U Manna-Whitneya 0,7987

6. DYSKUSJA

Młodzieńcze padaczki uogólnione należą do zespołów padaczkowych, których przyczyna nie jest do końca poznana. Za ich najbardziej prawdopodobną patogenezę uważa się podłoże genetyczne. Do tej pory nie wykryto mutacji jednoznacznie odpowiadających za występowanie tych schorzeń. JAE i JME zaliczane były to tzw. idiopatycznych padaczek uogólnionych [1,86]. Obecnie, pomimo, że genetyka ciągle nie jest w pełni poznana, uważa się, że schorzenia te są prawdopodobnie genetycznie uwarunkowane. Współczesna medycyna daje wiele możliwości diagnostycznych, dzięki którym można coraz dokładniej badać chorych i poznawać patofizjologię tych zespołów padaczkowych. Każda próba znalezienia ich patogenezы i patofizjologii przybliży poznanie etiologii tych schorzeń. Może to w przyszłości skutkować stosowaniem nowoczesnych terapii i poprawą jakości życia pacjentów. Jest to szczególnie ważne w przypadku schorzeń przewlekłych, takich jak padaczki uogólnione, które rozpoczynają się w wieku młodzieńczym i muszą być leczone przez całe życie. Leczenie nie powinno sprowadzać się wówczas tylko do długotrwałej farmakoterapii ale także wspomaganie pacjentów we wszystkich sferach życia. W przypadku młodzieży szczególne znaczenie ma edukacja, dobór zawodu i życie społeczne stąd oprócz metod diagnostycznych takich jak EEG czy MRI konieczna jest ocena profilu neuropsychologicznego pacjentów i wspomaganie młodzieży w stwierdzanych deficytach.

Klasyfikacja padaczek uogólnionych wieku młodzieńczego jest szeroko dyskutowana. Wśród epileptologów są tacy którzy uważają, że JME, JAE i padaczka z napadami toniczno-klonicznymi okresu budzenia to zupełnie odmienne zespoły padaczkowe i tacy, którzy twierdzą, że stanowią one biologiczne kontinuum. Pacjenci cierpiący na te schorzenia wykazują wiele podobieństw. W wykonanych u tych chorych badaniach elektroencefalograficznych rejestrowane są uogólnione zmiany napadowe a w podstawowym neuroobrazowaniu mózgowia nie stwierdza się zmian strukturalnych. Cechuje ich ponadto przeciętny iloraz inteligencji, łagodne deficyty

poznawcze związane z dysfunkcjami płatów czołowych, czasem podobne zaburzenia osobowości. Typowa jest też dobra odpowiedź na terapię VPA u przeważającego odsetka pacjentów i często pełna kontrola napadów [62,87].

Badana przeze mnie grupa obejmowała 30 dzieci z padaczką uogólnioną wieku młodzieńczego w tym 17 (57%) dziewcząt i 13 (43%) chłopców w wieku $15,23 \pm 2,04$ lat. Średni wiek wystąpienia pierwszych napadów padaczkowych w grupie badanej wynosił 12,88 lat $\pm 1,76$ lat a czas trwania padaczki w momencie wykonywania badania MRS i badania psychologicznego wynosił $21,03 \pm 19,06$ miesięcy. Uważam, że jest to grupa reprezentatywna, ponieważ podobny wiek wystąpienia pierwszych napadów padaczkowych i niewielka przewaga dziewcząt chorujących na padaczki uogólnione wieku młodzieńczego są opisywane w literaturze przedmiotu [7, 88].

Chorzy doświadczali trzech typów napadów padaczkowych: nieświadomości, mioklonicznych i toniczno-klonicznych. Najczęściej występowały napady miokloniczne (50%), następnie nieświadomości (33%) oraz toniczno-kloniczne (17%). Większość pacjentów doświadczala dwóch typów napadów padaczkowych (67%), znacznie mniej (20%) jednego a 13% trzech typów napadów padaczkowych. Są to dane podobne do opisywanych w piśmiennictwie [29,62].

Znaczna grupa pacjentów była skutecznie leczona VPA (56,7%) ale istotna część grupy badanej wymagała włączenia innego preparatu. Odsetek chorych wymagających innego leczenia niż monoterapia VPA jest w mojej grupie znacznie wyższy niż podawany w piśmiennictwie, który dla JME wynosi około 20% a dla JAE z towarzyszącymi napadami toniczno-klonicznymi 24% [10,29,40,45]. Można to tłumaczyć tym, że w opiece Kliniki Neurologii Wieku Rozwojowego w Poznaniu i Poradni Przyklinicznej są przede wszystkim dzieci z trudnościami diagnostycznymi i terapeutycznymi.

W badanej grupie nie stwierdzono istotnych nieprawidłowości zarówno w ogólnym stanie zdrowia jak i w badaniu neurologicznym. Podobne obserwacje przedstawił w pracy Asadi –Pooya i wsp. obejmującej 442 - osobową grupę dzieci i młodzieży z rozpoznaną padaczką uogólnioną [89].

Badanie EEG jest podstawowym narzędziem diagnostycznym w rozpoznawaniu i monitorowaniu leczenia padaczki. Typowa czynność napadowa decyduje o postawieniu prawidłowego rozpoznania zespołu padaczkowego. Jest to szczególnie ważne w przypadku napadów nieświadomości, które mogą być objawem CAE, JAE oraz JME zwłaszcza na początku choroby. Wszyscy pacjenci zakwalifikowani do moich badań mieli uogólnione zmiany napadowe w zapisie EEG. Badanie to jest bardzo przydatne w diagnostyce padaczki, ponieważ u wszystkich chorych jego wynik zdecydował o rozpoznaniu właściwego zespołu padaczkowego. Dokładna analiza elektroencefalograficzna wykazała, że w badanej przez mnie grupie najczęstsze grafoelementy napadowe to: uogólnione wyładowania iglica-fala wolna (96,5%), wieloiglice (80%) oraz fala ostra z falą wolną (86,7%). Podobne grafoelementy występowały w cytowanej wcześniej pracy Asadi-Pooya i wsp., dotyczącej 442-osobowej grupy pacjentów, u których w wieku 12 ± 7 lat rozpoznano padaczkę uogólnioną. Najczęściej zdiagnozowanym zespołem padaczkowym była JME (201 osób co stanowi 45,5% grupy badanej), następnie padaczka tylko z napadami toniczno-klonicznymi (94 osoby to jest 21,3%) a na trzecim miejscu JAE (67 osób to jest 15,1%). Ponadto zdiagnozowano CAE, padaczkę uogólnioną z napadami fantomowymi, zespół Jeavonsa i pojedyncze przypadki rzadszych zespołów. Autorzy pracy twierdzą, że zespoły te odróżnia jedynie wiek zachorowania i rodzaj napadów padaczkowych a wyniki badań MRI, obraz elektroencefalograficzny oraz czynniki ryzyka są bardzo podobne i nie powinny decydować o rozpoznaniu różnicowym tych zespołów padaczkowych [89]. W cytowanej pracy odsetek osób fotowrażliwych w całej grupie badanej stanowi zaledwie 6%, dla JME wynosi 8%, natomiast w moich obserwacjach dotyczy 33% pacjentów. Może być to wynikiem

tego, że moja grupa badana jest mniej liczna ale bardziej jednorodna, obejmuje tylko pacjentów z JAE i JME. Ponadto aż u 80% chorych w moim badaniu w zapisie EEG występują wieloiglice co przemawia za rozpoznaniem JME. Podobny odsetek osób fotowrażliwych w JME występuje także w innych publikacjach [7, 10, 55]. W badanej przeze mnie grupie 53% pacjentów jest wrażliwych na hiperwentylację a 20% zarówno na hiperwentylację i fotostymulację. Nie znalazłam podobnych analiz w dostępnym piśmiennictwie.

Badanie EEG jest niezbędne zarówno do postawienia prawidłowej diagnozy zespołu padaczkowego jak i w monitorowaniu terapii. Nie znalazłam w literaturze danych na temat przydatności kontrolnego badania EEG po włączeniu leczenia. Zarówno JME jak i JAE należą do zespołów, które bardzo dobrze regulują na farmakoterapię i pełną kontrolę napadów uzyskuje się najczęściej już po włączeniu pierwszego leku przeciwpadaczkowego. Dla JME odsetek ten wynosi 80% a dla JAE 82% [10]. W badanej przeze mnie grupie 56,7% pacjentów wymagało zmiany leczenia w postaci włączenia dodatkowego leku przeciwpadaczkowego. W mojej pracy kontrolnie wykonane badanie EEG aż u 66,7% pacjentów nie było prawidłowe i zdecydowało o konieczności modyfikacji dotychczasowej terapii – zmianie dawki leku lub włączeniu nowego preparatu. Uważam więc za konieczne wykonywanie kontrolnych badań EEG nawet u tych pacjentów, u których nie obserwuje się napadów padaczkowych po włączeniu leczenia przeciwpadaczkowego.

Niezwykle przydatne w monitorowaniu terapii jest również oznaczenie stężenia VPA w surowicy. W analizowanej przeze mnie grupie u 17 pacjentów (56,7%) badanie to zdecydowało o konieczności włączenia innego preparatu a u 5 pacjentów (16,7%) o modyfikacji dawki tego leku ze względu na jego subterapeutyczny poziom.

Współczesna neurologia nie może istnieć bez neuroobrazowania. Przy użyciu MRI możemy nie tylko rozpoznawać patologię ośrodkowego układu nerwowego ale także ją wykluczać. Wszyscy badani przeze mnie pacjenci mieli wykonane

strukturalne badanie neuroobrazowe w sekwencjach T1, T2 i PD-zależnych. U wszystkich wykluczyło ono patologię w obrębie tkanki nerwowej mózgu. Podobne wyniki strukturalnych badań neuroobrazowych występują w licznych pracach na temat JME i JAE [62,90].

Spektroskopia rezonansu magnetycznego jest metodą, która pozwala przyżyciowo ocenić metabolizm mózgowia. Badania wykonywane przy użyciu MRS pozwoliły wykazać obecność subtelnych zmian, które powstają w ośrodkowym układzie nerwowym w przebiegu padaczek uogólnionych a nie są widoczne w badaniach strukturalnych. Dotyczą one struktur zaangażowanych w sieć wzgórzowo-korową, której dysfunkcja leży u podłoża patogenezy padaczek uogólnionych [25,64]. W badanej przez mnie grupie wszyscy pacjenci mieli wykonane badanie MRS. Ocenie poddano cztery obszary mózgowia: korę okolicy czołowej po stronie prawej i lewej oraz oba wzgórza. Nie u wszystkich pacjentów udało się ocenić wszystkie cztery struktury. Długi czas badania utrudniał dzieciom trwanie w bezruchu i pojawiały się liczne artefakty, które uniemożliwiły precyzyjną analizę uzyskanego widma.

W badaniu przeprowadzonym u 15 dzieci vs 12 osobowa grupa kontrolna w obrębie prawej okolicy czołowej stwierdzono niższy stosunek NAA/Cr oraz NAA/Cr+Ch (wyniki na granicy istotności). Lewą okolicę czołową zbadano u 11 chorych dzieci vs 4 osobowa grupa kontrolna i stwierdzono, że NAA/Ch oraz NAA/Cr+Ch jest istotnie niższy u dzieci z padaczką a pomiar NAA/Cr mieści się na granicy istotności. W przeprowadzonych badaniach nie stwierdziłam zmniejszonego stosunku NAA/Cr, NAA/Ch oraz NAA/Cr+Ch we wzgórzu prawym (28 osobowa grupa badana oraz 15 osobowa grupa kontrolna) i we wzgórzu lewym (25 osobowa grupa badana vs 10 osobowa grupa kontrolna). Wyniki te częściowo pokrywają się z doniesieniami, które zostały opublikowane wcześniej [91 – 97].

Sieć struktur zaangażowanych w patogenezę JME została zbadana przez Lin i wsp. Badaniem objęto grupę 60 pacjentów z JME i za pomocą MRS oceniono:

pierwszorzędowa korę ruchową, korę przedczołową, wzgórze, prążkowie, tylną część zakrętu obręczy, korę czołową, ciemieniową i korę wyspy. W strukturach tych oceniono poziom NAA, Glx i Cr. Stosunek NAA/Cr był obniżony w korze przedruchowej, pierwszorzędowej korze ruchowej oraz w obrębie wzgórza. Obniżenie stosunku Glx/Cr stwierdzono w korze przedruchowej, pierwszorzędowej korze ruchowej i tylnej części zakrętu obręczy a wzrost GLx/Cr w obrębie wyspy i prążkowie. Analiza ta była jednakże przeprowadzone u pacjentów znacznie starszych ($26,6 \pm 8,85$) i dłużej chorujących ($14,2 \pm 9,83$ lat) co może tłumaczyć odmiennosc moich wyników [91].

Kabay i wsp. przebadali za pomocą MRS grupę 14 pacjentów z JAE w wieku $14,9 \pm 2,05$ we wczesnych stadiach choroby i porównali ją z 10 osobową grupą kontrolną. Wykazali, że poziom NAA i stosunek NAA/Cr we wzgórzach jest w grupie chorych pacjentów znacznie niższy niż w grupie kontrolnej. Nie wykazano takich różnic w obrębie kory czołowej i w hipokampach. Średni czas trwania choroby w tej grupie wynosił $2,3 \pm 0,9$ lat [92]. Wyniki przede mnie uzyskane nie potwierdzają redukcji NAA/Cr we wzgórzach pomimo podobnego, krótkiego czasu trwania choroby ($21 \pm 19,06$ miesięcy). W mojej grupie jednakże przeważają pacjenci z rozpoznaniem JME.

Redukcję poziomu NAA/Cr w obrębie wzgórz u pacjentów z typowymi napadami nieświadomości wykazano także w pracy Fojtikovej i wsp. przeprowadzonej u 9 pacjentów w wieku $32,3 \pm 6,63$ lat vs 9 osobowa grupa kontrolna. Nie wykazano natomiast korelacji pomiędzy poziomem wzgórzowego NAA/Cr a czasem trwania choroby i częstością napadów [93]. Moje badania także nie wykazały takiej zależności w obrębie wzgórz ale w obrębie prawej okolicy czołowej stosunek NAA/Ch ulega zmniejszeniu wraz z czasem trwania choroby.

Podobne wyniki uzyskano w analizie wzgórz u pacjentów z JME. Badanie przeprowadzone przez Haki i wsp. na 15 osobowej grupie chorych w wieku 20,3 lat vs 16 osobowa grupa kontrolna w wieku 24,5 lat wykazało istotne statystycznie

zmniejszenie poziomu NAA oraz stosunku NAA/Cr w obrębie wzgórza [94]. Moje badania nie potwierdziły tych doniesień.

Ocenę struktur mózgowia u pacjentów z JME za pomocą MRS przeprowadzili także Savic i wsp., którzy przebadali grupę 15 pacjentów z JME versus 10 zdrowych dzieci. Badanie MRS wykonano w obrębie prawego wzgórza, prawej półkuli mózdzku, kory potylicznej i kory czołowej. Badacze zaobserwowali redukcję poziomu NAA w obrębie kory czołowej co sugeruje neuronalne uszkodzenie tej okolicy u pacjentów z JME, nie wykazali natomiast istotnych statystycznie zmian w poziomie NAA w pozostałych strukturach, w tym we wzgórzach [95]. Pokrywa się to z wynikami moich badań.

Patologię wzgórz w JME stwierdziła także Mory. W badaniu obejmującym grupę 10 pacjentów z JME i 10 pacjentów zdrowych stwierdziła, że stosunek NAA/Cr we wzgórzach był w grupie pacjentów z JME istotnie niższy niż w grupie kontrolnej w obrębie przynajmniej jednego wzgórza [96]. Nie pokrywa się to z wynikami mojej pracy.

Obniżenie stosunku NAA/Cr w obrębie wzgórz w grupie 20 pacjentów cierpiących na padaczkę uogólnioną (w tym 12 osób z JME i 8 osób z padaczką z napadami toniczno-klonicznymi okresu budzenia) dowiedli badacze kanadyjscy. Oprócz wzgórz badali także korę wyspy, istotę białą płata skroniowego oraz ciało modzelowate i nie znaleźli istotnych zmian metabolicznych w tych strukturach w stosunku do grupy kontrolnej. Obniżenia stosunku NAA/Cr w obrębie wzgórz nie potwierdziły moje badania. W cytowanej pracy autorzy nie wykazali korelacji pomiędzy wartością stosunku NAA/Cr i liczbą kompleksów iglica-fala wolna. Znaleźli natomiast zależność pomiędzy NAA/Cr a czasem trwania padaczki [97].

Wykonanie badania MRS jest obecnie nieprzydatne zarówno w rozpoznawaniu jak i monitorowaniu JME oraz JAE. Znajduje jednak zastosowanie w projektach badawczych nad zgłębieniem patofizjologii tych zespołów padaczkowych.

Zaburzenia przemian metabolicznych toczących się w obrębie płatów czołowych i wzgórz mogą mieć wpływ na funkcje poznawcze i wykonawcze oraz przekładać się na wyniki uzyskiwane przez chorych w testach psychologicznych. Obecność dysfunkcji w obrębie płatów czołowych i zaburzeń funkcji poznawczych u pacjentów z JME została potwierdzona w nielicznych publikacjach [98-100] ale nie znaleziono uzasadnienia tych zaburzeń. Być może zmiany metaboliczne opisane w tej pracy mogą tłumaczyć zaburzenia funkcji poznawczych u chorych na JME. W dostępnym piśmiennictwie nie znalazłam takich doniesień na temat JAE. Natomiast wyniki badań psychologicznych, które uzyskałam są zbliżone do wyników dotyczących JME publikowanych w literaturze. Piazzini i wsp. [101] zbadali 50 pacjentów z JME. Iloraz inteligencji w badanej przez nich grupie wynosił $99,1 \pm 2,3$ i był zbliżony do grupy kontrolnej. Wykazali oni także obecność czołowych dysfunkcji przy użyciu testu sortowania kart. W badanej przeze mnie grupie iloraz inteligencji wynosił 100,5 (103 dla skali werbalnej i 99 dla skali niewerbalnej). Wyniki uzyskane zarówno przez Piazzini jak i przeze mnie pokazują, że badani przez nas pacjenci mają przeciętny poziom inteligencji a niewielka różnica może być wynikiem tego, że w mojej grupie byli pacjenci młodszy i krócej chorujący. Ponadto moja grupa obejmowała także pacjentów z JAE.

Wyniki badań psychologicznych w obrębie mojej grupy wykazały obecność zaburzeń koncentracji u 41% oraz zaburzeń emocjonalnych u 14% badanych. 55% moich pacjentów wymagało dalszej opieki Poradni Pedagogiczno – Pedagogicznej. Nie znalazłam podobnych danych w dostępnym piśmiennictwie.

Analizując wiek wystąpienia pierwszych napadów padaczkowych w JAE oraz JME i stosunki stężeń metabolitów badanych metodą MRS nie stwierdziłam żadnych istotnych statystycznie zależności pomiędzy nimi. W dostępnych publikacjach nie znalazłam takich analiz.

Istotna statystycznie zależność pomiędzy płcią a stosunkami stężeń badanych metabolitów występuje w prawej okolicy czołowej (NAA/Cr), lewej okolicy czołowej

(NAA/Cr+Ch) oraz wzgórzu prawym (NAA/Ch) i stosunki te są wyższe w grupie dziewcząt niż chłopców. Różnice w stężeniach metabolitów w zależności od płci pozostają kwestią niejasną. Niektóre badania potwierdzają ich obecność [102,103] a inne im przeczą [104]. Kwestie te wymagają dalszych badań.

W moich badaniach istotna statystycznie różnica występuje pomiędzy czasem trwania padaczki a stosunkiem stężeń NAA/Ch w czole prawym. Podobną zależność pomiędzy wynikami badań MRS w obrębie wzgórz i kory płatów czołowych a czasem trwania padaczki wykazała w swoich pracach Lin i wsp. [91] a nie wykazała jej natomiast Fojtikova i wsp. [93]. Bernasconi i wsp. opisali negatywną korelację pomiędzy czasem trwania padaczki a wartościami NAA/Cr w obrębie wzgórza [97]. Zagadnienie to pozostaje więc dyskusyjne i wymaga dalszych badań.

W grupie pacjentów, u których występowały napady nieświadomości stwierdza się istotnie statystycznie niższe stosunki NAA/Cr+Ch we wzgórzu prawym, NAA/Ch we wzgórzu lewym oraz na granicy istotności statystycznej NAA/Cr+Ch we wzgórzu lewym i NAA/Cr we wzgórzu prawym w stosunku do pacjentów z napadami mioklonicznymi i toniczno-klonicznymi. Pacjenci, u których występowały trzy rodzaje napadów padaczkowych wykazują statystycznie niższy poziom NAA/Ch niż pacjenci z jednym lub dwoma rodzajami napadów padaczkowych. Nie znalazłam podobnych analiz w dostępnej literaturze. W pracy Fojtikovej i wsp. [93] wykazano statystycznie niższe stosunki NAA/Cr w obrębie wzgórz u chorych z typowymi napadami nieświadomości w stosunku do osób zdrowych w grupie kontrolnej.

Podobnych istotnych statycznie zależności nie wykazałam dla chorych z napadami mioklonicznymi, toniczno-klonicznymi oraz mioklonicznymi i toniczno-klonicznymi. Istotnie niższe wartości stosunków NAA/Ch występują natomiast we wzgórzu lewym u pacjentów z trzema rodzajami napadów padaczkowych w stosunku do pacjentów z jednym lub dwoma rodzajami napadów padaczkowych. Nie znalazłam podobnych analiz w dostępnym piśmiennictwie.

Na granicy istotności statystycznej mieszczą się wyniki zależności pomiędzy stosunkami stężeń NAA/Ch a koniecznością terapii więcej niż jednym LPP w obrębie lewego wzgórza. Dotychczas nie opublikowano podobnych analiz. Zagadnienia te wymagają dalszych badań.

Próbowałam także ustalić czy istnieją zależności pomiędzy parametrami badania EEG a wartościami stosunków stężeń metabolitów badanych metodą MRS. Nie wykazałam istotnych statystycznie zależności pomiędzy stosunkami stężeń metabolitów a obecnością wieloiglic w zapisie EEG i fotowrażliwością. Aydin-Ozemir i wsp. przeprowadzili badania MRS różnych obszarów mózgu u pacjentów cierpiących na padaczkę uogólnioną z fotowrażliwością (n=14) versus grupa pacjentów z padaczką uogólnioną bez fotowrażliwości (n=14) oraz grupa kontrolna (n=14). W badaniu tym stwierdzili istotne statystycznie różnice metaboliczne w obrębie prawego płata czołowego (zmniejszenie NAA, wzrost stosunku Cho/Cr), lewego wzgórza (zmniejszenie stosunku NAA/Cr) i w lewym płacie potylicznym (wzrost stosunku NAA/Cr) pomiędzy grupą pacjentów z padaczką z fotowrażliwością i grupą kontrolną. Podobne różnice występowały także między grupą kontrolną a grupą pacjentów z padaczką bez fotowrażliwości lecz bez istotności statystycznej [105]. Moje badania nie wykazały istotnych statystycznie różnic metabolicznych pomiędzy grupą pacjentów z padaczką uogólnioną z fotowrażliwością a grupą z padaczką bez fotowrażliwości.

W badanej przeze mnie grupie 53% pacjentów jest wrażliwych na hiperwentylację. Pacjenci z tą wrażliwością wykazują istotnie niższy stosunek NAA/Cr w obrębie lewego wzgórza. Nie znalazłam badań potwierdzających te fakty w dostępnych publikacjach.

Szczególnie istotne wydają się być obserwacje chorych z rozpoznanymi padaczkami uogólnionymi wieku młodzieńczego pod kątem występowania zaburzeń funkcji poznawczych i szukania mechanizmów ich powstawania. Nie znalazłam żadnych badań, w których porównywano wyniki uzyskiwane w testach oceniających

funkcje poznawcze u pacjentów z JME lub JAE z wynikami MRS mózgowia. Ze względu na obecność tych dysfunkcji w badanej grupie i ich wpływ na codzienne funkcjonowanie młodzieży zgadnienie to uważam za bardzo istotne. Ustaleniem zależności pomiędzy wartościami stosunków stężeń metabolitów badanych metodą MRS a wynikami uzyskiwanymi w testach psychologicznych podjęłam się w mojej pracy.

W badanej przeze mnie grupie globalny iloraz inteligencji badany w teście WAIS-R oraz wyniki uzyskane w skali werbalnej i niewerbalnej korelują ze stosunkiem stężeń NAA/Ch w obrębie wzgórza prawego. Wyniki uzyskane za pomocą testów matrycy Ravena wykazują korelację ze stosunkami stężeń NAA/Cr, NAA/Ch, NAA/Cr+Ch w okolicy czołowej lewej oraz NAA/Cr+Ch we wzgórzu prawym a także mieszczą się na granicy istotności statystycznej NAA/Cr i NAA/Ch we wzgórzu prawym, co znaczy, że zaburzenia metabolizmu w obrębie wzgórz i okolic czołowych mogą mieć związek z funkcjonowaniem intelektualnym chorych na JME i JAE.

Wyniki uzyskane w testach fluencji kategoryjnej korelują ze stosunkami stężeń NAA/Ch i NAA/Cr+Ch we wzgórzu prawym. Wzrostowi ich wartości towarzyszą statystycznie większe wartości stosunku NAA/Ch oraz NAA/Cr+Ch w obrębie prawego wzgórza co dowodzi, że metabolizm tej okolicy mózgowia ma związek z funkcjami językowymi.

Wyniki uzyskane w testach 15 słów Reya wykazują proporcjonalne zależności ze stosunkami stężeń metabolitów w czole lewym (druga próba - NAA/Cr, trzecia próba - NAA/Cr, czwarta próba NAA/Cr, piąta próba NAA/Cr, szósta próba – NAA/Cr oraz próba z dystraktorem –NAA/Cr+Ch) oraz we wzgórzu prawym (pierwsza próba- NAA/Cr+Ch, trzecia próba- NAA/Cr+Ch). Lepsze wyniki w tych testach uzyskują pacjenci z wyższymi wartościami stosunków metabolitów badanych metodą MRS, a więc pacjenci z większym stężeniem NAA w tkance nerwowej mózgu. Świadczy to o wpływie zaburzeń metabolicznych okolic czołowych i wzgórz na procesy pamięciowe i koncentrację.

Podobną korelację stwierdza się pomiędzy wynikami uzyskanymi w testach komputerowych FePsy a stosunkami stężeń metabolitów w okolicy czołowej lewej (test porównania rytmu - NAA/Ch) oraz we wzgórzu prawym (liczba błędnych odpowiedzi-NAA/Ch, powtarzające się błędy-NAA/Ch, niepowtarzające się błędy-NAA/Cr).

Uzyskane przeze mnie wyniki potwierdzają obecność zaburzeń funkcji poznawczych i ich związku z zaburzeniami metabolizmu w obrębie wzgórz i kory czołowej w grupie pacjentów chorujących na padaczki uogólnione w wieku młodzieńczym oraz potwierdzają konieczność dogłębnej diagnostyki tych schorzeń.

7. WNIOSKI

1. Badanie EEG okazało się podstawowym narzędziem diagnostycznym w rozpoznawaniu i monitorowaniu leczenia u pacjentów z padaczką uogólnioną wieku młodzieńczego. Szczególne znaczenie dla postawienia prawidłowej diagnozy ma poszerzenie badania o prowokację świetlną dla uwidocznienia napadów mioklonicznych i hiperwentylację w przypadku podejrzenia napadów nieświadomości.
2. Strukturalne badania neuroobrazowe nie były przydatne w diagnozowaniu oraz monitorowaniu terapii JME i JAE. Potrzeba ich wykonywania jest dyskusyjna, ponieważ pozwalają one wykluczyć inne stany chorobowe w obrębie mózgowia. Wykonanie badania MRS jest obecnie nieprzydatne zarówno w rozpoznaniu jak i monitorowaniu JME oraz JAE. Znajduje zastosowanie w projektach badawczych nad zgłębieniem patofizjologii tych zespołów padaczkowych.
3. Dzieci z rozpoznaniem padaczki powinny być poddane ocenie psychologicznej, ponieważ badanie to umożliwia wykazanie obecności różnego rodzaju deficytów w obrębie funkcji poznawczych, wykonawczych, zaburzeń emocjonalnych czy problemów z koncentracją.
4. Oznaczenie stężenia VPA jest niezwykle przydatne w monitorowaniu terapii tym lekiem, ponieważ jego wynik pomaga w podjęciu właściwych decyzji terapeutycznych.
5. Badanie MRS uwidocznilo różnice w stosunkach stężeń niektórych analizowanych metabolitów pomiędzy grupą badaną a grupą kontrolną w obrębie okolic czołowych i wzgórz.
6. Wykonane analizy stężeń metabolitów ocenianych metodą MRS i porównanie ich z parametrami obliczonymi w testach psychologicznych pozwoliły na wykazanie wielu zależności pomiędzy wynikami uzyskiwanymi w tych testach a wartościami stosunków stężeń niektórych metabolitów we wzgórzach i strukturach płatów czołowych.

8. STRESZCZENIE

1. Wstęp

Młodzieńcza padaczka miokloniczna (JME), młodzieńcza padaczka z napadami nieświadomości (JAE) oraz padaczka z napadami toniczno-klonicznymi okresu budzenia należą do genetycznie uwarunkowanych zespołów padaczkowych zależnych od wieku. Zgodnie z wytycznymi ILAE warunkiem ich rozpoznania jest obecność określonych typów napadów padaczkowych, charakterystyczny zapis EEG oraz brak zmian w strukturalnych badaniach neuroobrazowych. Nowoczesne metody radiologiczne, w tym spektroskopia rezonansu magnetycznego (MRS), wykazują obecność zaburzeń metabolicznych w obrębie pętli wzgórzowo-korowej. Wyniki badań psychologicznych potwierdzają obecność łagodnych zaburzeń funkcji poznawczych oraz zaburzeń osobowości w tych zespołach padaczkowych.

1. Cel pracy

Celem pracy było określenie przydatności wybranych metod diagnostycznych w rozpoznawaniu i monitorowaniu leczenia młodzieńczych padaczek uogólnionych, porównanie wyników badań MRS pomiędzy grupą badaną a grupą kontrolną oraz określenie zależności pomiędzy wynikami badania MRS a wynikami uzyskanymi w testach psychologicznych w obrębie grupy badanej.

2. Materiał i metody

Badaniem objęto grupę 30 osób w wieku 11-18 lat z rozpoznaniem JME lub JAE. Pacjentom wykonano następujące badania diagnostyczne: EEG przed włączeniem leczenia walproinianem (VPA) oraz kontrolne EEG po włączeniu terapii, obrazowanie mózgowia w sekwencjach T1, T2, PD i MRS w obrębie obu okolic czołowych i wzgórz, badanie psychologiczne oraz oznaczenie stężenia VPA w surowicy u pacjentów leczonych. Na użytek MRS utworzono 16 osobową grupę kontrolną.

Ustalono w jakim odsetku dana metoda była przydatna w rozpoznawaniu i monitorowaniu leczenia danego zespołu padaczkowego. Ponadto porównano wyniki MRS pomiędzy grupą badaną i grupą kontrolną. Analizowano zależności pomiędzy wynikami uzyskanymi w MRS a wynikami testów psychologicznych. Obliczenia statystyczne wykonano za pomocą pakietu statystycznego Stat Soft, INc.(2011) STATISTICA, version 10.

3. Wyniki

Potwierdzono, że badanie EEG jest podstawową metodą diagnostyczną w rozpoznawaniu i monitorowaniu leczenia padaczek uogólnionych wieku młodzieńczego. Przydatne jest także wykonanie kontrolnego badania EEG, oznaczenie poziomu VPA w surowicy krwi u pacjentów leczonych tym lekiem oraz wykonanie badania psychologicznego. Badania neuroobrazowe nie są przydatne w celu postawienia precyzyjnego rozpoznania zespołu padaczkowego pozwalają jednak wykluczyć patologię w obrębie mózgowia stąd ich wykonywanie jest również konieczne. Badanie MRS pomimo, że wykazuje różnice pomiędzy grupą badaną a kontrolną nie jest przydatne w rozpoznawaniu i monitorowaniu terapii młodzieńczych padaczek uogólnionych. Badanie psychologiczne wykazuje łagodne zaburzenia funkcji poznawczych, obecność zaburzeń emocjonalnych i deficytów uwagi w znacznym odsetku pacjentów i skutkuje kontynuacją opieki Poradni Pedagogiczno-Psychologicznej jest więc przydatne w monitorowaniu terapii. Ponadto wykazano obecność zależności pomiędzy niektórymi wynikami MRS a wynikami testów psychologicznych.

4. Wnioski

Pacjenci z podejrzeniem JME lub JAE powinni mieć wykonywane badanie EEG celem ustalenia precyzyjnego rozpoznania zespołu padaczkowego, kontrolne EEG po włączeniu leczenia, neuroobrazowanie strukturalne mózgowia, dokładną ocenę psychologiczną oraz oznaczenie stężenia VPA w trakcie terapii, zwłaszcza

w przypadku nieskutecznej monoterapii. Badanie MRS nie jest przydatne w rozpoznawaniu i monitorowaniu leczenia JME i JAE ale może być wykorzystane w badaniach naukowych nad patogenezą młodzieńczych padaczek uogólnionych.

9. SUMMARY

1. Introduction

Juvenile myoclonic epilepsy (JME), juvenile absence epilepsy (JAE) and epilepsy with generalized tonic-clonic only (GTCS) are genetically determined and age – dependent epileptic syndromes. In accordance with ILAE recommendation for their diagnosis, there must be the presence of typical seizures, typical EEG findings and no cerebral changes in structural MRI. Modern neuroradiological methods, especially magnetic resonance spectroscopy (MRS), show the presence of metabolic changes in the thalamocortical circuit. The results of psychological tests confirm the presence of mild cognitive impairment and personality disorders in these epileptic syndromes.

2. Aim of the study

The aim of the study was to determinate the usefulness of the selected diagnostic methods in diagnosis and monitoring treatment of juvenile generalised epilepsies, to comparison MRS results between the study and the control group and to determine the relationship between the MRS findings and the psychological tests results within the study group.

3. Methods

The study population consisted of 30 patients, aged 11-18 with JME or JAE. All the patients underwent EEG before valproate (VPA) treatment, and control EEG during VPA therapy, brain MRI visualisation in T1,T2, PD and FLAIR sequences and MRS of both frontal lobes and thalamus, psychological examination, and VPA serum concentration estimation - in the treated patient group. For the purpose MRS a 16-patient control group was created.

The usefulness of the given methods for diagnosis and monitoring of epilepsy syndromes was established. The MRS results in the study group and the control group were compared. The relationship between the MRS findings and the psychological tests results was analysed. Statistical analysis was conducted with the use of StatSoft Inc. (2011) STATISTICA, version 10.

4. Results

The role of EEG as a principal method for diagnosis and treatment monitoring in patients with juvenile generalized epilepsies was confirmed. Control EEG, estimation of VPA serum concentration in VPA-treated patients and psychological examination are useful as well. Neuroimaging examinations cannot be used precise in epilepsy syndrome diagnosis, but they are necessary to exclude brain pathology. In spite of differences in MRS between the study population and the control group, MRS is not useful for diagnosis and treatment monitoring of juvenile generalized epilepsies. Psychological examination shows mild cognitive functions disorders, emotional disturbances and attention deficiency in a significant percent of patients and because of that leads to continuation of pedagogical and psychological care. Therefore, this examination can be useful in therapy monitoring. Furthermore, relationship between some MRS findings and psychological tests results has been proved.

5. Conclusion

In patients with JME or JAE suspicion, EEG should be performed for a precise diagnosis of the epilepsy syndrome, and control EEG during treatment too. In this group of patients neuroimaging, psychological examinations and VPA serum concentration estimation should be done as well, especially in an ineffective monotherapy. MRS is not useful for diagnosis and treatment monitoring of JME and JAE, but it can be practicable as a research method concerning pathogenesis of juvenile generalized epilepsies.

10. SPIS RYCIN

1. Rycina 1 – Międzynapadowy zapis EEG 12-letniej pacjentki z JAE.
2. Rycina 2 – Międzynapadowy zapis EEG 14-letniego chłopca z JME.
3. Rycina 3 – Międzynapadowy zapis EEG 14- letniej dziewczynki z JME.
4. Rycina 4 – Badanie wykonane metodą MRS u 17- letniego pacjenta z rozpoznaniem JME – single voxel – wzgórze prawe
5. Rycina 5 – Badanie wykonane metodą MRS u 17 letniego pacjenta z JME - multi -voxel

11. SPIS TABEL

Tabela nr 1. Skuteczność poszczególnych LPP w napadach pierwotnie uogólnionych.

Tabela nr 2. Porównanie stosunków metabolitów oznaczonych metodą MRS w wybranych obszarach mózgu pomiędzy grupą badaną a grupą kontrolną.

Tabela nr 3. Wyniki uzyskane w poszczególnych testach psychologicznych – grupa badana.

Tabela nr 4. Zależność pomiędzy wiekiem wystąpienia pierwszych napadów padaczkowych a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS.

Tabela nr 5. Zależność pomiędzy płcią a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS.

Tabela nr 6. Zależność pomiędzy czasem trwania padaczki a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS.

Tabela nr 7. Zależność pomiędzy obecnością napadów nieświadomości a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS.

Tabela nr 8. Zależność pomiędzy obecnością napadów mioklonicznych a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS.

Tabela nr 9. Zależność pomiędzy obecnością napadów toniczno-klonicznych a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS.

Tabela nr 10. Zależność pomiędzy obecnością napadów mioklonicznych+ toniczno-klonicznych a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS.

Tabela nr 11. Zależność pomiędzy obecnością napadów nieświadomości + mioklonicznych + toniczno-klonicznych a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS.

Tabela nr 12. Zależność pomiędzy nieskuteczną monoterapią a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS.

Tabela nr 13. Zależność pomiędzy obecnością wieloiglic w zapisie EEG a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS.

Tabela nr 14. Zależność pomiędzy wrażliwością na hiperwentylację a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS.

Tabela nr 15. Zależność pomiędzy wrażliwością na fotostymulację a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS.

Tabela nr 16. Zależność pomiędzy ogólnym poziomem inteligencji wyznaczonym testem Wechslera (WAIS-R) a stosunkami stężeń metabolitów badanych MRS.

Tabela nr 17. Zależność pomiędzy ilorazem inteligencji - skala werbalna a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS.

Tabela nr 18. Zależność pomiędzy ilorazem inteligencji - skala niewerbalna a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS.

Tabela nr 20. Zależność pomiędzy wynikami uzyskanymi w testach fluencji fonetycznej a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS.

Tabela nr 21. Zależność pomiędzy wynikami uzyskanymi w testach fluencji kategoryjnej a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS.

Tabela nr 22. Zależność pomiędzy wynikami uzyskanymi w teście 15 słów Reya (pierwsza próba) a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS.

Tabela nr 23. Zależność pomiędzy wynikami uzyskanymi w teście 15 słów Reya (druga próba) a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS.

Tabela nr 24. Zależność pomiędzy wynikami uzyskanymi w teście 15 słów Reya (trzecia próba) a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS.

Tabela nr 25. Zależność pomiędzy wynikami uzyskanymi w teście 15 słów Reya (czwarta próba) a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS.

Tabela nr 26. Zależność pomiędzy wynikami uzyskanymi w teście 15 słów Reya (piąta próba) a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS.

Tabela nr 27. Zależność pomiędzy wynikami uzyskanymi w teście 15 słów Reya (próba z dystraktorem) a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS.

Tabela nr 28. Zależność pomiędzy wynikami uzyskanymi w teście 15 słów Reya (szósta próba) a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS.

Tabela nr 29. Zależność pomiędzy wynikami uzyskanymi w teście FePsy RYTHM DECYLE a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS.

Tabela nr 30. Zależność pomiędzy wynikami uzyskanymi w teście FePsy - liczba kategorii a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS.

Tabela nr 31. Zależność pomiędzy wynikami uzyskanymi w teście FePsy - liczba błędnych odpowiedzi a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS.

Tabela nr 32. Zależność pomiędzy wynikami uzyskanymi w teście FePsy - Liczba poprawnych odpowiedzi a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS.

Tabela nr 33. Zależność pomiędzy wynikami uzyskanymi w teście FePsy - Powtarzające się błędy a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS.

Tabela nr 34. Zależność pomiędzy wynikami uzyskanymi w teście FePsy - Niepowtarzające się błędy a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS.

Tabela nr 35. Zależność pomiędzy obecnością zaburzeń koncentracji a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS.

12. SPIS WYKRESÓW

Wykres nr 1. Charakterystyka grupy badanej – rozkład płci

Wykres nr 2. Charakterystyka grupy badanej – rodzaj napadów padaczkowych

Wykres nr 3. Rodzaje napadów padaczkowych w grupie pacjentów z jednym typem napadów padaczkowych

Wykres nr 4. Rodzaje napadów padaczkowych w grupie pacjentów z dwoma typami napadów padaczkowych

Wykres nr 5. Charakterystyka grupy badanej – podział ze względu na skuteczność terapii VPA

Wykres nr 6. Charakterystyka grupy badanej – obecność grafoelementów padaczkowych w zapisie EEG

Wykres nr 7. Charakterystyka grupy badanej – obecność fotowrażliwości

Wykres nr 8. Charakterystyka grupy badanej – wrażliwość na hiperwentylację

Wykres nr 9. Charakterystyka grupy badanej – wrażliwość na hiperwentylację i fotostymulację

Wykres nr 10. Porównanie wyników MRS pomiędzy grupą badaną a grupą kontrolną: ci NAA/Ch

Wykres nr 11. Porównanie wyników MRS pomiędzy grupą badaną a grupą kontrolną: ci NAA/Cr+Ch

Wykres nr 12. Porównanie wyników MRS pomiędzy grupą badaną a grupą kontrolną: wp NAA/Cr

Wykres nr 13. Porównanie wyników MRS pomiędzy grupą badaną a grupą kontrolną: wp NAA/Cr+Ch

Wykres nr 14. Charakterystyka grupy badanej – obecność zaburzeń koncentracji

Wykres nr 15. Charakterystyka grupy badanej – obecność zaburzeń emocjonalnych

Wykres nr 16. Charakterystyka grupy badanej- konieczność dalszej opieki Poradni Pedagogiczno – Psychologicznej

Wykres nr 17. Zależność pomiędzy płcią a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS

Wykres nr 18. Zależność pomiędzy czasem trwania padaczki a stosunkiem stężeń metabolitów badanych metodą MRS: cp NAA/Ch

Wykres nr 19. Zależność pomiędzy obecnością napadów nieświadomości a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS : wp NAA/Cr

Wykres nr 20. Zależność pomiędzy obecnością napadów nieświadomości a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS: wp NAA/Cr+Ch

Wykres nr 21. Zależność pomiędzy obecnością napadów nieświadomości a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS: wl NAA/Ch

Wykres nr 22. Zależność pomiędzy obecnością napadów nieświadomości a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS: wl NAA/Cr+Ch

Wykres nr 23. Zależność pomiędzy obecnością napadów nieświadomości + mioklonicznych + toniczno-klonicznych a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS: wl NAA/Ch

Wykres nr 24. Zależność pomiędzy nieskuteczną monoterapią a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS : wl NAA/Ch

Wykres nr 25. Zależność pomiędzy wrażliwością na hiperwentylację a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS: wl NAA/Cr

Wykres nr 26. Zależność pomiędzy stosunkiem stężeń NAA/Ch we wzgórzu prawym a wynikami Testu Inteligencji mierzonego metodą Wechslera (WAIS-R)

Wykres nr 27. Zależność pomiędzy ilorazem inteligencji dla skali werbalnej a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS: wp NAA/Ch

Wykres nr 28. Zależność pomiędzy ilorazem inteligencji dla skali niewerbalnej a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS: wp NAA/Ch

Wykres nr 29. Zależność pomiędzy wynikami uzyskanymi w testach matryc Ravena a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS: ci NAA/Cr

Wykres nr 30. Zależność pomiędzy wynikami uzyskanymi w testach matryc Ravena a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS: ci NAA/Ch

Wykres nr 31. Zależność pomiędzy wynikami uzyskanymi w testach matryc Ravena a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS: ci NAA/Cr+Ch

Wykres nr 32. Zależność pomiędzy wynikami uzyskanymi w testach matryc Ravena a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS: wp NAA/Cr+Ch

Wykres nr 33. Zależność pomiędzy wynikami uzyskanymi w testach fluencji kategoryjnej a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS: wp NAA/Ch

Wykres nr 34. Zależność pomiędzy wynikami uzyskanymi w testach fluencji kategoryjnej a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS: wp NAA/Cr+Ch

Wykres nr 35. Zależność pomiędzy wynikami uzyskanymi w teście 15 słów Reya (pierwsza próba) a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS: wp NAA/Cr+Ch

Wykres nr 36. Zależność pomiędzy wynikami uzyskanymi w teście 15 słów Reya (druga próba) a stosunkiem stężeń metabolitów badanych metodą MRS: ci NAA/Cr

Wykres nr 37. Zależność pomiędzy wynikami uzyskanymi w teście 15 słów Reya (trzecia próba) a stosunkiem stężeń metabolitów badanych metodą MRS: $cl\ NAA/Cr$

Wykres nr 38. Zależność pomiędzy wynikami uzyskanymi w teście 15 słów Reya (trzecia próba) a stosunkiem stężeń metabolitów badanych metodą MRS: $wp\ NAA/Cr+Ch$

Wykres nr 39. Zależność pomiędzy wynikami uzyskanymi w teście 15 słów Reya (czwarta próba) a stosunkiem stężeń metabolitów badanych metodą MRS: $cl\ NAA/Cr$

Wykres nr 40. Zależność pomiędzy wynikami uzyskanymi w teście 15 słów Reya (piąta próba) a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS: $cl\ NAA/Cr$

Wykres nr 41. Zależność pomiędzy wynikami uzyskanymi w teście 15 słów Reya (próba z dystraktorem) a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS: $cl\ NAA/Cr+Ch$

Wykres nr 42. Zależność pomiędzy wynikami uzyskanymi w teście 15 słów Reya (szósta próba) a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS: $cl\ NAA/Cr$

Wykres nr 43. Zależność pomiędzy wynikami testu Fepsy Rytm Decyle a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS: $cl\ NAA/Ch$

Wykres nr 44. Zależność pomiędzy wynikami testu Fepsy Liczba błędnych odpowiedzi a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS: $wp\ NAA/Ch$

Wykres nr 45. Zależność pomiędzy wynikami testu Fepsy- Powtarzające się błędy a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS: $wp\ NAA/Ch$

Wykres nr 46. Zależność pomiędzy wynikami testu Fepsy- Powtarzające się błędy a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS: $wp\ NAA/Cr+Ch$

Wykres nr 47. Zależność pomiędzy wynikami testu Fepsy- Niepowtarzające się błędy a stosunkami stężeń metabolitów badanych metodą MRS: $cl\ NAA/Ch$

13. BIBLOGRAFIA

1. Craiu D What is special about the adolescent(JME) brain? *Epilepsy Behav.* 2013; 28: 45-51
2. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30:389-99
3. Nordli DR Jr. Idiopathic generalised epilepsies recognized by the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 2005;46(Supl.9):48-56
4. Caraballo R, Dalla Bernardina B, Idiopathic generalized epilepsies. *Handb Clin Neurol.*2013; 111:579-589
5. Genton P, Gelisse P. The history of juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2013; 28: S2-S7
6. Camfield C, Striano P, Camfield P. Epidemiology of juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2013; 28: S15-S17
7. Janz D. Juvenile myoclonic epilepsy. In Engel P, Pedely TA, editors. *Epilepsy: a comprehensive textbook.* Philadelphia: LippincottWilliams&Wikins; 1998
8. Delgado-Escueta A, Enrile-Bascal F. Juvenile myoclonic epilepsy of Janz. *Neurology*1984; 34:285-94
9. Jallon P, Latour P. Epidemiology of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia* 2005; 46 (9):10-4
10. Werz M, Pita I, *Epilepsy Syndromes.* Elsevier 2010. Redakcja naukowa I wydania polskiego : Jędrzejczak J. Zespoły padaczkowe. Elsevier Urban&Partner, Wrocław 2013
11. Wolf P. Juvenile absence epilepsy . In: Roger J, Bureau M , Drevet C et al. *Epileptic syndromes in Infancy, Childhood, and Adolescence.* 3rd ed. London: John Libbey, 1992
12. Janz D, Beck-Mannagetta G, Sproder B et al. Childhood absence epilepsy(pyknolepsy)and juvenile absence epilepsy: one or two syndromes/ In Wolf P ed. *Epileptic Seizures and Syndromes.* London: John Libbey; 1994
13. Wirrel E,Camfield C, Camfield P, et al. Long –term prognosis of typical childhood absence epilepsy: remission or progression to juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology* 1996; 47:912-8
14. Suzuki T, Delgado-Escueta A, Aguan K et al. Mutations in EFHC1 cause juvenile myoclonic epilepsy. *Nat Genet* 2004;45: 843-849
15. de Nijs L, Wolkoff N, Grisar T Juvenile myoclonic epilepsy as a possible neurodevelopmental disease: Role of EFHc1 or Myoclonin1. *Epilepsy Behav.* 2013; 28:58-60

16. Delgado-Escueta A, Koeleman B, Bailey J et al. The quest for Juvenile Myoclonic Epilepsy genes. *Epilepsy Behav.* 2013; 28:52-57
17. D`Agostino D, Bertelli M, Gallo S et al. Mutations and polymorphism of the *CLCN2* gene in idiopathic epilepsy. *Neurology* 2004; 63:1500-1502
18. Vijai J, Kapoor A, Ravishankar HM et al. Genetic association analysis of *KCNQ3* and juvenile myoclonic epilepsy in a South Indian population. *Hum Genet* 2003; 113:461-463
19. Zifkin B, Andermann E, Andermann F. Mechanisms, genetics, and pathogenesis of juvenile myoclonic epilepsy. *Curr Opin Neurol* 2005, 18:147-153
20. Rozycka A, Steinborn B, Trzeciak W. The 1674+11C>T polymorphism of *CHRNA4* is associated with juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure* 2009; 18:601-603
21. Heron S, Khosravani H, Varela D et al. Extended spectrum of idiopathic generalised epilepsies associated with *CACNA1H* functional variants. *Ann Neurol* 2007; 62:549-550.
22. Sander T, Hildmann T, Kretz R et al. Allelic association of juvenile absence epilepsy with a *GluR5* kainate receptor gene (*GRIK1*) polymorphism. *Am J Med Genet* 1997; 74:416-421
23. Haugh K, Warnstedt M, Alekov A, et al Mutations in *CLCN2* encoding a voltage-gated chloride channel are associated with idiopathic generalized epilepsies. *Nat Gen* 2003; 33:527-32
24. Altindag E, Icoz S, Tuzun N et al. Antinuclear Antibodies in Juvenile Myoclonic Epilepsy. *J Neurol Sci (Turkish)* 2009; (26) 1: 43-48
25. O`Muircheartaigh J, Vollmar Ch, Barker G et al. Abnormal thalamocortical structural and functional connectivity in juvenile myoclonic epilepsy. *Brain* 2012; 135:3635-3644
26. Behraz R, Benbadis S. Idiopathic generalized epilepsy of adolescence. In Pellock D, Bourgeois B, Dodson W. *Pediatric epilepsy. Diagnosis and therapy.* third ed. Demos Medical Publishing 2008
27. Engel J, Pedley J, *Epilepsy. A comprehensive textbook.* 2ed ed. Lippincott Williams&Wilkins 2008
28. Trinkaus E, Baumgartner S, Unterberger J et al. Long-term prognosis for childhood and juvenile absence epilepsy. *J Neurol* 2004; 251:1235-1241
29. Panayiotopoulos C, Obeid T, Tahan A. Juvenile myoclonic epilepsy: 5-year prospective study. *Epilepsia* 1994; 35:285-296
30. Kimura S, Kobayashi T, Two patients with juvenile myoclonic epilepsy and nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsia* 1996; 37:275-279
31. Thomas P, Genton P, Gelisse P et al. Juvenile myoclonic epilepsy. In: *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence.* (4th ed) John Libbey Eurotext Ltd; 2005

32. Genton P, Thomas P, Kasteleijn-Nolst Trenite D. Clinical aspects of juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2013; (28): 8-14
33. Pung T, Schmitz B. Circadian rhythm and personality profile in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47: 111-114
34. Janz D, Christian W. Impulsiv Petit Mal. *Dtsch Z Nervenheilkd* 1957;176:346-86
35. Perini G, Tosin C, Carraro C et al. Interictal mood and personality disorder in temporal lobe epilepsy and juvenile myoclonic epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61:6601-6605
36. Plattner B, Pahs G, Kindler J et al. Juvenile myoclonic epilepsy; A benign disorder? Personality traits and psychiatric symptoms. *Epilepsy Behav.* 2007; 10: 560-564
37. Karachristianou S, Katsarou Z, Bostantjopoulou S et al. Personality profile of patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2008 (13) 654-657
38. Pascalicchio T, de Araujo F, da Silva N et al. Neuropsychological profile of patients with juvenile myoclonic epilepsy: a controlled study of 50 patients. *Epilepsy Behav.* 2007; 10:263-267
39. Roebeling R, Scheerer N, Uttner I et al. Evaluation of cognition, structural, and functional MRI in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 2009; 50(11): 2456-2465
40. Calleja S, Salas- Puig J, Ribacoba R et al. Evolution of juvenile myoclonic epilepsy treated from the outset with sodium valproate. *Seizure* 2001;10(6); 424-427
41. Murphy K, Delanty N Primary generalized epilepsies. *Curr Treat Options Neurol* 2000; 2:527-542
42. Gellise P, Genton P, Thomas P et al. Clinical factors of drug resistance in juvenile myoclonic epilepsy. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:240-243
43. Baykan B, Martinez- Juarez I, Altindag E, Camfield C et al. Lifetime prognosis of juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2013; 28:18-24
44. Guaranha M, Filho R, Lin K, Guilhoto L. Prognosis of juvenile myoclonic epilepsy is related to endophenotypes. *Seizure* 2011; (20):42-48
45. Wolf P, Inoue Y. Therapeutic response of absence seizures in patients of an epilepsy clinic for adolescents. *J Neurol* 1984; 231: 225-229
46. Winczewska-Wiktor A, Leczenie padaczki okresu młodzieńczego. W: Leczenie padaczki u dzieci i młodzieży. Pod redakcją Barbary Steinborn. Termedia Wydawnictwa Medyczne, 2011
47. Kossoff E, Henry B, Cervenka M. Efficacy of dietary therapy for juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2013; 26:162-166
48. Kasteleijn- Nolst Trenite D, de Weerd A, Beniczky S, Chronodependency and provocative factors in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2013; (28):25-29

49. Serafini A, Rubboli G, Gigli G et al. Neurophysiology of juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2013; 28: 30-39
50. Santiago-Rodriguez E, Harmony T, Cardenas –Morales L et al. Analysis of background EEG activity in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure* 2008; 17:437-445
51. Baykan B, Altindag EA, Bebek N et al. Myoclonic seizure subside in the fourth decade in juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology* 2008; 70(22):2123-2129
52. Guaranha M, Filho G, Lin K et al. Prognosis of juvenile myoclonic epilepsy is related to endophenotypes. *Seizure* 2011; 20(1):42-48
53. Matsuoka H, The seizures prognosis of juvenile myoclonic epilepsy. *Jpn J Psychiatry Nerol* 1992; 46(2):293-296
54. Fernando-Dongas M, Radtke R, VanLandingham K et al. Characteristics of valproid acidresistant juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure* 2000; 9(6):385-388
55. Kobayashi E, Zifkin B, Andermann. Juvenile myoclonic epilepsy. In Engel J and Pedely T editors *Epilepsy a comperehensive text book.* Lippincott Williams&Wilkins,Wolters Kluwer 2008
56. Verrotti A, Beccaria F, Fiori F et al. Photosensitivity: epidemiology, genetics, clinical manifestations, assessment, and management. *Epileptic Disord* 2012; 14 (4):349-362
57. Demirkaya N, Vanli Yavuz E, Altindag E et al. Clinical and EEG analysis of patients with idiopathic generalized epilepsy and photosensitivity. *J Neurol Sci (Turkish)* 2009; 26 (1):26-33
58. Waltz S, Christen H, Doose H. The different patterns of the photoparoxysmal response – a genetic study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992; 83: 138-145
59. Koeleman B, Kovel C, Kasteleijn-Nolst Trenite D. Photoparoxysmal EEG response and genetic dissection of juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2013 (28): 69-71
60. Panayiotopoulos C, Obeid T, Waheed G. Absences in juvenile nyoclonic epilepsy: a clinical video – EEG study. *Ann Neurol* 1989; 25:391-397
61. Kułak W. Badania wolumetryczne i dyfuzji rezonansu magnetycznego w neurologii dziecięcej. *Neur Dziec* 2009;18(35): 17-22
62. Mehndiratta M, Aggarwal P. Clinical expression and EEG features of patients with juvenile myoclonic epilepsy (JME) from North India. *Seizure* 2002; 11:431-436
63. Ristić A, Ostojčić J, Kozić D. Hippocampal metabolic dysfunction in juvenile myoclonic epilepsy: 3D multivoxel spectroscopy study. *J Neurol Sci* 2011; 305:139-142
64. Koepp M, Woermann F, Savic I et al. Juvenile myoclonic epilepsy – Neuroimaging findings. *Epilepsy Behav.* 2013; (28) 40-44
65. Aghakhani Y, Bagshaw A, Benar C et al. fMRI activation durig spike and wave discharges in idiopathic generalized epilepsy. *Brain* 2004; 127: 1127-1144

66. Woermann F, Sisodiya S, Free S et al. Quantitative MRI in patients with idiopathic generalized epilepsy. Evidence of widespread cerebral structural changes. *Brain* 1999; 121:1661-1667
67. Saini J, Sinha S, Bagepally B et al. Subcortical structural abnormalities in juvenile myoclonic epilepsy (JME) MR volumetry and vertex based analysis. *Seizure* 2013; 22: 230-235
68. Kim J, Lee J, Koh S et al. Regional grey matter abnormalities in juvenile myoclonic epilepsy: A voxel- based morphometry study. *Neuroimage* 2007; (37) 4 1132-1137
69. Vollmar C, O`Muircheartaigh J, Barker G et al. Altered microstructural connectivity in juvenile myoclonic epilepsy: the missing link. *Neurology* 2012; 78:1555-1559
70. Vulliemoz S, Vollmar C, Koepp M et al. Connectivity of the supplementary motor area in juvenile myoclonic epilepsy and frontal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2011; 52(30):507-514
71. Obenaus A. Neuroimaging biomarkers for epilepsy: Advances and relevance to glial cells. *Neurochem Int* 2013, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuint.2013.05.001>
72. Kubas B, Sobaniec W, Kułak W et al. Zastosowanie spektroskopii protonowej rezonansu magnetycznego 1HMRS w diagnostyce guzów mózgu u dzieci – doniesienie wstępne. *Neurol Dziec* 2008; (17) 34: 21-27
73. Kułak W, Sobaniec W, Kubas B et al. Proton magnetic spectroscopy in children with spastic diplegia. *Neurosci Lett* 2004; 363: 62-64
74. Hajek M, Dezortova M, Liscak R et al. H MR spectroscopy of mesial temporal lobe epilepsies treated with gamma knife. *Eur Radiol* 2003; 13(5):994-1000
75. Halwa S. Fizyczne podstawy obrazowania w neuroradiologii. In: *Neuroradiologia J. Walecki (red.), Upowszechnianie Nauki – Oświata „UN-O”Sp.z o.o. Warszawa 2000*
76. Barker P, Lin D. In vivo proton MR spectroscopy of the human brain. In *Progress in Nuclear Magnetic Spectroscopy* 2006; 49: 99-128
77. Petroff O. GABA and glutamate in the human brain. *Neuroscientist* 2002; 8(6): 562-573.
78. Savic I, Österman Y, Helms G. MRS shows syndrome differentiated metabolite changes in human-generalized epilepsies. *Neuroimage* 2004; 21:163-172
79. Hajek M, Dezortova M, Krsek P. H MR spectroscopy in epilepsy. *Eur J Radiol* 2008; 67:258-267
80. Steinborn B. Znaczenie badań farmakokinetycznych leków przeciwpadaczkowych w leczeniu padaczki u dzieci i młodzieży. *Neurol dziec* 2006;(15), 29: 7-15
81. Patsalos P, Berry D. Therapeutic drug monitoring of antyepileptic drugs by use of saliva. *Ther Drug Monit* 2013;35(1):4-29

82. Matczak A, Piotrowska A, Cierkowska W. Skala inteligencji D. Wechslera dla Dzieci – wersja zmodyfikowana (WISC-R) Pracownia Testów Psychologicznych Polskiego Towarzystwa Psychologicznego Warszawa 1997
83. Jaworowska A, Szustrowa T. Test Matryc Ravena w wersji Standard. Pracownia Testów Psychologicznych Polskiego Towarzystwa Psychologicznego 2010
84. Piskunowicz M, Bieliński M, Zgliński A i wsp. Testy fluencji słownej – zastosowanie w diagnostyce neuropsychologicznej. *Psychiatr Pol* 2013; 47 (3): 475-485
85. Witt J, Alpherts W, Helmstaedter C. Computerized neuropsychological testing in epilepsy: Overview of available tools. *Seizure* 2013; 22: 416-423
86. Berg A, Berkovic S, Brodie et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Raport of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 2010, 51(4):676-685
87. Beghi M, Beghi E, Cornaggia C et al. Idiopathic generalized epilepsies of adolescence. *Epilepsia* 2006; 47(2):107-110
88. Sinha S, Pramod M, Dilipkumar S. Idiopathic generalized epilepsy: Phenotypic and electroencephalographic observations in a large cohort from South India. *Ann Indian Acad Neurol* 2013;16(2):163-168
89. Asadi-Pooya A, Emami M, Sperling M. A clinical study of syndromes of idiopathic (genetic) generalized epilepsy. *J Neurol Sci* 2013; 324:113-117
90. De Araujo Filho, Lin K, Lin J et al. Are personality traits of juvenile myoclonic epilepsy related to frontal lobe dysfunctions? A proton MRS study. *Epilepsia* 2009; 50(5):1201-1209
91. Lin K, Carrete H, Lin J, et al. Magnetic resonance spectroscopy reveals an epileptic network in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 2009; 50 (5):1191-1200
92. Kabay S, Gumustas B, Karaman H et al. A proton magnetic resonance spectroscopic study in juvenile absence epilepsy in early stages. *European Journal of Paediatric Neurology* 2010; (14): 224-228
93. Fojtikova D, Brazdil M, Horky J, Magnetic resonance spectroscopy of the thalamus in patients with typical absence epilepsy. *Seizure* 2006; 15: 533-540
94. Haki C, Gumustas O, Bora I et al. Proton magnetic resonance spectroscopy study of bilateral thalamus in juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure* 2007; 16 (4): 287-295
95. Savic I, Lekvall A, Greitz D et al. MR Spectroscopy Shows Reduced Frontal Lobe Concentrations of N-Acetyl Aspartate in Patients with Juvenile Myoclonic Epilepsy. *Epilepsia* 2000; 41(3): 290-296
96. Mory B, Li M, Guerreiro C et al. Thalamic Dysfunction in Juvenile Myoclonic Epilepsy: A Proton MRS Study. *Epilepsia* 2003; 44(11):1402-1405

97. Bernasconi A, Bernasconi N, Natsume J et al. Magnetic resonance spectroscopy and imaging of the thalamus in idiopathic generalized epilepsy. *Brain* 2003; 126: 2447-2454
98. Devinsky O, Gershengorn J, Brown E et al. Frontal functions in juvenile myoclonic epilepsy. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1997;10:243-246
99. Kim S, Hwang Y, Lee H et al. Cognitive impairment in juvenile myoclonic epilepsy. *J Clin Neurol* 2007;3:86-92
100. Sonmez F, Dilek A, Sari H et al. Cognitive function in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2004; 5:329-336
101. Piazzini A, Turner K, Vignoli A Frontal cognitive dysfunction in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 2008; 49(4):657-662
102. Wilkinson I, Paley M, Miszkiet K et al . Cerebral volumen and spectroscopic proton metabolites on MR: Is sex important? *Magn Reson Imaging* 1997: 14:243-248
103. Buckley P, Moore C, Long H et al . H-magnetic resonance spectroscopy of the in left temporal and frontal lobes in schizophrenia: Clinical, neurodeveleopmental and cognitive correlates. *Biol Psychiatry* 1994; 36:792-800
104. Komoroski R, Heimberg C, Cardwell D et al. Effects of gender and region on proton MRS of normal human brain. *Magn Reson Imaging* 1999;17(3):423-433
105. Aydin-Ozemir Z, Terzibasoglu E, Altindag E Magnetic resonance spectroscopy findings in photosensitive idiopathic generalized epilepsy. *Clin EEG Neurosci* 2010; 41(1):42-49