

Aleksandra Budzińska – Kostańska

**Alergia pokarmowa, kontaktowa i powietrznopochodna
u dzieci z zespołem nadpobudliwości
psychoruchowej z deficytem uwagi**

Rozprawa doktorska

**Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego
w Poznaniu**

Kierownik: prof. dr hab. med. Zygmunt Adamski

Promotor: prof. dr hab. med. Magdalena Czarnecka-Operacz

Poznań 2015

*Składam serdeczne podziękowania **Pani Profesor Magdalenie Czarneckiej***

*- **Operacz** za inspirację naukową, poświęcony czas, okazaną życzliwość
oraz cenne rady podczas realizacji pracy.*

*Serdecznie dziękuję także **Panu Profesorowi Wojciechowi Silnemu***

za umożliwienie rozwoju drogi naukowej.

*Wszystkim **Pracownikom Ośrodka Diagnostyki Chorób Alergicznych
oraz Histopatologii i Immunopatologii Skóry UM w Poznaniu** dziękuję
za pomoc w praktycznym przeprowadzeniu badań.*

Spis treści

1. Wstęp	8
1.1. Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi	8
1.1.1. Definicja	8
1.1.2. Etiopatogeneza zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi.....	12
1.2. Alergia na pokarmy u dzieci.....	14
1.3. Alergia powietrzno pochodna u dzieci	17
1.4. Zjawisko alergii kontaktowej u dzieci.....	20
1.5. Związek pomiędzy atopowymi chorobami alergicznymi a rozwojem objawów ADHD	22
2. Założenia i cele pracy	28
3. Materiał i metodyka	29
3.1. Materiał.....	30
3.1.1. Charakterystyka grupy pacjentów z rozpoznaniem ADHD	30
3.1.2. Charakterystyka grupy chorych na ADHD oraz AZS.....	31
3.1.3. Charakterystyka pierwszej grupy kontrolnej.....	32
3.1.4. Charakterystyka drugiej grupy kontrolnej.....	33
3.2. Metodyka	34
3.2.1. Badanie podmiotowe.....	34
3.2.2. Badanie przedmiotowe	35
3.2.3. Badania dodatkowe	37
3.2.3.1. Skórne testy punktowe.....	37
3.2.3.2. Naskórkowe testy płatkowe	39
3.2.3.3. Całkowite stężenie przeciwciał IgE w surowicy	42
3.2.3.4. Oznaczenie surowiczego stężenia IL 2,4,13 oraz 31	43
3.3. Analiza statystyczna	43
4. Wyniki	44
4.1. Wyniki badania podmiotowego i przedmiotowego.....	44
4.1.1. Wyniki badania podmiotowego i przedmiotowego w grupie dzieci z rozpoznaniem ADHD	44
4.1.1.1. Wyniki badania podmiotowego w grupie dzieci z rozpoznaniem ADHD	44
4.1.1.2. Wyniki oceny stanu klinicznego u dzieci z rozpoznaniem ADHD	46

4.1.2. Wyniki badania podmiotowego i przedmiotowego w podgrupie dzieci z rozpoznaniem ADHD oraz AZS	46
4.1.2.1. Wyniki badania podmiotowego w podgrupie dzieci z rozpoznaniem ADHD oraz AZS	46
4.1.2.2. Wyniki badania przedmiotowego w podgrupie dzieci z rozpoznaniem ADHD oraz AZS	47
4.1.3. Wyniki badania podmiotowego i przedmiotowego w pierwszej grupie kontrolnej...	50
4.1.3.1. Wyniki badania podmiotowego w pierwszej grupie kontrolnej	50
4.1.3.2. Wyniki badania przedmiotowego w pierwszej grupie kontrolnej	51
4.1.4. Wyniki badania podmiotowego i przedmiotowego w drugiej grupie kontrolnej.....	53
4.2. Wyniki badań alergologicznych w grupie dzieci z rozpoznaniem ADHD	54
4.2.1. Wyniki skórnych testów punktowych (STP) w grupie dzieci z rozpoznaniem ADHD	54
4.2.2. Wyniki naskórkowych testów płatkowych (NTP) w grupie dzieci z rozpoznaniem ADHD	57
4.2.3. Wyniki oznaczeń surowiczego stężenia cIgE w grupie dzieci z rozpoznaniem ADHD	58
4.2.4. Wyniki oznaczeń surowiczego stężenia IL 2 w grupie dzieci z rozpoznaniem ADHD	59
4.2.5. Wyniki oznaczeń surowiczego stężenia IL 4 w grupie dzieci z rozpoznaniem ADHD	60
4.2.6. Wyniki oznaczeń surowiczego stężenia IL 13 w grupie dzieci z rozpoznaniem ADHD	61
4.2.7. Wyniki oznaczeń surowiczego stężenia IL 31 w grupie dzieci z rozpoznaniem ADHD	62
4.3. Wyniki badań alergologicznych w podgrupie dzieci ze współistnieniem ADHD oraz AZS.....	63
4.3.1. Wyniki STP w podgrupie dzieci z rozpoznaniem ADHD oraz AZS	63
4.3.2. Wyniki NTP w podgrupie dzieci z rozpoznaniem ADHD oraz AZS	66
4.3.3. Wyniki oznaczeń surowiczego stężenia cIgE w podgrupie dzieci z rozpoznaniem ADHD oraz AZS	67
4.3.4. Wyniki oznaczeń surowiczego stężenia IL 2 w podgrupie dzieci z rozpoznaniem ADHD oraz AZS	68

4.3.5. Wyniki oznaczeń surowiczego stężenia IL 4 w podgrupie dzieci z rozpoznaniem ADHD oraz AZS	69
4.3.6. Wyniki oznaczeń surowiczego stężenia IL 13 w podgrupie dzieci z rozpoznaniem ADHD oraz AZS	70
4.3.7. Wyniki oznaczeń surowiczego stężenia IL 31 w podgrupie dzieci z rozpoznaniem ADHD oraz AZS	71
4.4. Wyniki badań alergologicznych w grupach kontrolnych	72
4.4.1. Wybrane wyniki badań alergologicznych w pierwszej grupie kontrolnej (dzieci chore na AZS)	72
4.4.1.1. Wyniki STP w pierwszej grupie kontrolnej	72
4.4.1.2. Wyniki NTP w pierwszej grupie kontrolnej	75
4.4.1.3. Wyniki oznaczeń surowiczego stężenia cIgE w pierwszej grupie kontrolnej	77
4.4.2. Wyniki badań alergologicznych w drugiej grupie kontrolnej (dzieci zdrowe)	77
4.4.2.1. Wyniki STP w drugiej grupie kontrolnej	78
4.4.2.2. Wyniki NTP w drugiej grupie kontrolnej	81
4.4.2.3. Wyniki oznaczeń surowiczego stężenia cIgE w drugiej grupie kontrolnej	82
4.4.2.4. Wyniki oznaczeń surowiczego stężenia IL 2 w drugiej grupie kontrolnej	83
4.4.2.5. Wyniki oznaczeń surowiczego stężenia IL 4 w drugiej grupie kontrolnej	84
4.4.2.6. Wyniki oznaczeń surowiczego stężenia IL 13 w drugiej grupie kontrolnej	85
4.4.2.7. Wyniki oznaczeń surowiczego stężenia IL 31 w drugiej grupie kontrolnej	86
4.5. Analiza porównawcza stopnia nasilenia procesu chorobowego ocenianego w skali W-AZS pomiędzy populacją dzieci z rozpoznaniem ADHD łącznie z AZS oraz grupą dzieci chorych na AZS	87
4.6. Analiza porównawcza pomiędzy populacją chorych na ADHD oraz AZS a grupą dzieci chorych na AZS oraz populacją dzieci zdrowych w zakresie wykładników alergii atopowej (dodatnie wyniki STP)	88
4.7. Analiza porównawcza pomiędzy populacją dzieci chorych na ADHD oraz AZS, a grupą dzieci chorych na AZS oraz dzieci zdrowych w aspekcie alergii kontaktowej	91
4.8. Analiza parametrów immunologicznych w zakresie alergicznego stanu zapalnego skóry w badanych grupach dzieci	93
4.8.1. Analiza porównawcza wyników oznaczeń surowiczego stężenia cIgE pomiędzy badanymi grupami dzieci	93
4.8.2. Analiza porównawcza oznaczeń surowiczego stężenia IL 2 w grupie dzieci z rozpoznaniem ADHD oraz AZS a populacją dzieci zdrowych	94

4.8.3. Analiza porównawcza oznaczeń surowiczego stężenia IL 4 w grupie dzieci z rozpoznaniem ADHD oraz AZS a populacją dzieci zdrowych	95
4.8.4. Analiza porównawcza oznaczeń surowiczego stężenia IL 13 w grupie dzieci z rozpoznaniem ADHD oraz AZS a populacją dzieci zdrowych	96
4.8.5. Analiza porównawcza oznaczeń surowiczego stężenia IL 31 w grupie dzieci z rozpoznaniem ADHD oraz AZS a populacją dzieci zdrowych	97
5. Dyskusja i omówienie wyników	98
5.1. Omówienie i dyskusja wyników badania podmiotowego i przedmiotowego w grupie pacjentów z ADHD, w podgrupie ADHD oraz AZS i w grupach kontrolnych.....	98
5.2. Omówienie i dyskusja wyników diagnostyki alergologicznej przeprowadzonej w porównywanych grupach dzieci	106
5.2.1. Omówienie i dyskusja w zakresie wyników oceny uczulenia IgE zależnego w oparciu o wyniki STP przeprowadzonych w porównywanych grupach dzieci..	106
5.2.2. Omówienie i dyskusja w zakresie częstości występowania alergii kontaktowej w oparciu o wyniki NTP przeprowadzonych w porównywanych grupach dzieci.....	110
5.3. Surowicze stężenia całkowitej puli IgE, IL2, IL4, IL13 i IL31 u pacjentów z rozpoznaniem ADHD oraz AZS oraz ocena różnic w zakresie wybranych parametrów immunologicznych pomiędzy badanymi populacjami dzieci	114
5.4. Podsumowanie i omówienie najważniejszych aspektów uzyskanych wyników badań.....	119
6. Wnioski	122
7. Piśmiennictwo.....	124
8. Streszczenie.....	133
9. Summary.....	135
10. Spis rycin i tabel	137
11. Załączniki.....	143

Wykaz najczęściej używanych skrótów

- AB – Asthma bronchiale - astma oskrzelowa
- AC – Allergic conjunctivitis- alergiczne zapalenie spojówek
- ACD- Allergic contact dermatitis- alergiczne kontaktowe zapalenie skóry
- ADHD- Attention deficit hyperactivity disorder- zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi
- ANNiS – alergiczny nieżyt nosa i spojówek
- AR- Allergic rhinitis - alergiczny nieżyt nosa
- asIgE- antygenowo swoiste immunoglobuliny IgE
- AZS- atopowe zapalenie skóry
- cIgE- całkowite stężenie przeciwciał IgE w surowicy
- COMT- gen katecholo-O-metylotransferazy
- CTL- limfocyty cytotoksyczne
- DAT- gen transportera dopaminy
- DBH -gen B hydroksylazy dopaminy
- DRD2, DRD3,DRD4,DRD5- geny receptora dopaminy
- 5 HTT/SERT – gen transportera serotoniny
- 5 HT2A, 5HT1B- geny receptora serotoniny
- IL- interleukina
- IFN- interferon
- NTP- naskórkowe testy płatkowe
- CUN- centralny układ nerwowy
- PET- pozytronowa emisyjna tomografia
- PPN- oś podwzgórze- przysadka- nadnercza
- STP- skórne testy punktowe
- Th- limfocyty T pomocnicze (T helper)
- W-AZS- punktowy wskaźnik rozległości i nasilenia stanu zapalnego skóry u chorych na AZS

Wstęp

1.1. Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi.

1.1.1. Definicja.

Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) jest najczęstszym zaburzeniem psychicznym okresu dziecięcego. Jest to zaburzenie neurorozwojowe dotyczące od 3 do 5% dzieci i nastolatków na świecie. Do charakterystycznych objawów klinicznych stanowiących kryteria rozpoznania należą hiperaktywność, impulsywność oraz zaburzenia koncentracji uwagi (Srebrnicki 2010).

Wyróżnia się trzy podtypy ADHD: z przewagą zaburzeń uwagi, z przewagą nadpobudliwości psychoruchowej i impulsywności oraz podtyp mieszany. O rozpoznaniu ADHD można mówić tylko wówczas, gdy objawy definiujące ten zespół chorobowy są niewspółmierne do wieku i poziomu rozwoju dziecka, oraz kiedy są źródłem wyraźnych niepowodzeń w domu i szkole (Kołakowski 2007, Wolańczyk 2007). Buntowniczość, brak rozwagi, hałaśliwość czy nieposłuszeństwo często definiują dziecko z rozpoznaniem ADHD (Dąbkowski 2007). Podstawowe objawy i wzorce zachowania charakteryzuje ciągłość w czasie oraz stabilność w sytuacji. Uznaje się, że kliniczne objawy zaburzenia powinny być obecne od wczesnego dzieciństwa, choć uznane kryteria diagnostyczne zawierają konieczność pojawienia się objawów przed ukończeniem 7 roku życia (Wolańczyk 2003).

Jak już wspomniano częstość występowania ADHD wynosi od 3 do 5% dzieci w wieku szkolnym, choć ostatnie doniesienia mówią, że może sięgać nawet 10%. Szczyt rozpoznania ADHD przypada na 6 – 9 rok życia. Jak wiadomo częściej chorują chłopcy, a proporcje pomiędzy płciami

wynoszą od 1:10 do 1:2,5. Istnieją jednak opinie, że zaburzenie to występować może z taką samą częstością u obu płci, natomiast z powodu zdecydowanych różnic w zakresie obrazu klinicznego ADHD bywa rzadziej rozpoznawany u dziewcząt (Wolańczyk 2003).

Rozpoznanie ADHD nie jest łatwe (Baranowska 2010), a ustalane jest ono na podstawie objawów klinicznych z wykorzystaniem kryteriów diagnostycznych klasyfikacji ICD10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) (Tab. 1.) oraz DSM V (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder) (Tab. 2.). W DSM V kryteria rozpoznania podkreślają konieczność występowania objawów ADHD przed 12 rokiem życia natomiast w ICD 10 przed 7 rokiem życia, nie określając dolnej granicy wieku podjęcia procesu diagnostycznego (Orylska 2014). Wspólną cechą wymienionych kryteriów jest konieczność zarejestrowania przejawów braku uwagi, nadmiernej aktywności i impulsywności oraz co oczywiste wykluczenie innych potencjalnych przyczyn ich występowania (Dąbkowski 2007).

Niestety prawidłowy dobór zalecanych metod diagnostycznych nie zawsze gwarantuje właściwe rozpoznanie ADHD. Co więcej niejednokrotnie rozpoznanie ustalane bywa jedynie w oparciu o informacje uzyskane od rodziców i nie zostaje poparte wymaganymi w diagnostyce różnicowej badaniami dodatkowymi, co jest przyczyną błędów diagnostycznych. W konsekwencji obserwujemy coraz częściej nadrozpoznowalność ADHD w przypadku dzieci ruchliwych, a z drugiej strony zespół ten bywa nierozpoznawany u dzieci z deficytem uwagi bez objawów hiperaktywności (Baranowska 2010).

Tab. 1. Kryteria diagnostyczne zespołu hiperkinetycznego wg międzynarodowej klasyfikacji chorób (ICD10) (Wolańczyk 2003).

<p>Rozpoznanie zaburzeń hiperkinetycznych do celów badawczych wymaga stwierdzenia wyraźnie nieprawidłowego nasilenia zaburzeń uwagi, nadmiernej aktywności i niepokoju, które wzmagają się w różnych sytuacjach i utrzymują w czasie, a które nie są spowodowane przez inne zaburzenia, takie jak autyzm i zaburzenia afektywne.</p>
<p>G1. Brak uwagi. Przynajmniej 6 z następujących objawów braku uwagi utrzymywało się przez przynajmniej 6 m-cy, w stopniu prowadzącym do nieprzystosowania lub niezgodnych z poziomem rozwoju dziecka.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Częste niezwracanie bliższej uwagi na szczegóły lub częste beztrioskie błędy w pracy szkolnej, pracy lub w innych czynnościach. 2. Częste niepowodzenia w utrzymaniu uwagi na zadaniach lub czynnościach związanych z zabawą 3. Często wydaje się nie słyszeć co zostało do niego (do niej) powiedziane. 4. Często niepowodzenia w postępowaniu wg. instrukcji albo w kończeniu pracy szkolnej, pomocy w domu lub obowiązków w miejscu pracy (ale nie z powodu zachowania opozycyjnego ani niezrozumienia poleceń) 5. Często upośledzona umiejętność organizowania zadań i aktywności. 6. Często unikanie lub silna niechęć do takich zadań, jak praca domowa wymagająca wytrwałego wysiłku umysłowego. 7. Często gubienie rzeczy niezbędnych do niektórych zadań lub czynności, jak wyposażenie szkolne, ołówki, książki, zabawki lub narzędzia. 8. Często łatwa odwracalność uwagi przez zewnętrzne bodźce. 9. Często zapominanie w toku codziennej aktywności.
<p>G2. Nadmierna aktywność. Co najmniej 3 z następujących objawów nadmiernej aktywności utrzymywały się przez co najmniej 6 m-cy w stopniu prowadzącym do nieprzystosowania lub w stopniu niezgodnym z poziomem rozwoju dziecka.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Często niespokojnie porusza rękoma lub stopami albo wierci się na krześle. 2. Opuszcza siedzenie w klasie lub w innych sytuacjach, w których oczekiwane jest utrzymanie pozycji siedzącej. 3. Często nadmierne rozbieganie lub wtrącanie się w sytuacjach, w których jest to niewłaściwe (w wieku młodzieńczym lub u dorosłych może występować jedynie poczucie niepokoju) 4. Często przesadna hałaśliwość w zabawie lub trudność w zachowaniu spokoju w czasie wypoczynku. 5. Przejawia utrwalony wzorec nadmiernej aktywności ruchowej, praktycznie nie modyfikowany przez społeczny kontekst i oczekiwania.
<p>G3. Impulsywność. Co najmniej 1 z następujących objawów impulsywności utrzymywał się przez co najmniej 6 m-cy w stopniu prowadzącym do nieprzystosowania lub niezgodnym z poziomem rozwoju dziecka :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Często udziela odpowiedzi zanim pytanie jest dokończone. 2. Często nie umie czekać w kolejce lub doczekać się swojej rundy w grach lub innych sytuacjach grupowych. 3. Często przerywa lub przeszkadza innym (np. wtrąca się do rozmów lub gier innych osób) 4. Często wypowiada się nadmiernie bez uwzględnienia ograniczeń społecznych.
<p>G4. Początek zaburzenia nie później niż w wieku 7 lat.</p>
<p>G5. Całościowość. Kryteria są spełnione w więcej niż jednej sytuacji, np. połączenie braku uwagi i nadaktywność występujące i w szkole i w domu lub zarówno w szkole jak i w innych okolicznościach, gdzie dzieci są obserwowane takich jak klinika (potwierdzenie takiej sytuacyjnej rozpiętości zwykle będzie wymagało informacji z więcej niż jednego źródła, relacje rodziców na temat zachowania w klasie mogą okazać się niewystarczające).</p>
<p>G6. Objawy G1-G3 powodują istotne klinicznie cierpienie lub upośledzenie w zakresie funkcjonowania społecznego, szkolnego lub zawodowego.</p>
<p>G7. Zaburzenie nie spełnia kryteriów całościowych zaburzeń rozwojowych, epizodu maniakalnego, epizodu depresyjnego, ani zaburzeń lękowych.</p>

Tab. 2. Kryteria diagnostyczne ADHD wg DSM V (American Psychiatric Association 2013).

<p>A U osoby badanej występuje trwały wzór zaburzeń uwagi i/lub nadruchliwości – impulsywność, która zakłóca funkcjonowanie i rozwój, a charakteryzuje się (1)/i lub (2) :</p> <p>(1) Sześć lub więcej z podanych poniżej objawów zaburzeń koncentracji uwagi musi utrzymywać się przez co najmniej 6 m-cy w stopniu, który jest niezgodny z poziomem rozwoju oraz bezpośrednio wpływa negatywnie na życie społeczne i szkolne/zawodowe. Uwaga : objawy nie są spowodowane zachowaniami opozycyjno-buntowniczymi, wrogością lub niezrozumieniem zadania/instrukcji. W przypadku starszych nastolatków i dorosłych (w wieku 17 lat i starszych) wymagane jest co najmniej pięć objawów.</p> <p>Zaburzenia koncentracji uwagi</p> <ul style="list-style-type: none"> – Osoba badana nie jest w stanie skoncentrować się na szczegółach podczas zajęć szkolnych, pracy lub w czasie wykonywania innych czynności (np. omija lub gubi dane, praca jest niedokładna). – często ma trudności z utrzymaniem uwagi na zadaniach i grach (np. ma trudności z koncentracją na wykładzie ,rozmowie ,lub długim czytaniu. – często wydaje się nie słuchać tego, co się do niego mówi (np. nawet w przypadku braku widocznych, rozpraszających bodźców.) – nie jest w stanie wykonać następujących po sobie instrukcji, lub skończyć wykonywanej pracy lub innych obowiązków (np. zaczyna zadanie, ale szybko traci koncentrację i zmienia aktywność). – często ma problemy ze zorganizowaniem sobie pracy lub innych zajęć (np. trudności z zarządzaniu kilkoma zadaniami; trudności w utrzymywaniu rzeczy w porządku; bałagan, chaotyczna praca, słabe zarządzanie czasem, niedotrzymywanie terminów). – Często unika, nie lubi , lub nie chce angażować się w zadania, które wymagają dłuższego wysiłku umysłowego (np. nauka szkolna lub odrabianie prac domowych, u nastolatków i osób starszych sporządzanie raportów, wypełnianie formularzy, przeglądanie dokumentów). – często gubi rzeczy niezbędne do pracy lub innych zajęć np. : zabawki, przybory szkolne, ołówki, książki, narzędzia. – łatwo rozprasza się pod wpływem zewnętrznych bodźców (u starszych nastolatków i dorosłych mogą występować niepowiązane myśli). – często zapomina o różnych codziennych sprawach (np. robieniu porządków, zakupów, u starszych nastolatków i dorosłych zapomnienie o oddzwonieniu, zapłaceniu rachunków, spotkaniu). <p>(2) Sześć lub więcej z podanych poniżej objawów nadruchliwości i impulsywności musi się utrzymywać przez przynajmniej 6 m-cy w stopniu, który jest niezgodny z poziomem rozwoju oraz bezpośrednio negatywnie wpływa na życie społeczne i Szkolne/zawodowe.</p> <p>Nadruchliwość</p> <ul style="list-style-type: none"> – dziecko ma często nerwowe ruchy rąk lub stóp bądź nie jest w stanie usiedzieć w miejscu. – wstaje z miejsca w sytuacjach wymagających spokojnego siedzenia (np. opuszcza swoje miejsce w klasie, biurze lub w innym miejscu pracy, bądź w innych sytuacjach wymagających pozostania na miejscu . – często chodzi po pomieszczeniu lub wspina się na meble w sytuacjach, gdy jest to zachowanie niewłaściwe - w szkole, w pracy, w domu. (Uwaga u młodzieży i dorosłych może być odczuwanie niepokoju) – często ma problemy ze spokojnym bawieniem się lub odpoczywaniem. – często jest w ruchu „biega jak nakręcone” – często jest nadmiernie gadatliwe. <p>Impulsywność</p> <ul style="list-style-type: none"> – często wyrывa się z odpowiedzią zanim pytanie zostanie sformułowane w całości (np. kończy zdanie za innych, nie potrafi zaczekać na swoją kolej w rozmowie). – często ma kłopoty z zaczekaniem na swoją kolej (np. w czasie oczekiwania w kolejce). – często przerywa lub przeszkadza innym (np. wtrąca się do rozmowy lub do zabawy, młodzież i dorośli mogą ingerować lub przejąć to co robią inni).
<p>B Kilka objawów nieuważności lub nadruchliwości, impulsywności były obecne przed 12 rokiem życia.</p>
<p>C Kilka objawów nieuważności lub nadruchliwości, impulsywności występują w dwóch lub więcej sytuacjach klinicznych (np. w domu, szkole, pracy, z przyjaciółmi lub krewnymi, w innych obszarach działania).</p>
<p>D Istnieją wyraźne dowody, że objawy zakłócają lub obniżają jakość funkcjonowania społecznego, szkolnego lub zawodowego.</p>
<p>E Objawy nie występują w przebiegu schizofrenii lub innych psychoz i nie można ich trafniej uznać za objawy innego zaburzenia psychicznego (np. zaburzeń nastroju, lękowych, dysocjacyjnych lub nieprawidłowej osobowości).</p>

1.1.2. Etiopatogeneza zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi.

Pomimo, że ADHD opisano po raz pierwszy przed blisko 150 laty, przyczyna zaburzenia jest wieloaspektowa i nadal nie do końca poznana. Początkowo za podłoże zespołu uznawano mikrouszkodzenia w obrębie centralnego układu nerwowego (CUN) (Słopień 2011), jednak na przełomie lat 60 i 70 XX wieku teorię tą obalono. W tym samym czasie Feingold zaproponował hipotezę związku pomiędzy rozwojem objawów ADHD a dietą bogatą w barwniki, konserwanty lub salicylany. Równocześnie kojarzono też ADHD ze spożywaniem rafinowanego cukru, co również nie zostało potwierdzone (Wolańczyk 1999).

W literaturze lat 60 XX wieku pojawił się nowy pogląd o znaczeniu czynników genetycznych w patogenezie zaburzenia, a faktyczny przełom w zakresie genetycznych uwarunkowań zespołu przyniosły lata 90 (Baranowska 2010). Aktualnie ADHD uważa się za zespół dziedziczny wielogenowo, co znajduje mocne uzasadnienie w badaniach prowadzonych wśród członków rodzin dzieci z ADHD. Ustalono bowiem, że rozpoznanie ADHD w rodzinie dziecka zwiększa nawet 5 – 7 krotnie ryzyko wystąpienia zespołu w porównaniu z dziećmi nieobciążonymi rodzinnym wywiadem w kierunku ADHD (Dąbkowski 2007). Wykazano też, że ryzyko wystąpienia zespołu u dziecka, w przypadku gdy jedno z rodziców cierpi na ADHD wynosi 57%, a u 30 % dzieci z zaburzeniem choruje też rodzeństwo (Pietrzak 2013).

Badania Schimelmanna i współpracowników zaowocowały identyfikacją regionu chromosomu odpowiedzialnego za powstanie ADHD, jest nim 5 p 13 (Sadowska 2011). Dodatkowo ustalono związek polimorfizmu genu transportera dopaminy (DAT), genów receptorów dopaminy DRD2, DRD3, DRD4, DRD5 a także genów hydroksylazy dopaminy (DBH) i katecholo-O-metylotransferazy (COMT) z występowaniem ADHD

(Słopeń 2006). Według autorów gen DRD 5 wiąże się z ADHD przebiegającym z zaburzeniami uwagi, natomiast gen DRD3 z zaburzeniami opozycyjno – buntowniczymi (Sadowska 2011). W wielu pracach podkreśla się też znaczenie polimorfizmu genu transportera serotoniny (5 HTT/SERT), genów receptorów serotoniny 5HT2A i 5 HT1B oraz nieprawidłowości układu noradrenergicznego w etiologii ADHD (Słopeń 2006).

Za mechanizmy patofizjologiczne leżące u podłoża zaburzenia uznaje się obecnie zaburzenia równowagi pomiędzy poziomami neuroprzekaźników a zwłaszcza dopaminy i noradrenaliny. Sugeruje się, że niska aktywność dopaminy skutkuje zaburzeniem koncentracji uwagi, zaś wysoka noradrenaliny sprawia, że organizm pozostaje w stanie stałego pobudzenia (Dąbkowski 2007).

Z kolei znaczny postęp w technice obrazowania mózgu pozwolił na zidentyfikowanie zmian strukturalnych w CUN u osób z ADHD w porównaniu z populacją dzieci w grupach kontrolnych. Różnice dotyczą w szczególności kory przedczołowej, ciała modzelowatego, jąder podkorowych oraz mózdzku. Pozytonowa emisyjna tomografia (PET) oraz tomografia pojedynczego fotonu ujawniły zmniejszoną perfuzję krwi w obszarach kory czołowej, skroniowej i mózdzku zaś zwiększoną w obszarze tylnym płatów ciemieniowych i potylicznych. Wykazano ponadto spadek zużycia glukozy w lewym płacie czołowym, co istotnie korelowało z nasileniem objawów klinicznych choroby (Sadowska 2011). Dlatego też, szeroko uznawana jest teoria Barkleya, amerykańskiego neurologa i psychiatry, która sugeruje, że przyczyną objawów zespołu ADHD jest deficyt funkcji hamujących i kontrolujących zachowanie wynikający ze zmian strukturalnych kory mózgowej (Baranowska 2011).

Poza genetyczną i neurochemiczną koncepcją etiopatogenezy ADHD wciąż aktualne są rozważania w zakresie znaczenia czynników środowiskowych, okołoporodowych i okołociążowych. Wśród nich wymienia

się urazy głowy, negatywny wpływ alkoholu i nikotyny na rozwijający się płód, wcześniactwo czy niską masę urodzeniową (Dąbkowski 2007). Natomiast prowadzone wcześniej dyskusje w zakresie potencjalnego związku pomiędzy rozwojem objawów ADHD a zbyt liberalnym wychowaniem dziecka uznane zostały już za bezpodstawne.

Obecnie zwraca się baczniejszą uwagę na możliwość udziału alergicznego tła atopowego, czyli alergicznego stanu zapalnego obejmującego różne narządy i układy w etiopatogenezie ADHD. Przesłankami wskazującymi na potencjalną możliwość związku etiopatogenetycznego pomiędzy wspomnianymi procesami chorobowymi były pierwotnie obserwacje w zakresie współwystępowania ADHD i alergicznych chorób atopowych (Shy 2012, Buske- Kirschbaum 2013).

1.2. Alergia na pokarmy u dzieci.

Alergia na pokarmy jest definiowana, jako stan immunologicznej nadwrażliwości w odniesieniu do alergenów pokarmowych. Według źródeł literaturowych problem ten dotyczy od 2 do 10% ogólnej populacji dzieci. Największe ryzyko wystąpienia tego typu alergii obserwuje się w przypadku dzieci do 2 roku życia, z najwyższą odsetkową zachorowalnością w 1 roku życia dziecka. Niepożądana reakcja immunologiczna wywołana ekspozycją na uczulający pokarm może być IgE-zależna, IgE niezależna lub mieszana (Lis 2013). Jako najczęstsze źródła alergenów u dzieci wymienia się mleko krowie, białko jaja kurzego, pszenicę, soję oraz ryby. Manifestacja kliniczna alergii pokarmowej bywa różna i może obejmować układ pokarmowy, oddechowy i skórę (Rosińska 2007).

Uczulenie na alergeny pokarmowe najczęściej rejestrowane jest u dzieci chorych na atopowe zapalenie skóry (AZS) o ciężkim przebiegu klinicznym, które manifestuje się w ciągu pierwszych 3 miesięcy życia.

W przypadkach takich istotne znaczenie mają takie elementy jak mniejsze wydzielanie kwasu solnego w żołądku dziecka, niskie stężenie wydzielniczej IgA w przewodzie pokarmowym oraz dysbakterioza przewodu pokarmowego (Lis 2013). Uważa się, że wystąpienie uczulenia na pokarmy u dziecka obciążonego rodzinnie chorobami atopowymi stanowić może czynnik stymulujący zaostrzenie stanu zapalnego skóry w przebiegu AZS, ale jedynie w przypadkach, gdy uczulenie to charakteryzuje faktyczne znaczenie kliniczne (Czarnecka – Operacz 2012).

Z uwagi na stopniowe dojrzewanie układu immunologicznego i pokarmowego dziecka chorego na AZS obserwuje się zjawisko tzw. „wyrastania z alergii” choć w świetle ostatnich badań coraz częściej obserwuje się zmianę „naturalnej historii alergii na pokarmy” co może wiązać się z przewlekłym przetrwaniem objawów klinicznych do późnego dzieciństwa a nawet dorosłości (Netting 2013).

Jak dotąd leczenie alergii na pokarmy opierało się głównie na prowadzeniu diet eliminacyjnych, co często prowadziło do obniżenia jakości życia dziecka a nawet było źródłem poważnych zaburzeń rozwoju osobniczego (Mach – Tomalska 2012). Warto podkreślić, że mylono niejednokrotnie samo pojęcie uczulenia na pokarmy, z klinicznie istotną alergią na pokarmy i wdrażano restrykcyjne diety eliminacyjne jedynie w oparciu o wyniki diagnostycznych badań alergologicznych, cechujących się jak powszechnie wiadomo niską czułością i swoistością, różniącą się zresztą w zależności od badanego pokarmu.

Na przestrzeni ostatnich lat podkreśla się szeroko znaczenie mikroflory jelitowej (mikrobiom przewodu pokarmowego) oraz możliwość jej modyfikacji poprzez stosowanie nowej generacji probiotyków. Jest to niezwykle „kusząca” opcja profilaktyczna – lecznicza m.in. w przypadku rozmaitych chorób alergicznych. Uważa się, że szczepy probiotyczne mogą kształtować odpowiedź immunologiczną i odgrywać kluczową rolę

w prewencji chorób alergicznych (Lau 2013). Część opublikowanych badań w zakresie profilaktycznej suplementacji probiotykami wykazała ograniczenie wystąpienia objawów chorób alergicznych w tym AZS. Dotyczyło to zazwyczaj suplementacji *Lactobacillus rhamnosus* (Kuitunen 2013). Chociaż kwestia stosowania produktów mikrobiologicznych w profilaktyce i terapii chorób alergicznych jest bardzo obiecująca, to bezwzględnie konieczne są dalsze szczegółowe badania w zakresie możliwości modyfikacji nieprawidłowego mikrobiomu przewodu pokarmowego pacjentów, poprzez stosowanie preparatów o ściśle dobranym składzie dla poszczególnych atopowych jednostek chorobowych, a nawet poszczególnych pacjentów. Będzie to zatem jeden z wielu elementów zindywidualizowanej terapii, do której dąży aktualnie medycyna na całym świecie.

Równie ciekawe badania z okresu ostatnich 2 lat zwracają uwagę na logikę immunologiczną i kliniczną suplementacji witaminy D w profilaktyce chorób związanych z alergią na pokarmy. Wielu badaczy uznaje, że niski poziom witaminy D jest jednym z wielu czynników predysponujących do rozwoju chorób alergicznych. W literaturze można znaleźć również prace wskazujące na poprawę stanu klinicznego u chorych z objawami alergii atopowej po suplementacji witaminy D w stosunku do placebo, jednak wyniki te nie osiągnęły istotności statystycznej. Aktualnie brak jest spójnych danych, niemniej prowadzone są badania nad rolą tej witaminy w ewentualnej poprawie i prewencji chorób alergicznych (Litonjua 2012).

1.3. Alergia powietrzno pochodna u dzieci.

W świetle wyników badań epidemiologicznych w zakresie alergicznych chorób atopowych podstawowe znaczenie kliniczne przypisuje się alergenom roztocza kurzu domowego, sierści i naskórka zwierząt futerkowych, alergenom pyłku traw i zbóż oraz grzybów pleśniowych. Uczulenie IgE zależne w odniesieniu do roztocza kurzu domowego dotyczyć może nawet 130 mln ludzi na całym świecie i szacuje się, że obejmuje 50 % chorych na astmę oskrzelową (Calderon 2014). Obecnie znanych jest ponad 50 tysięcy gatunków roztocza, natomiast istotne znaczenie w rozwoju objawów alergicznych chorób atopowych przypisuje się głównie *Dermatophagoides pteronyssinus* oraz *Dermatophagoides farinae*. Roztocza pod względem taksonomicznym to pajęczaki bytujące w środowisku domowym, a nośnikiem ich alergenów są odchody, które zachowują właściwości alergizujące nawet w najbardziej niekorzystnych warunkach środowiska (Mędrała 2006). Od kilkunastu lat prowadzone są badania nad związkiem aktywności proteolitycznej alergenów roztoczowych i ich zdolnością do wywołania reakcji immunologicznej. Jak się okazuje najsilniejszy potencjał uczulający mają alergeny Der p 1 oraz Der f 1, które są enzymami trawiennymi tych stawonogów (Przybysz 2005).

Uczulenie w odniesieniu do alergenów pochodzenia zwierzęcego według danych szacunkowych, występuje u 15 – 30% ogólnej populacji chorych na schorzenia o podłożu alergicznym. Zasadniczym źródłem alergenów zwierzęcych są wydzieliny gruczołów ślinowych, łojowych i potowych oraz złuszczenia naskórka, sierść natomiast nie jest sama w sobie alergenem a jedynie nośnikiem substancji białkowych pochodzących ze śliny i innych naturalnych wydzielin zwierząt (Lis 2013).

W środowisku domowym podstawowymi źródłami uczulających alergenów są psy i koty. Jak wiadomo stała ekspozycja na alergeny

pochodzenia zwierzęcego w przypadku osoby obarczonej genetyczną predyspozycją do niekontrolowanej produkcji i uwalniania asIgE może prowadzić zarówno do faktycznego rozwoju uczulenia i objawów choroby alergicznej, jak też do powstania naturalnej tolerancji w odniesieniu do tej grupy alergenów środowiskowych. Ten aspekt pozostaje nadal ciekawym tematem dyskusji.

W świetle literatury anglojęzycznej ostatnich lat opublikowane prace wskazują na związek posiadania psa z redukcją świszczącego oddechu i astmy oskrzelowej. Zebrane dowody mogą sugerować, że posiadanie psa we wczesnym dzieciństwie działa protekcyjnie na rozwój chorób alergicznych. Badania ukazują, że obecność psa może być związana z wyższym poziomem endotoksyn w kurzu domowym, co stymuluje produkcję cytokin, a co za tym idzie produkcję limfocytów Th1 i spadek podatności na rozwój alergii (Willak -Janc 2012).

Konkurencyjne badania kanadyjskich naukowców z 2009 roku, podtrzymują hipotezę, że mieszkanie z psem i kotem w dzieciństwie zmniejsza ryzyko rozwoju atopii w wieku dorosłym. Nie jest jasne dlaczego obecność dwóch zwierząt działa protekcyjnie, być może ekspozycja na dwa różne alergeny ma działanie immunomodulujące, które nie ujawnia się przy kontakcie z pojedynczym alergenem (Mandhane 2009). W opozycji do tych badań prezentowane są jednak wyniki analiz retrospektywnych, które wskazują na wyższe występowanie alergii w rodzinach dzieci z obecnością psa i kota w domu (Nicholas 2011).

W rozwoju alergii powietrzno pochodnej duże znaczenie mają również alergeny pyłku roślin, które mogą być odpowiedzialne za indukowanie objawów alergicznego nieżyt błony śluzowej nosa i spojówek (ANNiS). Właściwości alergizujące posiadają przede wszystkim pyłki roślin wiatropylnych o niskim ciężarze , podczas gdy rośliny zapyłane przez owady z uwagi na dużą lepkość i ciężar, nie unoszą się w powietrzu i nie

charakteryzują się kliniczną istotnością. Alergeny pyłku roślinnego są białkami lub glikoproteinami i w przypadku gatunków spokrewnionych charakteryzują się reaktywnością krzyżową przy udziale białka wiążącego wapń (Lis 2013).

Alergeny pyłku traw i zbóż zostały usystematyzowane w 7 grup i są najlepiej zbadanymi alergenami pyłku roślin. Bylica pospolita należy do alergenów pyłku chwastów, której kwiaty wytwarzają duże ilości małych rozmiarów ziaren pyłków. Wiadomo, że ziarna, obok alergenów białkowych, zawierają seskwiterpeny, które po kontakcie ze skórą mogą prowadzić do powietrzno pochodnego wyprysku kontaktowego (Czarnecka – Operacz 2001).

Spośród alergenów pyłku drzew na uwagę zasługują alergeny olszy, brzozy i leszczyny, które ze względu na swoją alergenicność mają największe znaczenie kliniczne. Wiadomo, że zawartość pyłku roślinnego w aeroplanktonie zależy od warunków atmosferycznych i stopnia zanieczyszczenia powietrza, a w zależności od strefy klimatycznej, obserwuje się różnice w czasie rozpoczęcia i zakończenia pylenia co ma niezaprzeczalne znaczenie kliniczne (Mędrala 2006).

Zarodniki grzybów pleśniowych znajdują się w sporach i fragmentach grzybni stanowiąc główną część aeroplanktonu. Uważa się, że u pacjenta obciążonego atopią objawy całoroczne wywołują tzw. zarodniki wewnątrzdomowe z rodzaju *Aspergillus* oraz *Penicillium*, natomiast objawy sezonowe zarodniki zewnętrzdomowe, do których należą grzyby z rodzaju *Alternaria* i *Cladosporium*. W przypadku tych ostatnich najwyższe stężenie w naszej strefie klimatycznej notuje się w miesiącach letnich. Drobne zarodniki pleśni łatwo unoszą się w powietrzu i bez przeszkód penetrują do układu oddechowego. Uczulenie na alergeny pleśni rzadko ma charakter izolowany, towarzyszy zwykle uczuleniu na inne alergeny powietrzno pochodne (Lis 2013).

1.4. Zjawisko alergii kontaktowej u dzieci.

Alergiczne kontaktowe zapalenie skóry (ACD) jest odmianą wyprysku inicjowaną przez odpowiedź immunologiczną w odpowiedzi na uczulający hapten związany z białkami endogennymi. Historycznie ACD u dzieci uważano generalnie za rzadkość, jednak aktualnie wiadomo jest, że do kontaktowego uczulenia na alergeny środowiskowe może już dojść we wczesnym dzieciństwie. Uważa się, że bardzo istotne znaczenie w rozwoju alergicznej reakcji kontaktowej u dziecka mają takie elementy jak zaburzona struktura i funkcjonowanie bariery naskórkowej (przykładowo u dzieci chorych na AZS) oraz nieustannie powtarzająca się ekspozycja na potencjalne alergeny kontaktowe. Za najczęściej uczulające alergeny kontaktowe w przypadku populacji pediatrycznej uznaje się siarczan niklu, chlorek kobaltu, neomycynę, mertiolat, balsam peruwiański, formaldehyd, quaternium 15, kalafonię oraz lanolinę (Lis 2013). Siarczan niklu jest najczęstszym alergenem kontaktowym w ogólnej populacji dzieci, a jedną z głównych przyczyn uczulenia jest zgoda rodziców na zakładanie niklowanych kolczyków u ich dzieci, a co ciekawe nawet tych chorych na AZS (Beattie 2007).

Uważa się, że rozmaite produkty przemysłu kosmetycznego przeznaczone do pielęgnacji skóry dziecka są potencjalnym źródłem niebezpiecznych haptenów (de Waard – van der Spek 2013). Opublikowane niedawno wyniki międzynarodowych badań wielośrodkowych, wykazały, że metylotiazolina zawarta w „mokrych chusteczkach” stanowić może istotny czynnik spustowy wyzwolenia kontaktowej reakcji alergicznej u małych dzieci (Chang 2014).

W ciągu ostatnich lat opisano też wśród populacji dziecięcej rozwój reakcji alergicznej typu opóźnionego po kontakcie z alergenami mieszanki henna/4 fenylenodwuamina (PPD). Jak wiadomo PPD jest składnikiem

substancji stosowanych w tzw. „czasowych tatuażach wakacyjnych”, które są szczególnie popularne wśród dzieci (Turan 2013). Warto podkreślić, że nadwrażliwość na PPD ma duże znaczenie kliniczne, bowiem parafenyldwuamina reaguje krzyżowo m.in. z miejscowymi środkami znieczulającymi, sulfonamidami oraz kwasem paraaminobenzoesowym powszechnie występującym w filtrach przeciwsłonecznych. Co więcej alergia kontaktowa w odniesieniu do PPD niesie za sobą dalsze, poważne konsekwencje, chociażby w kwestii wyboru przyszłego zawodu (Willak - Janc 2009).

Jak już wspomniano alergiczne kontaktowe zapalenie skóry u dzieci jest coraz częstsze, natomiast niestety diagnostyka w tym zakresie nie zawsze jest prowadzona. Aktualnie zaleca się wdrażanie diagnostyki alergologicznej w zakresie reakcji opóźnionej u wszystkich pacjentów z klinicznym objawami przewlekłego wyprysku, który nie reaguje na klasyczne metody terapeutyczne. Oczywiście dotyczy to również dzieci narażonych przecież na działanie szerokiego panelu uczulających alergenów kontaktowych (Lis 2013).

Szeroko zakrojone badania populacyjne i retrospektywne z lat 2003 do 2011 prowadzone na terenie Danii wykazały potwierdzenie alergii kontaktowej u 25 % dzieci prezentujących kliniczne objawy wyprysku. Alergiczną reakcję kontaktową zarejestrowano przynajmniej w zakresie jednego z alergenów standardowego zestawu dziecięcego stosowanego w naskórkowych testach płatkowych (Simonsen 2014). Naturalnie kluczowe znaczenie w prawidłowej interpretacji wyników diagnostyki alergologicznej mają informacje uzyskane z badania podmiotowego wskazujące na przyczynowo - skutkową zależność pomiędzy ekspozycją na konkretny, uczulający czynnik a pojawiającymi się objawami choroby. Natomiast logiczną trudnością w praktyce klinicznej jest realna możliwość określenia czynnika wyzwalającego. Jak wiadomo znanych jest obecnie ponad 3500

potencjalnie uczulających haptenuów środowiskowych, a zatem pełna diagnostyka w tak szerokim zakresie nie jest aktualnie możliwa (Lis 2013).

1.5. Związek pomiędzy atopowymi chorobami alergicznymi a rozwojem objawów ADHD.

Choroby alergiczne są często rozpoznawane u dzieci i zazwyczaj charakteryzują się przewlekłym przebiegiem. Ze względu na ich objawy kliniczne, które bywają różnie nasilone mogą zaburzać sen, prowadzić do deficytu uwagi w ciągu dnia, drażliwości i nadpobudliwości, które jak już wspomniano wcześniej są klasycznymi składowymi ADHD.

Związek pomiędzy pojawieniem się klinicznych objawów ADHD z chorobami alergicznymi pozostaje nadal niejasny i stanowiło to inspirację do podjęcia niniejszego projektu badawczego (Hak 2013, Tsai 2013, Shyu 2012).

Co prawda pierwsze opisy poruszające problem zależności pomiędzy chorobami alergicznymi a ADHD pochodzą sprzed 25 lat, to jednak nadal ukazują się publikacje potwierdzające ewentualność powiązań pomiędzy wspomnianymi problemami klinicznymi u dzieci (Chen 2014, Genuneit 2014, Tsai 2013).

Przegląd systematyczny literatury dokonany przez Ching - Shan Shyu w oparciu o prace publikowane w latach 1988 – 2010 dotyczył konkretnie 12 projektów badawczych. Przeprowadzona analiza wykazała związek pomiędzy rozwojem astmy oskrzelowej a ADHD oraz 6 badań w których potwierdzono pozytywną korelację pomiędzy rozwojem objawów AZS oraz ADHD. Autor w swojej pracy podważa jednak wiarygodność większości dotychczasowych badań, powołując się na błędy metodologiczne, dotyczące m.in. prawidłowego zdefiniowania wymienionych chorób. W badaniu

własnym z wykorzystaniem bazy danych NHI (National Health Index) przeanalizował szczegółowo zależność pomiędzy AZS, alergicznym nieżytem nosa (AR) oraz astmą oskrzelową (AB) oraz ich współwystępowanie z ADHD. Autor wykazał, iż nie istnieje istotny związek pomiędzy występowaniem AZS a rozwojem objawów ADHD, w przeciwieństwie do AR, gdzie taka współzależność ma miejsce (Shyu 2012).

Innego zdania są Tsai i współpracownicy, którzy w oparciu o bazę danych Taiwan's National Health Insurance sugerują, że jedynie współistniejące ze sobą choroby alergiczne, włączając w to AR oraz AZS; AR oraz AB; AR i AB oraz AZS (z pominięciem przypadków współistnienia AB z AZS) mogą zwiększać ryzyko ADHD. Uznano też, że głównym czynnikiem predysponującym jest AR (Tsai 2011).

Ostatnio opublikowane badania kohortowe rzucają nowe światło na powiązanie AZS z ADHD. Badania te konsekwentnie sugerują, że AZS nawet, jeśli nie utrzymuje się powyżej 2 roku życia, to jest istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju ADHD (Romanos 2011).

Przedstawione dane epidemiologiczne wykazują, że ryzyko pojawienia się objawów ADHD u dzieci z rozpoznanym AZS jest 1,5 razy większe w porównaniu z populacją dzieci zdrowych i wynosi 10% (Romanos 2010, Schmidt 2009).

Buske – Kirschbaum w swoich publikacjach sugeruje trzy potencjalne, niewykluczające się modele wyjaśniające współwystępowanie wymienionych schorzeń. Autor przyjmuje, że wystąpienie AZS u dziecka naraża dojrzewający CUN na podwyższony poziom cytokin zapalnych oraz istotnie wyższy poziom stresu wynikający z samej choroby podstawowej. Wydaje się, że oba czynniki mają wpływ na rozwój poszczególnych obszarów mózgu i układu neuroprzekaźników, co ma znaczenie dla funkcji wykonawczych w tym koncentracji, motywacji, motoryki i kontroli

poznawczej. Autor spekuluje, że może to doprowadzić do trwałych zmian w CUN zwiększając ryzyko rozwoju objawów ADHD. Inny model sugeruje, że pojawienie się AZS może być wyzwolone sytuacjami stresogennymi, a zatem stres związany z ADHD wynikający m.in. z problemów środowiskowych i międzyludzkich może mediować wystąpienie alergicznej choroby atopowej. Alternatywnie trzeci model koncentruje się na roli takich czynników jak: genetyka czy programowanie płodowe, które mogą doprowadzić do współwystępowania tych chorób. Badacz podkreśla jednak, że modele są oparte na dowodach eksperymentalnych i znaczna ich część wciąż ma charakter spekulatywny (Buske – Kirschbaum 2013).

W 2013 roku opublikowano pracę opartą na badaniach z Tajwanu, która dostarcza kolejnych hipotez na współwystępowanie ADHD i AZS. Hipoteza immunopatologiczna stanowi, że cytokiny prozapalne wzbudzone przez reakcje alergiczne aktywują mechanizmy neuroimmunologiczne prowadząc do zaburzeń neurobehawioralnych, w tym ADHD. Kolejna zaś hipoteza wiąże te choroby z istnieniem wspólnych objawów dodatkowych takich jak zaburzenia snu. Tsai wraz z zespołem tłumaczy tą hipotezę faktem, że dzieci chore na AZS często mają problemy ze snem wynikające z choroby podstawowej, co wpływa na obniżenie koncentracji i roztargnienie. ADHD natomiast wywołuje niepokój psychiczny, co może stać się czynnikiem pogarszającym AZS (Tsai 2013).

Istotność snu dla rozwoju mentalnego i behawioralnego była podkreślana już wcześniej przez rozliczne badania wykazujące jednoznacznie, że zaburzenia snu w niemowlęctwie są powiązane z zaburzeniami zachowania i problemami psychologicznymi w dalszym życiu, takimi przykładowo jak wzmożona drażliwość oraz trudne usposobienie (Romanos 2011).

Pomimo istniejących dowodów na to, że ADHD jest jednostką chorobową o czynnikach neurobiologicznych nadal toczy się szeroka debata

czy objawy kliniczne ADHD mogą być indukowane w wyniku nadwrażliwości na niektóre pokarmy lub dodatki stosowane w przemyśle spożywczym. Co więcej dyskusja nabrała ostatnio szczególnej aktywności po opublikowaniu wyników badania randomizowanego, sugerującego, że u niektórych dzieci chorych na ADHD restrykcyjna dieta eliminacyjna może poprawić ich stan kliniczny (Pellser 2011).Warto podkreślić, że wcześniej opublikowane badania dostarczały jedynie ograniczonych dowodów na to, że konserwanty stosowane w produktach pokarmowych wpływać mogą na pojawienie się objawów ADHD u zdrowych wcześniej dzieci. Odkrycie to zostało wyczerpująco zbadane przez Europejskie Biuro do Spraw Żywności i Leków, i w końcowym efekcie przeprowadzonych analiz uznano, że kliniczna istotność postulowanego efektu jest niska (Romanos 2011).

Reasumując, mimo iż nowe prace badawcze nad znaczeniem diety w patogenezie ADHD są metodologicznie lepiej zaprojektowane to problem ten pozostaje w opinii większości badaczy nadal kontrowersyjny.

Kolejnym ciekawym aspektem nurtującym świat naukowy jest możliwy udział AB w rozwoju objawów ADHD. Wyniki badań grupy holenderskiej z 2013 roku są zgodne z wieloma poprzednimi opracowaniami, które sugerują związek między wczesną astmą a późniejszym rozpoznaniem ADHD. Podobnie wyniki szeroko zakrojonego badania koreańskiego przeprowadzonego w tym samym czasie, również potwierdziło tą zależność. Badacze wykazali, że ryzyko wystąpienia ADHD w grupie dzieci chorych na AB było 1,60 razy większe w porównaniu z grupą kontrolną (Kwon 2014).

Podobnie Chen podtrzymuje hipotezę, że AB we wczesnym dzieciństwie zwiększa ryzyko rozwoju ADHD. Autor w swojej pracy podkreśla konieczność przeprowadzenia dalszych badań i próbę odpowiedzi na pytanie czy wczesne włączenie leczenia przeciwastmatycznego zmniejszy objawy lub zapobiegnie rozwojowi ADHD (Chen 2013).

Pomimo dużego zainteresowania związkiem pomiędzy AB a ADHD potencjalne mechanizmy leżące u podłoża tych korelacji wciąż są przedmiotem dyskusji. Jedni badacze uważają, że omawiany związek może wynikać ze wspólnych czynników ryzyka jak: niska waga urodzeniowa, niski status społeczno - ekonomiczny czy nieprawidłowy rozwój płodu (Ortqvist 2009, Almqvist 2005). Inni są zdania, że ADHD jest następstwem stosowania leków przeciwastmatycznych takich przykładowo jak glikokortykosteroidy wziewne. Zwolennicy tej koncepcji powołują się na przypadki, w których dochodziło do zmiany zachowania i psychoz u dzieci stosujących wymienione leki, choć obszerne badania wskazały, że nie ma dowodów na poważne następstwa neuropsychiatryczne stosowania glikokortykosteroidów wziewnych (Bender 1998).

Mongensen wraz z zespołem postuluje wpływ podłoża genetycznego, mogącego warunkować współwystępowanie obu tych chorób. Autor w swojej pracy wykazał, że ryzyko wystąpienia ADHD u bliźniąt z rozpoznaną AB jest dwukrotnie wyższe niż u dzieci zdrowych bez objawów AB i prognozuje, że może to wynikać właśnie z uwarunkowań genetycznych (Hak 2013). Badanie to jest spójne z dwoma wcześniejszymi opracowaniami, jednak jak dotąd nie przeprowadzono molekularnych badań genetycznych potwierdzających słuszność tej koncepcji (Biederman 1994, Hammernes 2005).

Wiele dotychczasowych prac poświęcono próbie ustalenia związku pomiędzy występowaniem klinicznych objawów AR oraz ADHD. Badanie Brawleya, w którym udział wzięło 30 dzieci z rozpoznaniem ADHD ujawniło wystąpienie AR u 80% tych dzieci, a u 61% wykazano dodatkowo wyniki STP (Brawley 2004). Podobnie w badaniu Suwana częstość wystąpienia dodatnich wyników STP u pacjentów ADHD była wyższa niż w grupie kontrolnej ($p=0,043$). Do najczęściej uczulających alergenów należał: *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, karaluch niemiecki, karaluch amerykański i alergeny pyłku trawy bermudzkiej. Nie

stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami odnośnie alergenów z wyjątkiem pyłku wspomnianej trawy Johnsona. Z kolei częstość wystąpienia AR była wyższa w grupie dzieci z rozpoznaniem ADHD, w porównaniu z grupą kontrolną ($p=0,008$) (Suwan 2011).

Możliwe wyjaśnienie związku pomiędzy AR a ADHD zazwyczaj opierało się na charakterystycznym dla pacjentów występowaniu zaburzeń snu, które u chorych na AR może prowadzić w naturalny sposób do uczucia zmęczenia w ciągu dnia, braku koncentracji i impulsywności, a zatem typowych objawów ADHD (Dahl 1996, Slattery 2005, Bliass 2008).

Z kolei Craig wraz z zespołem wykazał, że stosowanie glikokortykosteroidów donosowych niesie poprawę w zakresie bezsenności niwelując tym samym drażliwość i poprawiając koncentrację w ciągu dnia (Craig 1998). Stało się to podstawą do dalszych badań, które zaowocowały stwierdzeniem, że terapia łączona cyteryzyną i środkiem psychostymulującym była lepsza niż terapia oparta na pojedynczym leku, w zakresie zarówno objawów nieżyty nosa, jak też ADHD (Malamed 2004).

Dokonując szczegółowego przeglądu literatury poświęconej ADHD wydaje się, że jak dotąd nie badano ewentualnego znaczenia objawów alergicznego nieżyty spojówek oraz alergii kontaktowej prowadzącej do rozwoju alergicznego wyprysku kontaktowego w indukowaniu objawów, bądź modulowaniu przebiegu ADHD.

Zatem, podsumowując wyniki wieloletnich badań wielośrodkowych, oraz rozbieżność pomiędzy nimi w aspekcie wniosków końcowych, uznać można, że problem znaczenia chorób alergicznych u dzieci z rozpoznaniem ADHD pozostaje nadal niewyjaśniony.

2. Założenia i cele pracy.

Doniesienia literaturowe na temat zależności pomiędzy chorobami alergicznymi a ADHD są niejednoznaczne. W piśmiennictwie można znaleźć sprzeczne poglądy dotyczące istnienia bądź braku związku pomiędzy tymi zaburzeniami. Cele podjętych badań były następujące:

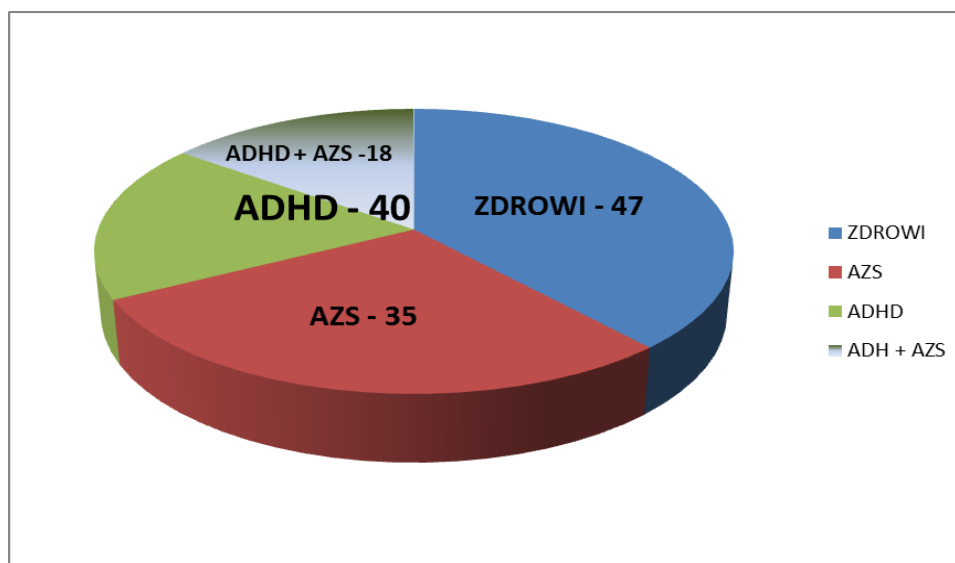
1. Ocena częstości występowania uczulenia na alergeny atopowe i kontaktowe w populacji dzieci z rozpoznaniem ADHD.
2. Analiza charakterystyki alergenów uczulających w badanej populacji.
3. Szczegółowa analiza porównawcza pomiędzy pacjentami z rozpoznaniem ADHD oraz AZS, grupą dzieci chorych na AZS , oraz grupą dzieci zdrowych w aspekcie uczulenia IgE – zależnego oraz alergii kontaktowej.
4. Analiza porównawcza wybranych parametrów immunologicznych w oparciu o surowicze stężenia cIgE, IL2, IL4, IL13 oraz IL31 pomiędzy badanymi grupami dzieci .

3. Materiał i metodyka.

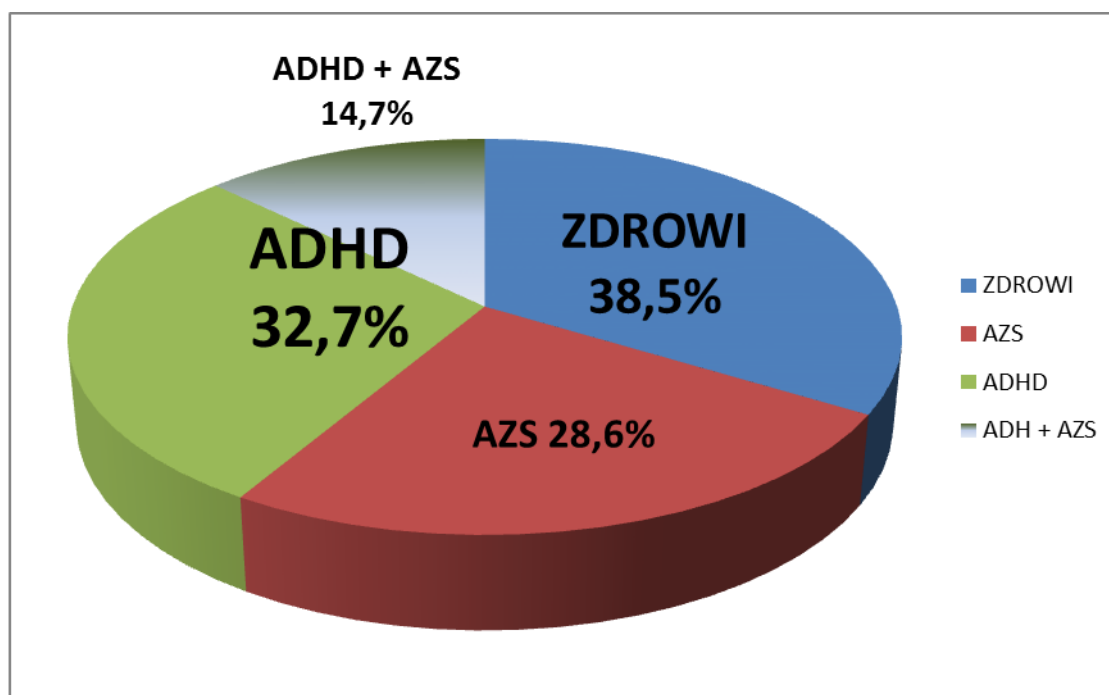
3.1. Materiał.

Badaniu poddano grupę 40 dzieci z rozpoznaniem ADHD w wieku od 5 do 18 lat, w tym 18 pacjentów ze współistniejącymi objawami AZS oraz dwie grupy kontrolne. Pierwszą grupę kontrolną stanowiło 35 dzieci chorych na AZS w wieku od 6 do 14 lat, natomiast drugą 47 dzieci zdrowych, bez rodzinnego obciążenia oraz klinicznych objawów żadnej z alergicznych chorób atopowych (Ryc. 1).

Ryc. 1 Charakterystyka liczebności poszczególnych grup badanych pacjentów



Ryc. 2 Odsetkowy rozdział poszczególnych grup badanych pacjentów



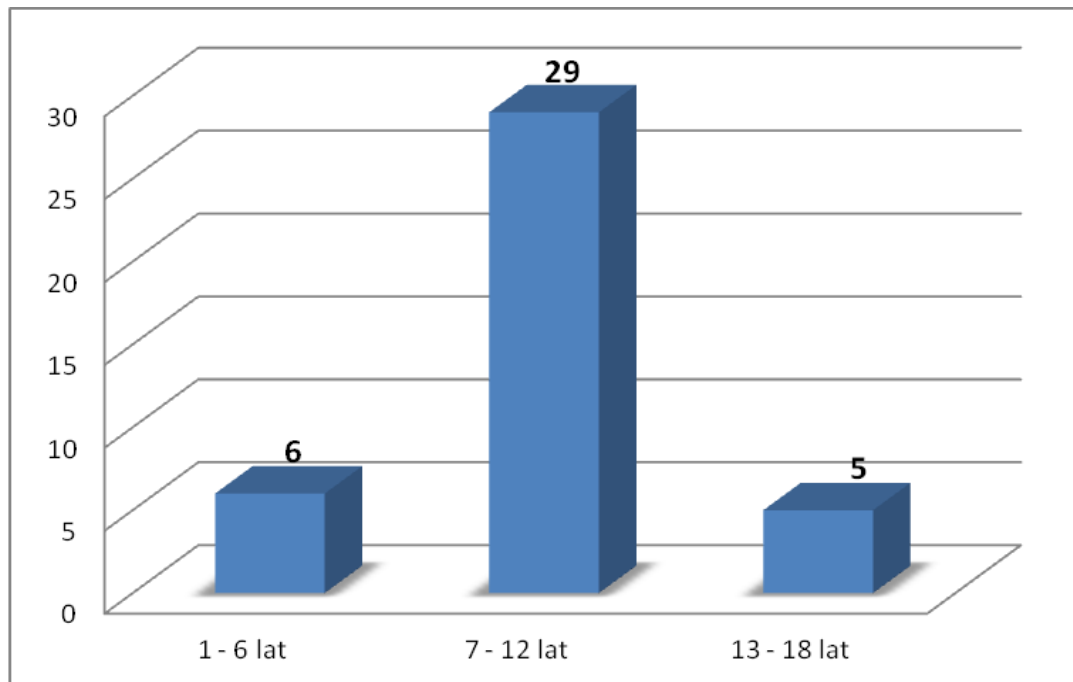
3.1.1. Charakterystyka grupy pacjentów z rozpoznaniem ADHD.

Do grupy tej zakwalifikowano 40 dzieci w wieku od 5 do 18 lat hospitalizowanych w Klinice Neurologii Wieku Rozwojowego w Poznaniu lub będących pod opieką Ośrodków Psychologiczno - Pedagogicznych w Poznaniu. Warunkiem włączenia do badania było potwierdzone przez psychiatrów rozpoznanie ADHD zgodnie z kryteriami diagnostycznymi ICD10 oraz DSM IV.

W badanej grupie chłopcy stanowili 87,5% (35 osób), a dziewczynki 12,5% (5 osób).

Średni wiek w tej grupie chorych wynosił 9 lat. Najmłodsza osoba ukończyła 5 a najstarsza 16 lat. Strukturę wieku w tej grupie pacjentów przedstawia rycina (Ryc. 3).

Ryc. 3 Struktura wieku pacjentów z rozpoznaniem ADHD

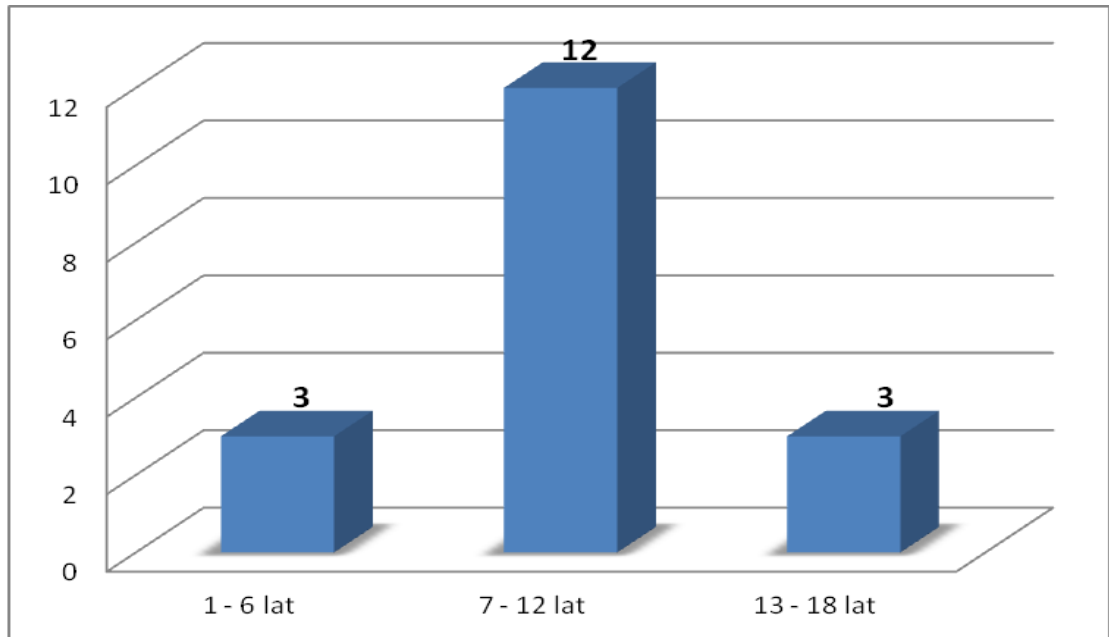


3.1.2. Charakterystyka grupy pacjentów z rozpoznaniem ADHD oraz AZS.

W 40 osobowej grupie pacjentów z ADHD wyodrębniono 18 osobową podgrupę chorych z dodatkowym rozpoznaniem AZS. Rozpoznanie to ustalono w oparciu o kryteria Hanifina i Rajki, jak również na podstawie informacji w wywiadzie potwierdzających postać niemowlęcą lub dziecięcą choroby.

W podgrupie tej chłopcy stanowili 83,3% (15 osób) a dziewczynki 16,7% (3 osoby). Średni wiek chorych wynosił 9,7 lat. Najmłodsza osoba ukończyła 5 a najstarsza 16 lat. Strukturę wieku w tej grupie przedstawia rycina (Ryc. 4).

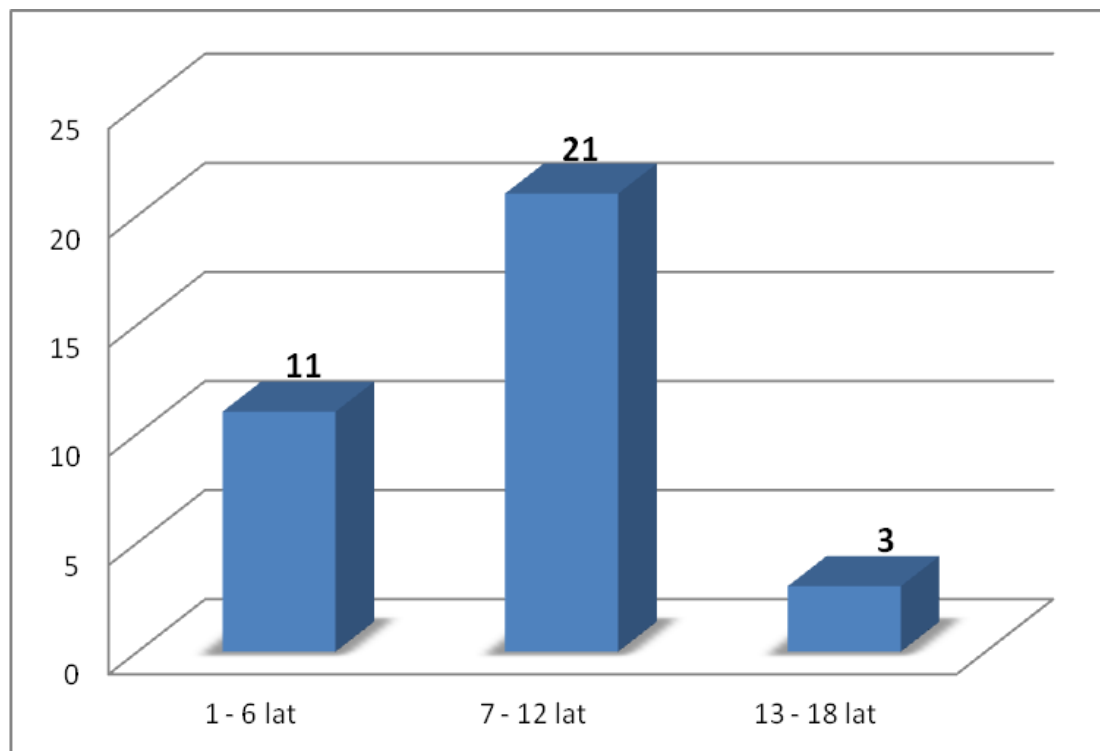
Ryc. 4 Struktura wieku pacjentów z rozpoznaniem ADHD oraz AZS



3.1.3. Charakterystyka pierwszej grupy kontrolnej (dzieci chore na AZS).

Pierwszą grupę kontrolną stanowiło 35 dzieci leczonych z powodu AZS w Katedrze i Klinice Dermatologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. W tej grupie znalazło się 16 dziewcząt (45,7%) i 19 chłopców (54,3%). Średnia wieku wynosiła 8,7 lat. Najmłodsza ukończyła 6, a najstarsza 14 lat. Strukturę wieku w tej grupie przedstawia rycina (Ryc. 5).

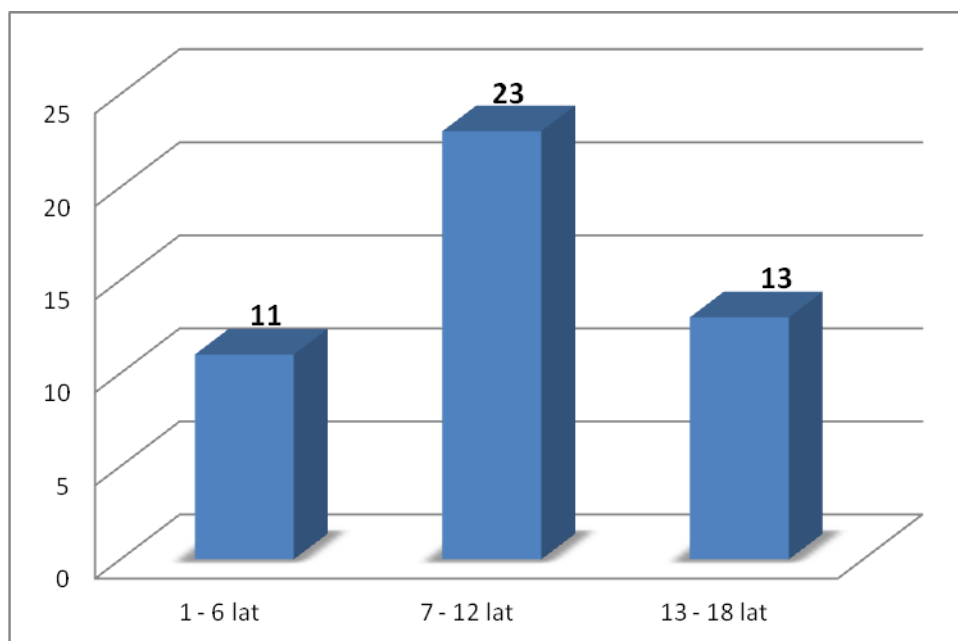
Ryc. 5 Struktura wieku pacjentów w grupie chorych na AZS



3.1.4. Charakterystyka drugiej grupy kontrolnej (dzieci zdrowe).

Druga grupę kontrolną stanowiło z kolei 47 zdrowych dzieci bez obciążenia rodzinnego oraz objawów alergicznych chorób atopowych. W omawianej grupie chłopcy stanowili 23,4% (11 osób) a dziewczynki 76,6% (36 osób). Najmłodsza ukończyła 5 a najstarsza 17 lat. Strukturę wieku w tej grupie przedstawia rycina (Ryc. 6).

Ryc. 6 Struktura wieku pacjentów w grupie zdrowych dzieci



3.2. Metodyka.

3.2.1. Badanie podmiotowe.

W grupie dzieci z rozpoznaniem ADHD przeprowadzono wywiad uwzględniający:

- początek, przebieg i charakterystykę objawów ADHD
- osobnicze występowanie chorób skóry i chorób alergicznych
- występowanie chorób skóry i chorób alergicznych w rodzinie

W grupie dzieci ze współistniejącym ADHD i AZS został przeprowadzony wywiad uwzględniający:

- początek, przebieg i charakterystykę objawów ADHD
- początek, przebieg oraz charakterystykę objawów AZS

- osobnicze występowanie innych chorób z kręgu atopii (astma, alergiczny nieżyt nosa, alergiczne zapalenie spojówek)
- występowanie jakichkolwiek chorób atopowych w rodzinie

W grupie dzieci chorych na AZS przeprowadzono wywiad uwzględniający:

- początek, przebieg oraz charakterystykę objawów AZS
- osobnicze występowanie innych chorób z kręgu atopii (astma, alergiczny nieżyt nosa, alergiczne zapalenie spojówek)
- występowanie wszelkich chorób atopowych w rodzinie

W grupie dzieci zdrowych badanie podmiotowe obejmowało takie elementy jak:

- osobnicze występowanie chorób skóry i alergicznych
- występowanie ewentualnych chorób atopowych w rodzinie

3.2.2. Badanie przedmiotowe.

W grupie pacjentów ze współistniejącym ADHD i AZS oraz u chorych na AZS dokonano oceny stanu klinicznego w zakresie nasilenia i rozległości stanu zapalnego skóry przy zastosowaniu wskaźnika W-AZS. Wskaźnik W-AZS stanowi sumę punktów uzyskanych z oceny objawów przedmiotowych i podmiotowych i obliczany jest według wzoru:

$$\mathbf{W-AZS = W-AZS I + W-AZS II}$$

W-AZS I - świąd i zaburzenia snu u chorych na AZS

W-AZS II - rozległość i nasilenie stanu zapalnego skóry u chorych na AZS

W przypadku świądu ocenie podlega jego rozległość, częstotliwość oraz nasilenie. W zależności od stopnia nasilenia dolegliwości świądowych chory może uzyskać od 0 do 22 punktów. Stopień nasilenia zaburzeń snu manifestujący się trudnościami w zasypianiu, przebudzeniami w nocy bądź też bezsennością, oceniany jest w skali od 0 -12 punktów. Ocena stanu zapalnego skóry polega na określeniu nasilenia oraz rozległości zmian skórnych. Do oceny rozległości zmian skórnych wykorzystuje się regułę dziewiątek, dzieląc całą powierzchnię skóry na 12 okolic, i określając procent zajęcia poszczególnych okolic przez stan zapalny. Punktowy wskaźnik rozległości zmian skórnych uzyskuje się przypisując danemu procentowi odpowiednią liczbę punktów:

- dla 1 - 10% - 1 pkt.,
- dla 11 - 30% - 2 pkt.,
- dla 31 - 100% - 3 pkt..

Stopień nasilenia stanu zapalnego skóry określa się oceniając poszczególne wykwitki w skali 4 – stopniowej, przyjmując:

- 0 – brak zmian,
- 1 – słabe nasilenie,
- 2 – średnie nasilenie,
- 3 – znaczne nasilenie.

Punktowy wskaźnik rozległości zmian uzyskuje się przy użyciu mnożnika. W przypadku wystąpienia rumienia, grudek obrzękowych, pęcherzyków i nadżerek stosuje się mnożnik 3, natomiast w przypadku wykwitów typowych dla przewlekłego stanu zapalnego mnożnik 2.

Po zsumowaniu liczby punktów poszczególnych wykwitów, pomnożeniu przez punkty określające stopień zajęcia danej okolicy ciała oraz podzieleniu przez 10, a następnie zsumowaniu wszystkich punktów uzyskuje

się całkowitą wartością punktową rozległości i nasilenia stanu zapalnego skóry chorego na AZS. Suma punktów uzyskanych dla objawów podmiotowych (max 34) i przedmiotowych (max 178) daje ostateczną wartość wskaźnika W-AZS, która maksymalnie może wynosić 212 punktów (Silny 1999).

3.2.3. Badania dodatkowe.

3.2.3.1. Skórne testy punktowe.

U wszystkich pacjentów wykonano skórne testy punktowe (STP) z alergenami powietrzno pochodnymi i najczęstszymi alergenami pokarmowymi firmy Allergopharma Joachim Ganzer KG (Reinbeck, Niemcy).

Charakterystykę alergenów powietrzno pochodnych (alergeny pyłku roślin, roztocze kurzu domowego, naskórek i sierść zwierząt domowych, alergeny grzybów pleśniowych) zastosowanych w STP przedstawiono poniżej:

Antygeny grupowe

- trawy/zboża
- drzewa I
- drzewa II
- chwasty
- sierść
- pleśnie
- pióra
- Dermatophagoides farinae
- Dermatophagoides pteronyssinus

Antygeny szczegółowe

- żyto, kłósówka, kupkówka, tymotka
- olcha, leszczyna
- brzoza
- bylica, babka
- sierść kota i psa
- Cladosporium, Alternaria

STP przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi aktualnie zasadami (Gliński, Rudzki 2002). Wykonywane były w obrębie skóry wewnętrznej powierzchni przedramienia, a standaryzowane wyciągi alergenowe nakładano w odległości 5 cm od nadgarstka i 3 cm od dołu łokciowego. Do nakłuwania skóry używano lancetów Morrow – Browna, a nakłucia dokonywano pod kątem 90 stopni w odniesieniu do powierzchni skóry. Wyniki testów odczytywane były po upływie 20 minut od ich założenia. Kontrolą dodatnią był roztwór chlorowodoru histaminy w stężeniu 1 mg/ml, natomiast kontrolę ujemną stanowił roztwór w którym przygotowane są standaryzowane wyciągi alergenów w składzie: chlorek sodu 9 mg, fenol 4 mg, glicerol 563 mg oraz woda do iniekcji do 1 ml. Wyniki wyrażone zostały w pięciopunktowej skali od zera do czterech punktów, opisano je w formie „plusowej” oraz zaopatrzone w stosowną interpretację .

Interpretacja wyników STP w skali pięciopunktowej od „zera” do „czterech plusów”:

„0”	odczyn alergenowy równy odczynowi kontroli ujemnej
„jeden plus”	średnia średnica bąbla alergenowego większa od odczynu na płyn kontroli ujemnej, a mniejsza od połowy średniej średnicy bąbla histaminowego
„dwa plusy”	średnia średnica bąbla alergenowego równa/większa od połowy lub prawie równa średniej średnicy bąbla histaminowego
„trzy plusy”	średnia średnica bąbla alergenowego równa lub nieco większa od średniej średnicy bąbla histaminowego
„cztery plusy”	średnia średnica bąbla alergenowego jest co najmniej dwukrotnie większa od średniej średnicy bąbla histaminowego lub każdy odczyn z nibynózkami.

Za wynik dodatni przyjęto odczyn od trzech do czterech plusów, natomiast za wynik ujemny odczyn zerowy i jeden plus. Odczyn odpowiadający dwóm plusom uznano za wątpliwy.

3.2.3.2. Naskórkowe testy płatkowe.

We wszystkich grupach pacjentów przeprowadzone zostały naskórkowe testy płatkowe (NTP) z zestawem 28 alergenów wchodzących w skład Europejskiej Serii Podstawowej firmy Chemotechnique Diagnostics (Szwecja). U młodszych dzieci z uwagi na niewielką powierzchnię skóry pleców zastosowano dziecięcy zestaw NTP złożony z 12 alergenów podstawowych opracowany w Katedrze i Klinice Dermatologii UM w Poznaniu (Żmudzińska, Czarnecka-Operacz 2005). Listę alergenów stanowiącą Europejską Serię Podstawową oraz zestaw dziecięcy przedstawiono w tabelach 3 i 4:

Tab. 3 Zestaw alergenów kontaktowych. Europejska Seria Podstawowa

Alergen	Substancja testowa	Podłoże	Stężenie (%)
Benzokaina	Bezokaina	Wazelina	5
Kobalt	Chlorek kobaltu (II) x 6 H ₂ O	Wazelina	1
Seskwiterpeny laktonowe	Mieszanka seskwiterpenów laktonowych	Wazelina	0,1
Kalafonia	Kalafonia	Wazelina	20
Żywica epoksydowa	Żywica edpoksydowa	Wazelina	1
Mieszanka zapachowa I	Mieszanka zapachowa I	Wazelina	8
Formaldehyd	Formaldehyd	Woda	1
N-izopropyl-N-fenyl-4-fenylendiamina (IPPD)	N-izopropyl-N-fenyl-4-fenylendiamina	Wazelina	0,1
Merkaptobenzotiazol	2- merkaptobenzotiazol	Wazelina	2
Merkaptany	Merkaptany	Wazelina	2
Chlorometyloizotiazolinon	5-chloro-2-metylo-4-izotiazolin-3-on (Cl+Me-izotiazolinon)	Woda	0,01
Neomycyna	Siarczan neomycyny	Wazelina	20
Nikiel	Siarczan niklu x 6 H ₂ O	Wazelina	5
Parafenyldwuamina	4-fenyldwuamina	Wazelina	1
Chrom	Dwuchramian potasu	Wazelina	0,5
Balsam peruwiański	Balsam peruwiański	Wazelina	25
Żywica 4-tert-butyloformaldehydowa	Żywica 4-tert-butyloformaldehydowa	Wazelina	1
Parabeny	Mieszanka parabenów	Wazelina	16
Tiuramy	Mieszanka tiuramów	Wazelina	1,0
Primina	2-metoksy-6-n-pentylo-4-benzocinon	Wazelina	0,01
Alkohole wężny	Alkohole wężny	Wazelina	30
Kliochinol	Kliochinol	Wazelina	5
Lyril	Lyril	Wazelina	5
Quaternium 15	Chlorek 1-(3-chloroalilo)-3,5,7-triazo-1-azoniaadamantanu	Wazelina	1
Budezonid	Budezonid	Wazelina	0.01
Tiksokortol	21-piwalan tiksokortolu	Wazelina	0,1
Metylodibromoglutaronitryl	Metylodibromoglutaronitryl	Wazelina	0,5
Mieszanka zapachowa II	Mieszanka zapachowa II	Wazelina	14

Tab. 4 Naskórkowe testy płytkowe. Dziecięcy zestaw alergenów kontaktowych

Alergen	Substancja testowa	Podłoże	Stężenie (%)
Kobalt	Chlorek kobaltu (II) x 6 H ₂ O	Wazelina	1
Seskwiterpeny laktonowe	Mieszanka seskwiterpenów laktonowych	Wazelina	0,1
Kalafonia	Kalafonia	Wazelina	20
Żywica epoksydowa	Żywica edpoksydowa	Wazelina	1
Mieszanka zapachowa I	Mieszanka zapachowa I	Wazelina	8
Merkaptobenzotiazol	2- merkaptobenzotiazol	Wazelina	2
Nikiel	Siarczan niku x 6 H ₂ O	Wazelina	5
Parafenyldwuamina	4-fenyldwuamina	Wazelina	1
Chrom	Dwuchramian potasu	Wazelina	0,5
Balsam peruwiański	Balsam peruwiański	Wazelina	25
Parabeny	Mieszanka parabenów	Wazelina	16
Alkohole wełny	Alkohole wełny	Wazelina	30

Alergeny zostały umieszczone w standardowych komorach Finn Chambers on Scanpor firmy Smart Practice (USA). Następnie plastry z komorami umieszczano w obrębie okolicy międzyłopatkowej, która jest uznana za najbardziej wiarygodna w odniesieniu do diagnostyki alergii kontaktowej u ludzi. Wyniki NTP odczytywano po 48 i 72 godzinach od ich założenia.

W interpretacji wyników posłużono się następującą skalą plusową:

brak reakcji	–	0
rumień	-	+
rumień + grudki	-	++
rumień, grudki, naciek i pęcherzyki	-	+++

Za wynik dodatni uznawano odczyn odpowiadający dwóm i trzem plusom. Rumień oraz brak reakcji oceniano jako wynik ujemny. Interpretacji testu dokonano zgodnie z zaleceniami Międzynarodowej Grupy Badawczej Kontaktowego Zapalenia Skóry (ICDRG - International Contact Dermatitis Research Group).

3.2.3.3. Całkowite stężenie przeciwciał IgE w surowicy.

Oznaczenie całkowitego stężenia przeciwciał IgE (cIgE) w surowicy badanych pacjentów wykonano metodą fluoroimmunoenzymatyczną ImmunoCAP Total IgE firmy Phadia (Szwecja), uzyskane wyniki określone zostały w tysiącach jednostek IgE na litr (kU IgE/l). Uzyskane wyniki odnoszono do norm wiekowych podanych przez producenta.

Stężenie cIgE (kU/l)	wiek (rok życia)
12	- 1
23	- 2
32	- 3
40	- 4
48	- 5
56	- 6
63	-7
71	- 8
85	- 9
100	- powyżej 10

3.2.3.4. Oznaczenie surowiczego stężenia IL 2, IL 4, IL 13 oraz IL 31.

Oznaczenie surowiczego stężenia omawianych cytokin przeprowadzono przy zastosowaniu metody kalorymetrycznej Elisa Quantikine (quantitative 2-step colorimetric sandwich ELISA) firmy R&D systems (USA). Wyniki wyrażono w pg/ml.

3.3. Analiza statystyczna.

Analizowano parametry mierzalne takie jak wiek dziecka, wiek rozpoznania ADHD. Pomiar cIgE, IL 2, IL4, IL13 oraz IL31 opisano średnią arytmetyczną i odchyleniem standardowym, medianą oraz zakresem pomiarów tj. wartością minimalną i maksymalną. W każdej z analizowanych grup pomiarów sprawdzono zgodność z rozkładem normalnym testem Shapiro – Wilka. Gdy potwierdzono zgodność z rozkładem normalnym do porównania dwóch grup zastosowano test t-Studenta (dla homogenicznych wariancji) lub test Welcha (dla heterogenicznych wariancji). Homogeniczność wariancji badano testem Levena. Gdy nie potwierdzono zgodności z rozkładem normalnym zastosowano test nieparametryczny Manna-Whitneya. W - AZS opisano medianą i zakresem. Do porównywania grup użyto test Manna-Whitneya. Do porównania częstości w analizowanych grupach zastosowano test dokładny Fishera. Hipotezy statystyczne weryfikowano na poziomie istotności $p < 0,05$. Obliczenia wykonano przy pomocy pakietu statystycznego StatSoft, Inc.2011 STATYSTICA (data analysis software system), version 10.

4. Wyniki.

4.1. Wyniki badania podmiotowego i przedmiotowego.

4.1.1. Wyniki badania podmiotowego i przedmiotowego w grupie dzieci z rozpoznaniem ADHD.

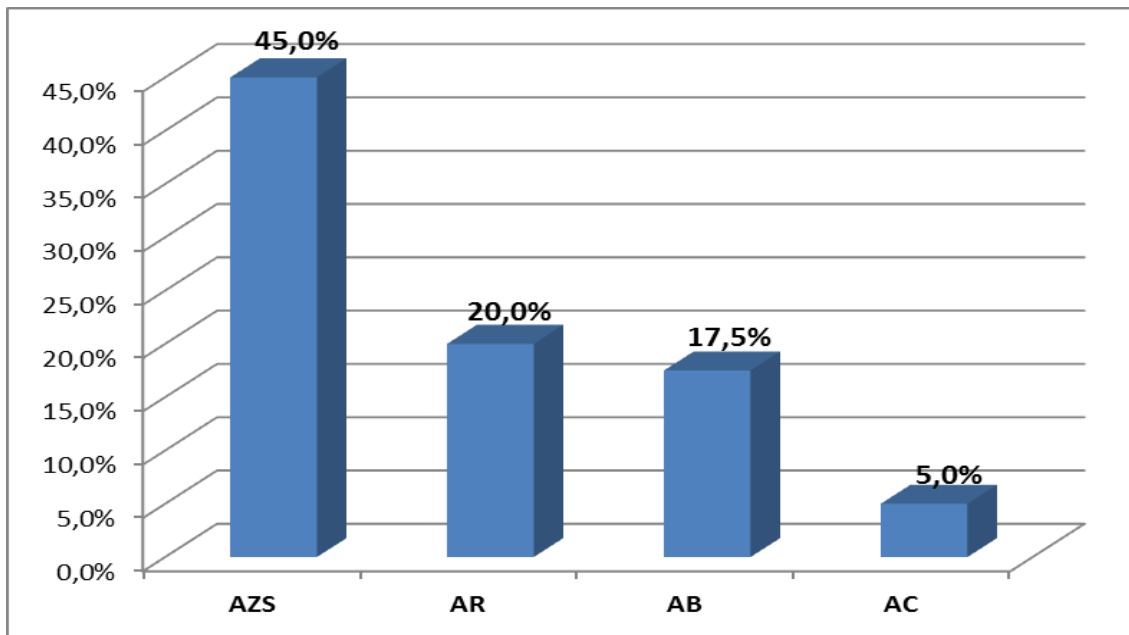
4.1.1.1. Wyniki badania podmiotowego w grupie dzieci z rozpoznaniem ADHD.

Jak już wspomniano wcześniej badaniem objęto 40 dzieci z ADHD. Grupa liczyła 35 chłopców (87,5%) oraz 15 dziewczynek (12,5%). Średnia wieku dziecka wynosiła 9,4 lata, a średni wiek, w którym rozpoznano ADHD wynosił 6,2 lata.

Dodatni wywiad rodzinny w kierunku chorób atopowych dotyczył 11 pacjentów (27,5%), natomiast osobniczy 20 chorych (50 %).

W grupie dzieci z rozpoznaniem ADHD stwierdzono kliniczne objawy AZS w przypadku 18 dzieci (45%), AC u 2 pacjentów (5%), AR u 8 (20%) i AB u 7 badanych w tej grupie dzieci (17,5%). Rozkład częstości występowania chorób atopowych w populacji dzieci z ADHD przedstawia wykres (Ryc. 7).

Ryc. 7 Częstość występowania chorób atopowych w populacji dzieci z rozpoznaniem ADHD



- AZS** - atopowe zapalenie skóry
- AR** - alergiczny nieżyt nosa
- AB** - astma oskrzelowa
- AC** - alergiczne zapalenie spojówek

4.1.1.2. Wyniki oceny stanu klinicznego u dzieci z rozpoznaniem ADHD.

Jak już wspomniano wcześniej rozpoznanie AZS ustalano w oparciu o przyjęte powszechnie w pracach badawczych kryteria Hanifina i Rajki.

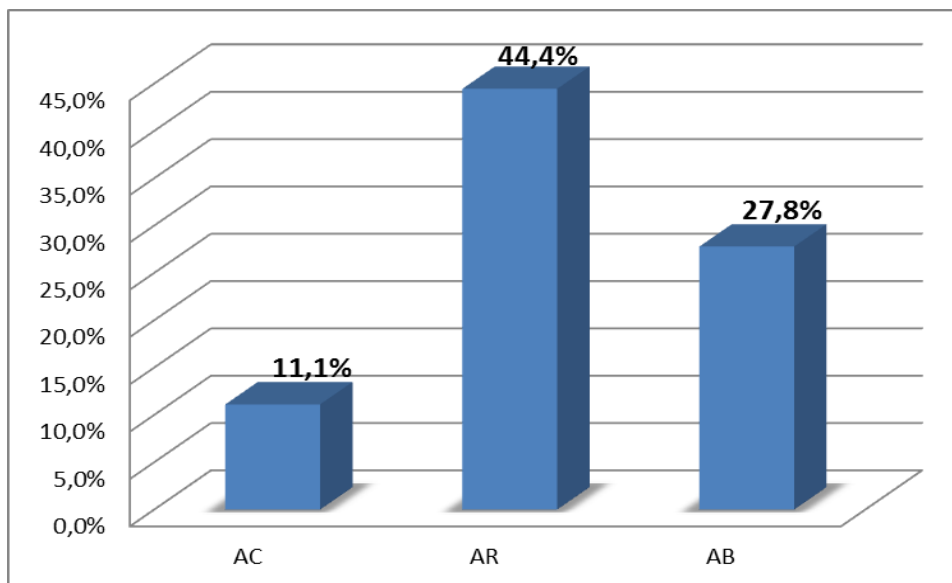
4.1.2. Wyniki badania podmiotowego i przedmiotowego w podgrupie dzieci z rozpoznaniem ADHD oraz AZS.

4.1.2.1. Wyniki badania podmiotowego w podgrupie dzieci z rozpoznaniem ADHD oraz AZS.

Czas utrzymywania się objawów AZS w tej grupie pacjentów wynosił od roku do 14 lat. Dodatni wywiad rodzinny w kierunku atopii potwierdzono u 38,8 % badanych (7 osób). Dokonując analizy danych w zakresie występowania u badanych pacjentów chorób z kręgu atopii potwierdzono dodatni wywiad odnośnie objawów AC u 11,1 % (2 osoby), AR u 44,4% (8 osób) oraz AB u 27,8 % (5 osób).

Rozkład częstości występowania w wywiadzie pacjentów chorób z kręgu atopii u pacjentów z rozpoznaniem ADHD oraz AZS przedstawia rycina 8.

Ryc. 8 Rozkład częstości występowania dodatniego wywiadu w zakresie chorób z kręgu atopii u pacjentów z rozpoznaniem ADHD oraz AZS



AC - alergiczne zapalenie spojówek

AR - alergiczny nieżyt nosa

AB - astma oskrzelowa

4.1.2.2. Wyniki badania przedmiotowego w podgrupie dzieci z rozpoznaniem ADHD oraz AZS.

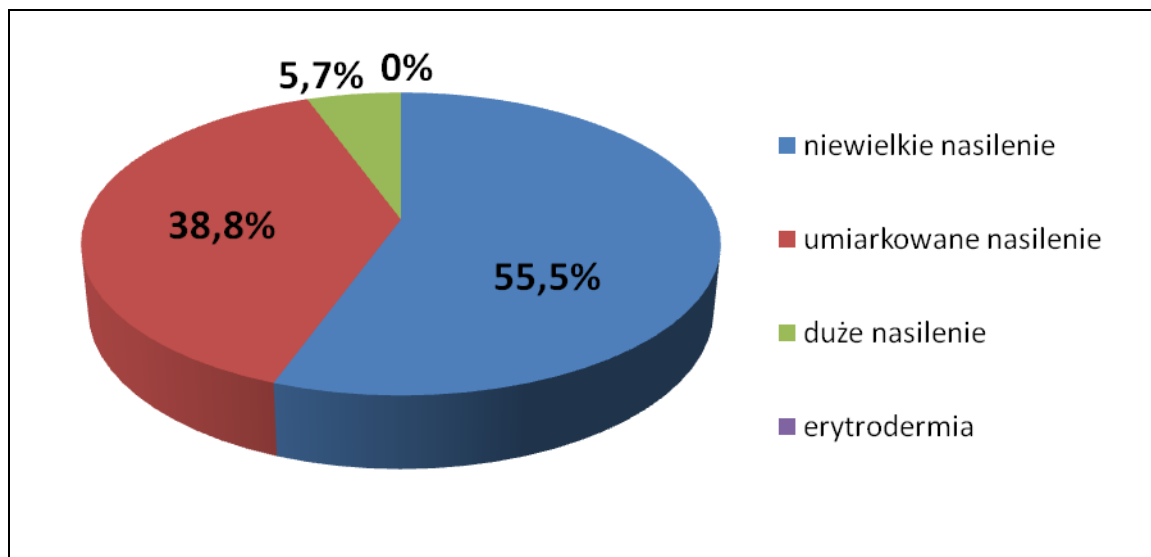
W grupie pacjentów ze współistniejącym ADHD i AZS średnia wartość W-AZS wynosiła 31,6 pkt. przy minimalnej uzyskanej wartości 0 pkt. i maksymalnej 83,6 pkt.

Tab. 5 Wartość W-AZS w grupie chorych z rozpoznaniem ADHD oraz AZS

Grupa badana	Liczebność grupy	Wskaźnik	Mediana	Wartość min.[pkt.]	Wartość max.[pkt.]
ADHD+AZS	18	W-AZS	17,2	0	83,6

Nasilenie stanu zapalnego skóry ocenionego w skali W-AZS przedstawiono na rycinie 9.

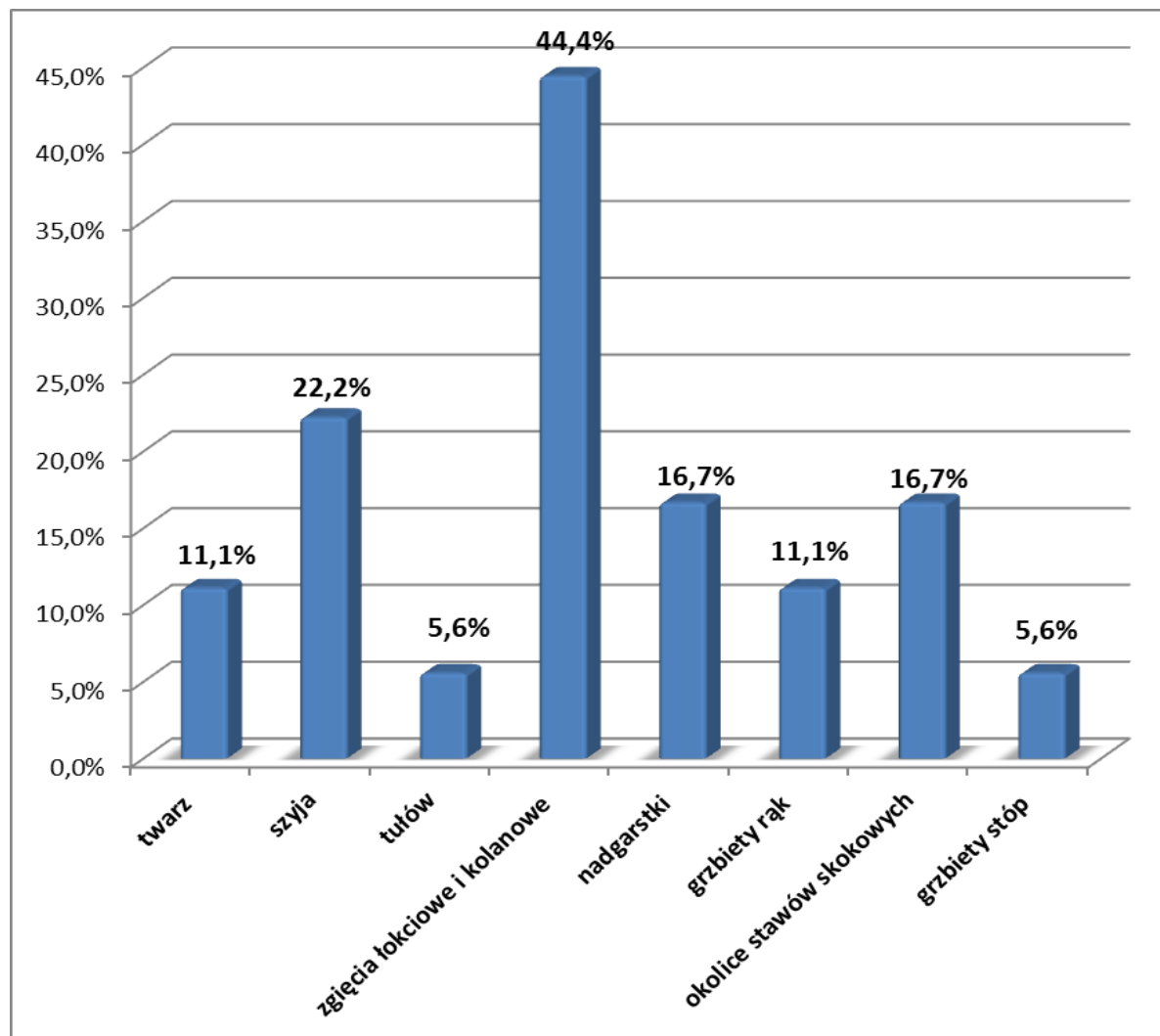
Ryc. 9 Wyniki oceny stanu klinicznego w oparciu o wskaźnik W-AZS w grupie chorych z rozpoznaniem ADHD oraz AZS



Nasilenie stanu zapalnego skóry mierzone w skali W-AZS	
0 – 50	niewielkie nasilenie
51 – 100	umiarkowane nasilenie
101 – 180	duże nasilenie
181 – 212,2	erythrodermia

Analizując lokalizację zmian skórnych w populacji dzieci z rozpoznaniem ADHD oraz AZS proces chorobowy obejmował poszczególne okolice ciała w następującym odsetku przypadków: twarz 11,1% (2 pacjentów), szyja 22,2% (4 pacjentów), tułów 5,6% (1 pacjent), zgięcia łokciowe i kolanowe 44,4% (8 pacjentów), nadgarstki 16,7% (3 pacjentów), grzbiety rąk 11,1% (2 pacjentów), okolice stawów skokowych 16,7% (3 pacjentów), grzbiety stóp 5,6% (1 pacjent) (Ryc.10).

Ryc. 10 Lokalizacja zmian skórnych w grupie dzieci z rozpoznaniem ADHD oraz AZS

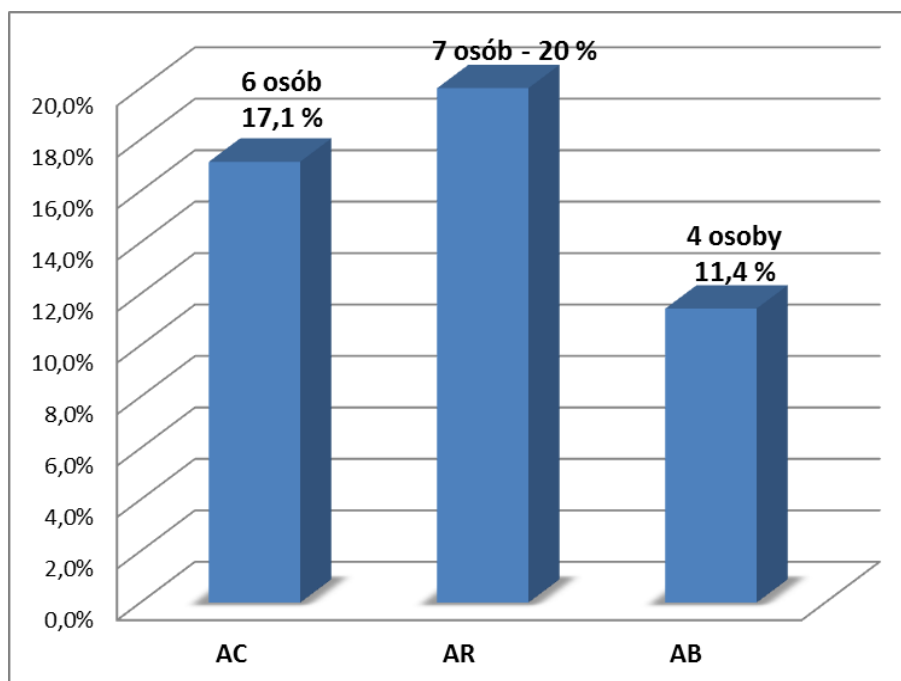


4.1.3. Wyniki badania podmiotowego i przedmiotowego w pierwszej grupie kontrolnej.

4.1.3.1. Wyniki badania podmiotowego w pierwszej grupie kontrolnej.

Do grupy zakwalifikowano 35 dzieci z rozpoznaniem AZS, 19 chłopców (54,3%) i 16 dziewcząt (45,7%), średnia wieku dzieci wynosiła 8,7 lat. Czas trwania AZS wynosił od roku do 13 lat, a średnia długość utrzymywania się objawów choroby wynosiła 6 lat. Osobniczy wywiad w kierunku innych chorób z kręgu atopii odnotowano u 12 osób (34,2%), natomiast rodzinny wywiad atopowy dotyczył 15 osób (42,8%). Analizując informacje uzyskane w badaniu podmiotowym w zakresie występowania innych chorób z kręgu atopii w tej grupie pacjentów stwierdzono co następuje: AR u 7 osób (20%), AC u 6 osób (17,1 %) oraz AB u 4 osób (11,4%) (Ryc.11).

Ryc. 11 Rozkład częstości występowania chorób atopowych w pierwszej grupie kontrolnej



AC – alergiczne zapalenie spojówek AR- alergiczny nieżyt nosa AB – astma oskrzelowa

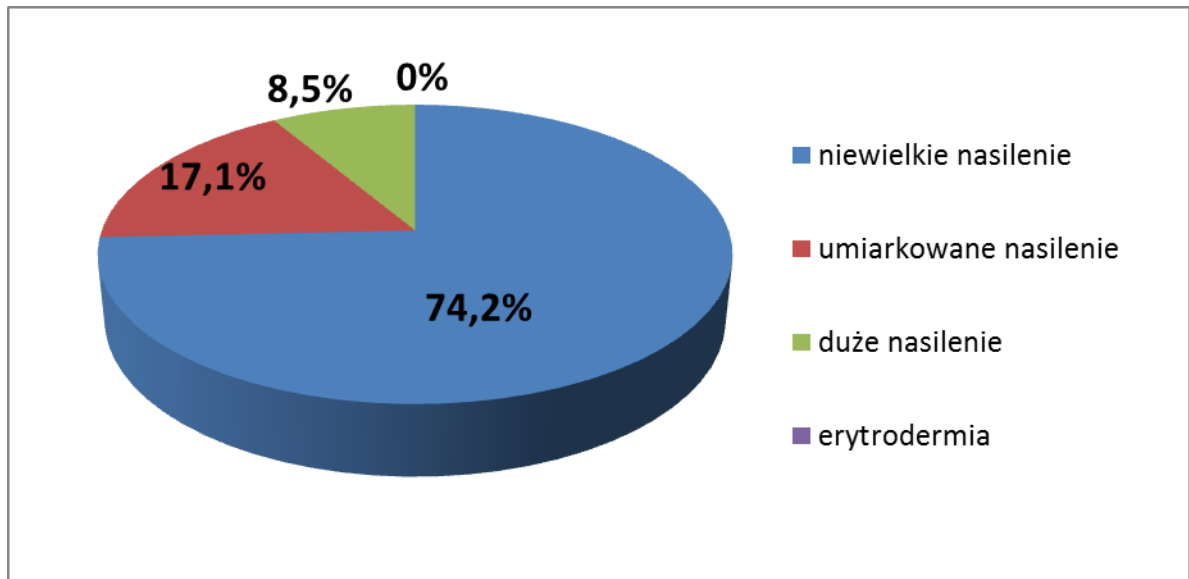
4.1.3.2. Wyniki badania przedmiotowego w pierwszej grupie kontrolnej

W grupie pacjentów chorych na AZS średnia wartość W-AZS wynosiła 38,3 pkt. przy minimalnej wartości 0 i maksymalnej 135,7 pkt (Tab.6).

Tab. 6 Wartość W-AZS w pierwszej grupie kontrolnej

Grupa badana	Liczebność grupy (n)	Wskaźnik	Mediana	Wartość min. [pkt.]	Wartość max. [pkt.]
AZS	35	W-AZS	29,0	0	135,7

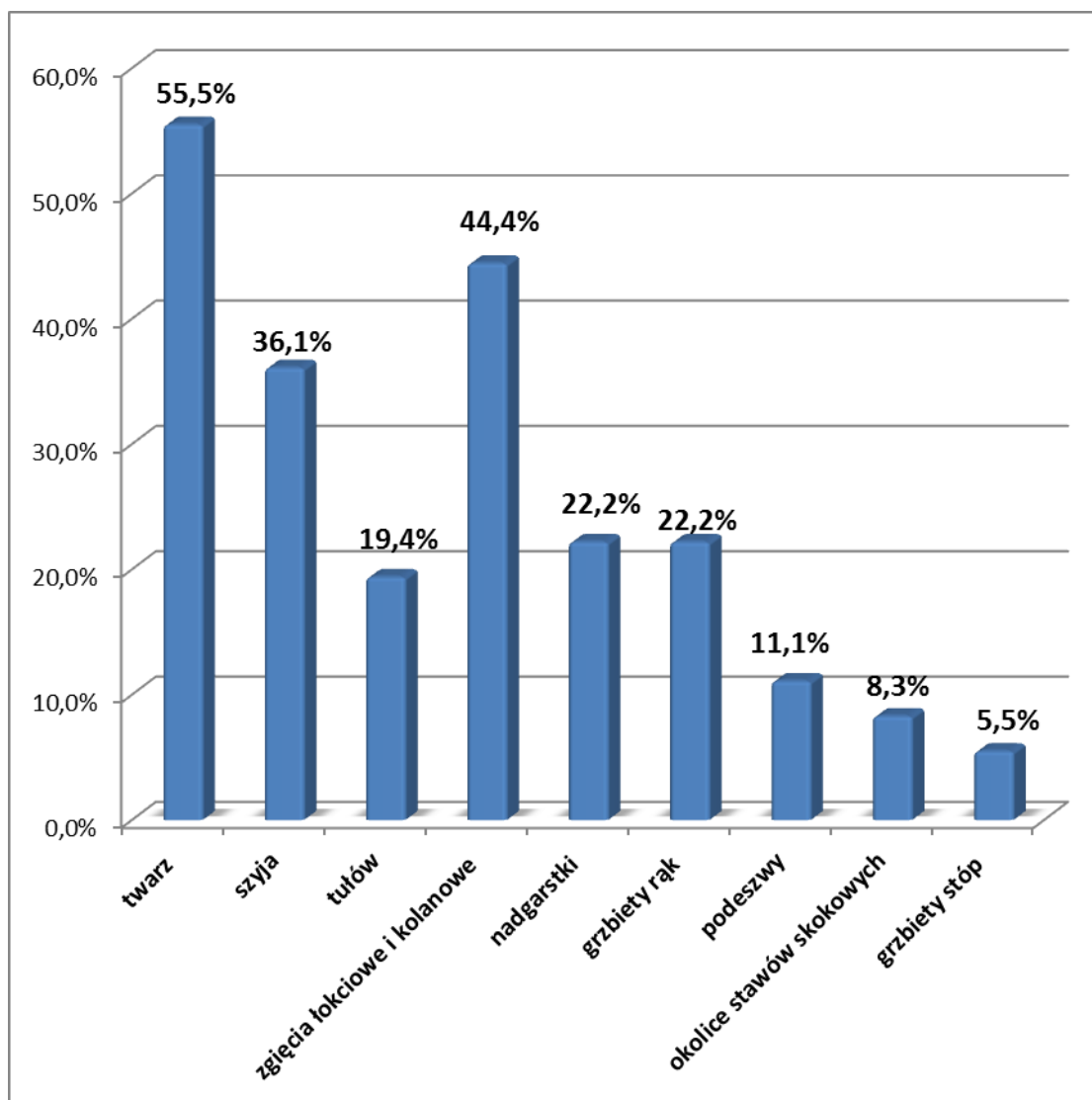
Ryc. 12 Wyniki oceny stanu klinicznego w grupie chorych na AZS w oparciu o wskaźnik W-AZS



Nasilenie stanu zapalnego skóry mierzone w skali W-AZS	
0 – 50	niewielkie nasilenie
51 – 100	umiarkowane nasilenie
101 – 180	duże nasilenie
181 – 212,2	erythrodermia

Lokalizacja zmian skórnych prezentowała się następująco: twarz 55,5% (20 osób), szyja 36,1% (13 pacjentów), tułów 19,4% (7 pacjentów), zgięcia łokciowe i kolanowe 44,4% (16 pacjentów), nadgarstki 22,2% (8 pacjentów), grzbiety rąk 22,2% (8 pacjentów), dłonie 5,5% (2 pacjentów), okolice stawów skokowych 8,3% (3 pacjentów), grzbiety stóp 5,5% (2 pacjentów), podeszwy 11,1% (4 pacjentów) (Ryc.13).

Ryc. 13 Lokalizacja zmian skórnych w grupie dzieci chorych na AZS



4.1.4. Wyniki badania podmiotowego i przedmiotowego w drugiej grupie kontrolnej.

Drugą grupę kontrolną stanowiło 47 zdrowych dzieci, 11 chłopców (23,4%) oraz 36 dziewczynek (76,6%) w wieku od 6 do 14 lat. Średnia wieku w tej grupie pacjentów wynosiła 10 lat.

Na podstawie przeprowadzonego badania podmiotowego i przedmiotowego wykluczono wszelkie wcześniejsze i obecne dermatozy zapalne, w tym AZS, ACD jak również pozostałe choroby z kręgu atopii.

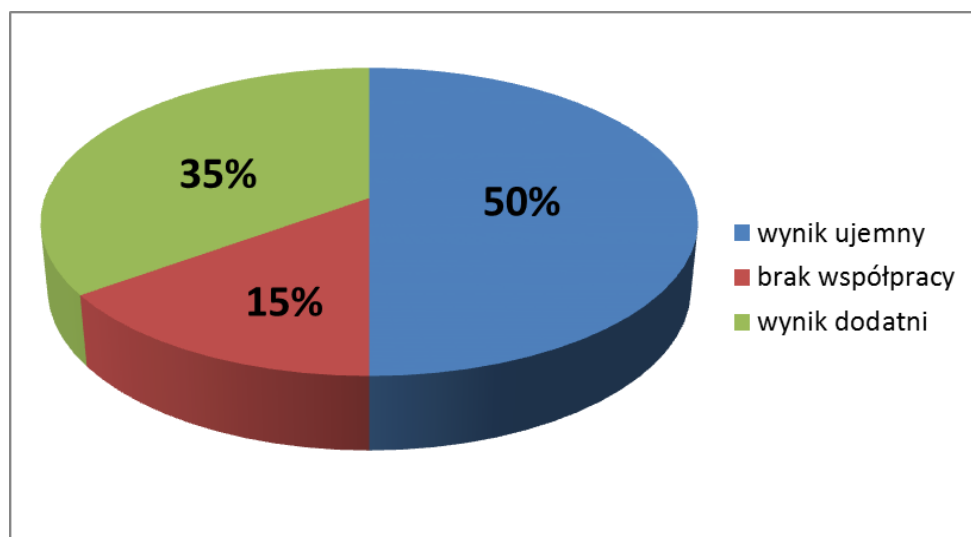
4.2. Wyniki badań alergologicznych w grupie dzieci z rozpoznaniem ADHD.

4.2.1. Wyniki skórnych testów punktowych (STP) w grupie dzieci z ADHD.

STP zostały przeprowadzone w grupie 34 pacjentów z rozpoznaniem ADHD (85 %), u pozostałych 6 pacjentów odstąpiono od wykonywania STP z uwagi na brak współpracy ze strony dziecka (lęk przed wykonaniem testu oraz nadmierna aktywność ruchowa).

Wśród pacjentów, u których wykonano STP 3 osoby prezentowały dodatni wynik w zakresie 1 alergenu (8,8%), 5 w zakresie 2 alergenów (14,7%), 4 w zakresie 3 alergenów (11,8%) i 2 osoby w zakresie 4 alergenów (5,9%). U 20 pacjentów (50 %) wynik STP był ujemny (Ryc. 14).

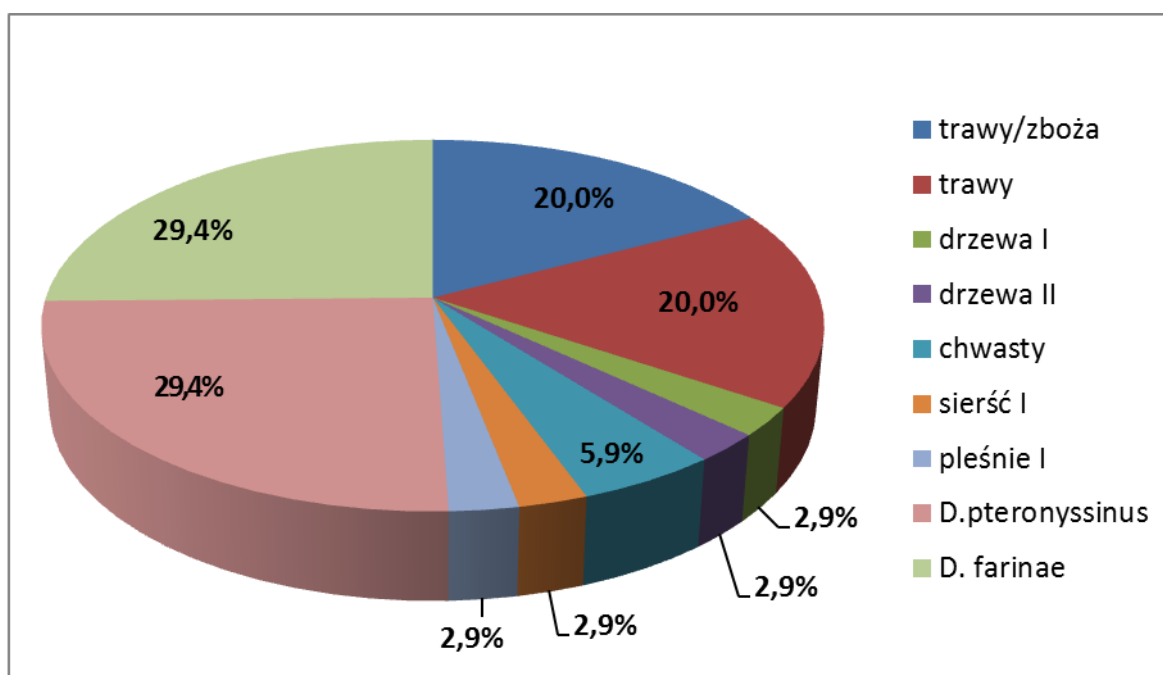
Ryc. 14 Częstość występowania dodatnich oraz ujemnych wyników STP w grupie dzieci z ADHD



Odsetek częstości występowania uczulenia w zakresie alergenów powietrznych (alergeny grupowe: alergeny pyłku traw/zbóż, drzew, chwastów alergeny roztoczowe, alergeny naskórka i sierści zwierząt domowych) przedstawiał się następująco: trawy/zboża 20% (7 osób),

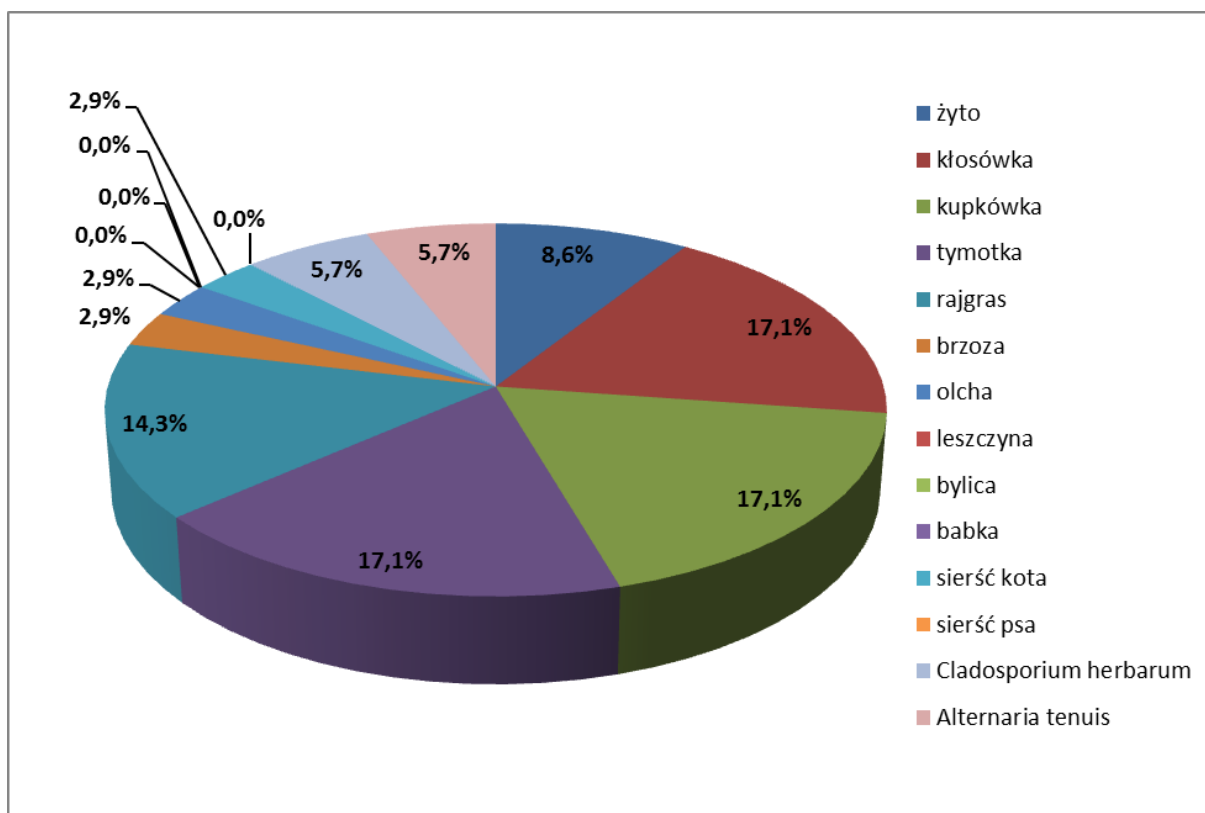
trawy 20% (7 osób), drzewa I 2,9% (1 osoba), drzewa II 2,9% (1 osoba), chwasty 5,9% (2 osoby), sierść I 2,9% (1 osoba), pleśnie I 2,9% (1 osoba), D.pteronysinus 29,4% (10 osób), D.farinae 29,4% (10 osób) (Ryc. 15).

Ryc. 15 Częstość występowania uczulenia na poszczególne grupy alergenów powietrznopochodnych stwierdzona na podstawie wyników STP w populacji dzieci z rozpoznaniem ADHD



Analizując wyniki STP w odniesieniu do alergenów szczegółowych stwierdzono następujący odsetek dodatnich wyników: żyto 8,6% (3 osoby), kłósówka 17,1% (6 osób), kupkówka 17,1% (6 osób), tymotka 17,1% (6 osób), rajgras 14,3% (5 osób), brzoza 2,9% (1 osoba), olcha 2,9% (1 osoba), leszczyna 0% (0 osób), bylica 0% (0 osób), babka 0% (0 osób), sierść kota 2,9% (1 osoba), sierść psa 0% (0 osób), Cladosporium herbarum 5,7% (2 osoby), Alternaria tenuis 5,7% (2 osoby) (Ryc. 16).

Ryc. 16 Częstość występowania uczulenia w odniesieniu do alergenów szczególnych stwierdzono na podstawie wyników STP w populacji dzieci z rozpoznaniem ADHD



W tej grupie pacjentów nie zanotowano żadnego przypadku dodatkich wyników STP w odniesieniu do alergenów pokarmowych takich jak: mleko krowie, kakao, białko jaja kurzego, pszenica i orzech ziemny.

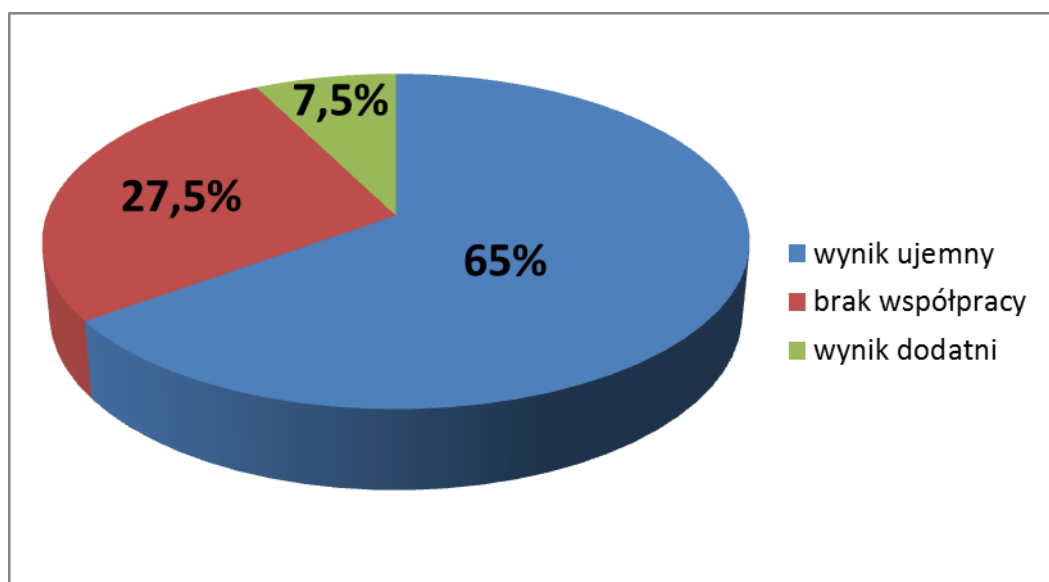
4.2.2. Wyniki naskórkowych testów płatkowych w grupie dzieci z ADHD.

NTP przeprowadzono u 29 pacjentów (72,5%) z rozpoznaniem ADHD. U pozostałych chorych wynik badania był nie diagnostyczny z uwagi na oderwanie przez dziecko plastrów z komorami zawierającymi alergeny przed planowanym zakończeniem testowania.

Analizując częstość występowania dodatnich wyników NTP alergię kontaktową stwierdzono w odniesieniu do: chlorku kobaltu u 1 dziecka (3,4%), mieszanki substancji zapachowych u 1 dziecka (3,4%), oraz w odniesieniu do balsamu peruwiańskiego u 1 dziecka (3,4%).

Ujemne wyniki NTP w tej grupie pacjentów stwierdzono u 26 osób (65%), dodatni – 3 osoby (7,5%), brak współpracy – 11 osób, (27,5%) (Ryc. 17).

Ryc. 17 Częstość występowania dodatnich oraz ujemnych wyników NTP w grupie dzieci z rozpoznaniem ADHD



4.2.3. Wyniki oznaczeń surowiczego stężenia cIgE w grupie dzieci z rozpoznaniem ADHD.

Oznaczenie surowiczego stężenia cIgE zostało przeprowadzone u 38 dzieci z rozpoznaniem ADHD. U dwóch pacjentów odstąpiono od wykonania badania ze względu na lęk dziecka przed pobraniem krwi. W omawianej grupie chorych w przypadku 15 pacjentów (39,5%) zarejestrowano podwyższone stężenie cIgE, podczas gdy u 23 chorych (60,5%), uzyskany wynik był w granicach normy. Średnie stężenie cIgE wynosiło 310,7 kU/l, przy minimalnej uzyskanej wartości 3,4 kU/l oraz maksymalnej 2523 kU/l (Tab 7).

Tab. 7 Podsumowanie wyników oznaczeń surowiczego stężenia cIgE u dzieci z rozpoznaniem ADHD

Grupa badana	Liczba (n)	Średnie stężenie cIgE(kU/l) ± odchylenie standardowe	Mediana kU/l	Stężenie min. cIgE(kU/l)	Stężenie max. cIgE(kU/l)
ADHD	38	310,7 ± 609,49	55,7	3,4	2523

4.2.4. Wyniki oznaczeń surowiczego stężenia IL 2 w grupie pacjentów z ADHD.

Badanie przeprowadzono u 38 pacjentów, u pozostałych odstąpiono od badania z uwagi na lęk przed procedurą pobrania krwi. Średnie stężenie IL 2 w badanej populacji chorych na ADHD wynosiło 0,5 pg/ml, przy minimalnej uzyskanej wartości 0 i maksymalnej 2,3 pg/ml (Tab.8).

Tab. 8 Podsumowanie wyników oznaczeń surowiczego stężenia IL 2 u dzieci z rozpoznaniem ADHD

Grupa badana	Liczebność grupy (n)	IL – 2 (pg/ml) średnie stężenie ± odch.std	IL – 2 (pg/ml) min.	IL – 2 (pg/ml) max.	IL – 2 (pg/ml) Mediana
ADHD	38	0,5 ± 0,7	0	2,3	0,1

4.2.5. Wyniki oznaczeń surowiczego stężenia IL 4 w grupie dzieci z rozpoznaniem ADHD.

Oznaczenia przeprowadzono u 38 pacjentów, u pozostałych odstąpiono od badania z uwagi na uczucie lęku przed pobraniem krwi do badań. Średnie stężenie IL 4 w omawianej populacji chorych wynosiło 1,4 pg/ml, przy minimalnej uzyskanej wartości 0 i maksymalnej 6,4 pg/ml (Tab.9).

Tab. 9 Podsumowanie wyników oznaczeń surowiczego stężenia IL 4 u dzieci z rozpoznaniem ADHD

Grupa badana	Liczebność grupy (n)	IL – 4 (pg/ml) średnie stężenie ± odch.std	IL – 4 (pg/ml) min.	IL – 4 (pg/ml) max.	IL – 4 (pg/ml) Mediana
ADHD	38	1,4 ± 1,2	0	6,4	1,2

4.2.6. Wyniki oznaczeń surowiczego stężenia IL 13 w grupie dzieci z rozpoznaniem ADHD.

Oznaczenia przeprowadzono u 38 pacjentów, u pozostałych odstąpiono od badania z uwagi na lęk przed pobraniem krwi. Średnie stężenie IL 13 wynosiło 483,9 pg/ml, przy minimalnej uzyskanej wartości 0 i maksymalnej 2217,2 pg/ml (Tab.10).

Trzy wyniki badań odrzucono ze względu na wartości poza granicami odczytu.

Tab. 10 Podsumowanie wyników oznaczeń surowiczego stężenia IL 13 u dzieci z rozpoznaniem z ADHD

Grupa badana	Liczebność grupy (n)	IL – 13 (pg/ml) średnie stężenie ± odch.std	IL – 13 (pg/ml) min.	IL – 13 (pg/ml) max.	IL – 13 (pg/ml) Mediana
ADHD	35	483,9 ± 688,7	0	2117,2	0

4.2.7. Wyniki oznaczeń surowiczego stężenia IL 31 w grupie dzieci z rozpoznaniem ADHD.

Oznaczenia przeprowadzono u 38 pacjentów z ADHD, u dwóch odstąpiono od badania z uwagi na lęk przed pobraniem krwi. Średnie stężenie IL 31 wynosiło 1,5 pg/ml, przy minimalnej uzyskanej wartości 0 i maksymalnej 20,6 pg/ml. Jeden wynik odrzucono z uwagi na wartość poza granicami odczytu (Tab 11).

Tab. 11 Podsumowanie wyników oznaczeń surowiczego stężenia IL 31 u dzieci z rozpoznaniem z ADHD

Grupa badana	Liczebność grupy (n)	IL – 31 (pg/ml) średnie stężenie ± odch.std	IL – 31 (pg/ml) min.	IL – 31 (pg/ml) max.	IL – 31 (pg/ml) Mediana
ADHD	37	1,5 ± 3,7	0	20,6	0,00

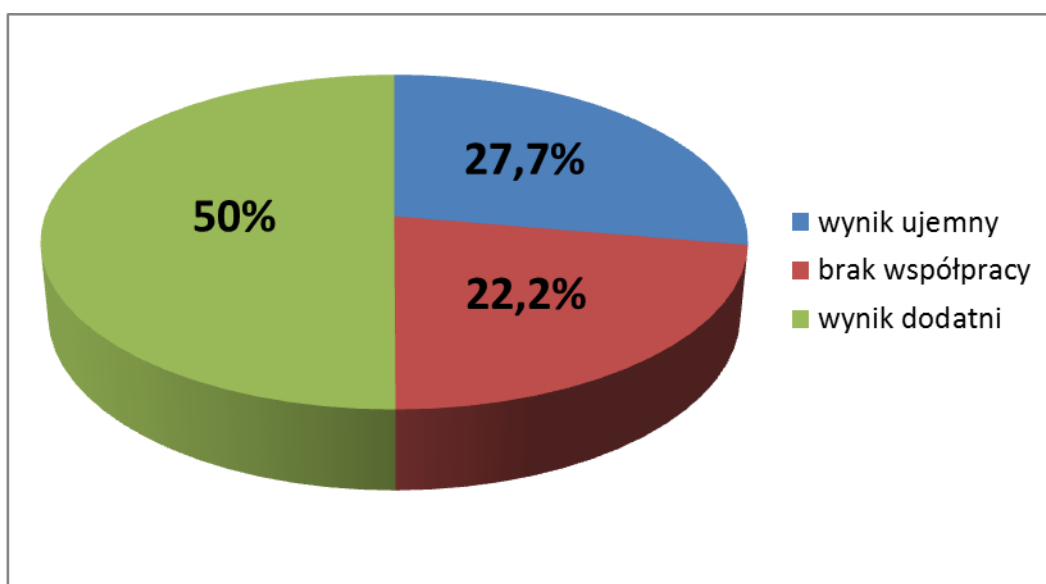
4.3. Wyniki badań alergologicznych w grupie dzieci ze współistnieniem ADHD oraz AZS.

4.3.1. Wyniki STP w podgrupie dzieci z rozpoznaniem ADHD oraz AZS.

STP zostały przeprowadzone u 14 pacjentów ze współistniejącym ADHD oraz AZS, u 4 chorych odstąpiono od diagnostyki z uwagi na brak współpracy ze strony dziecka (lęk przed testem lub nadmierna aktywność ruchowa).

Wśród osób, u których przeprowadzono STP, w przypadku 1 osoby wynik był dodatni w odniesieniu do 1 alergenu (7,1%), 4 osób w zakresie 2 alergenów (28,6%), 3 pacjentów w odniesieniu do 3 alergenów (21,4%), oraz w przypadku 1 osoby wyniki były dodatnie w zakresie 4 alergenów (7,1%). Z kolei u 5 pacjentów (27,7 %) wyniki STP były ujemne (Ryc. 18).

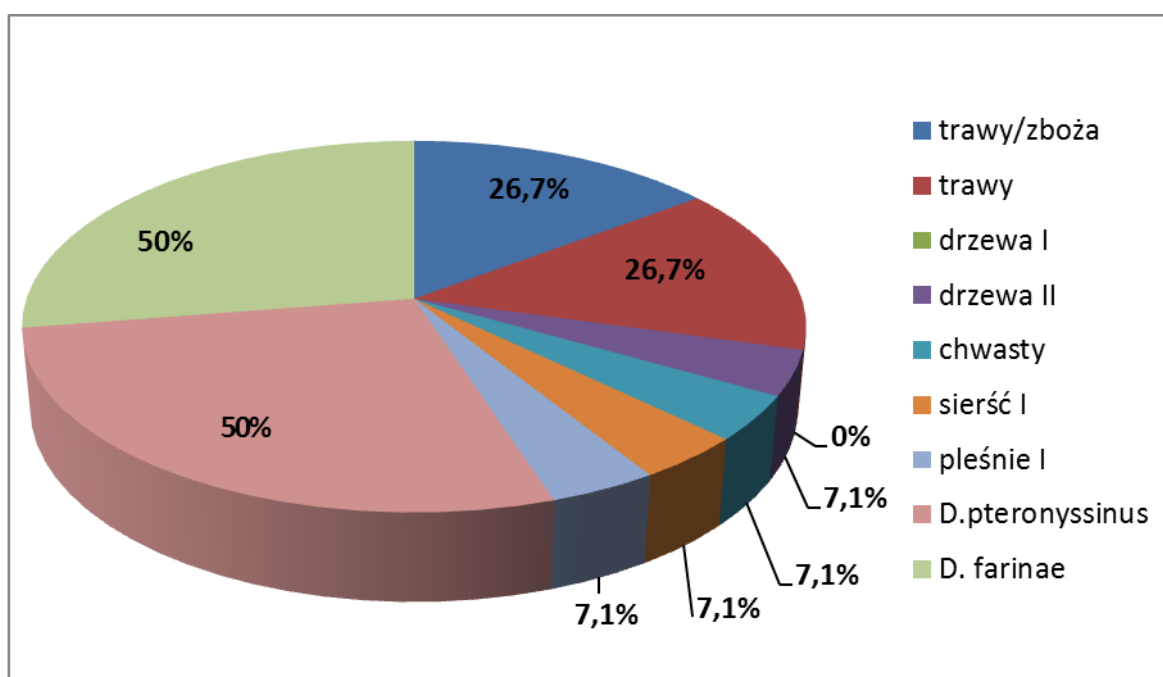
Ryc. 18 Częstość występowania dodatnich oraz ujemnych wyników STP w grupie dzieci z rozpoznaniem ADHD oraz AZS



Częstość występowania dodatnich wyników STP z poszczególnymi grupami alergenów u dzieci z ADHD oraz AZS przedstawiała się następująco: trawy/zboża 26,7% (4 osoby), trawy 26,7% (4 osoby), drzewa I 0% (0 osób), drzewa II 7,1% (1 osoba), chwasty 7,1% (1 osoba), sierść I 7,1% (1 osoba), pleśnie I 7,1% (1 osoba), D.farinae 50% (7 osób), D.pteronysinus 50% (7 osób) (Ryc 19).

Reasumując, wśród pacjentów u których wykonano STP, 57,1% chorych (8 osób) prezentowało dodatni wynik w zakresie co najmniej 2 alergenów grupowych.

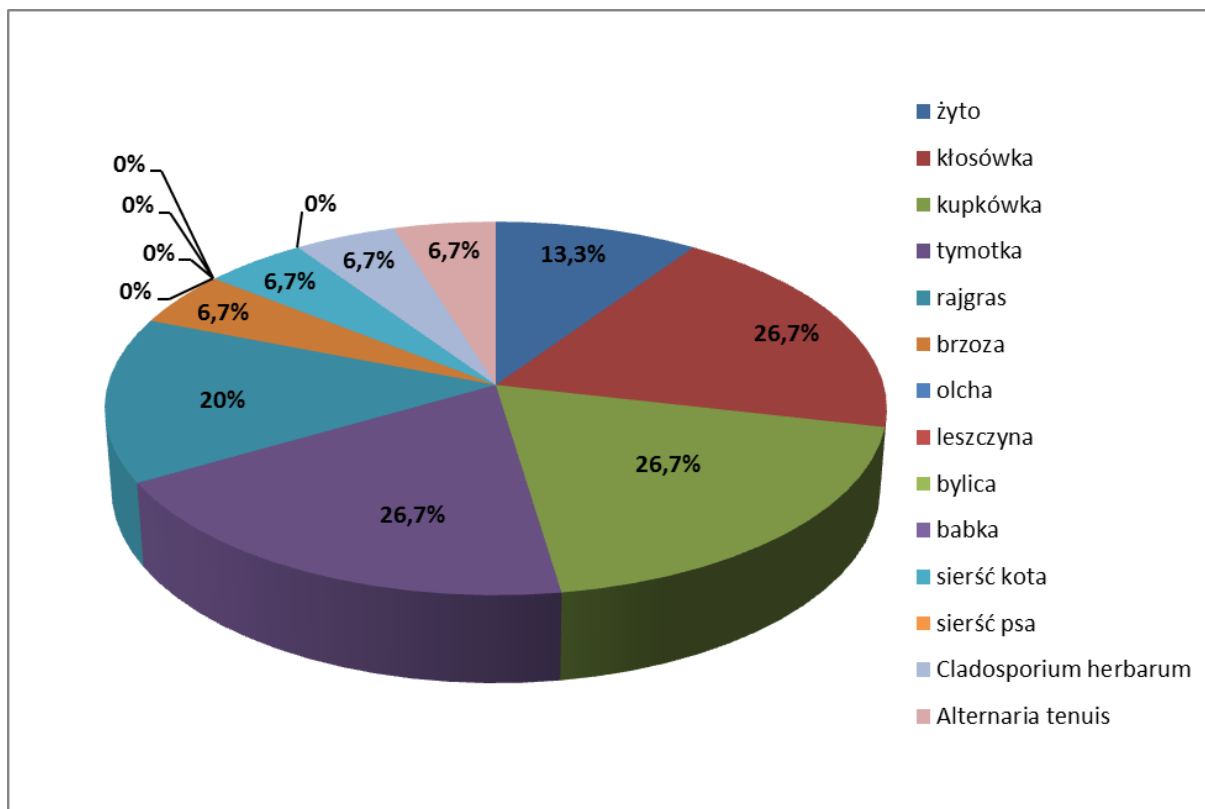
Ryc. 19 Częstość występowania uczulenia na poszczególne grupy alergenów powietrzno pochodnych ustalona na podstawie wyników STP w populacji dzieci z rozpoznaniem ADHD oraz AZS



Analizując następnie wyniki STP w odniesieniu do alergenów szczegółowych stwierdzono następujący odsetek dodatnich wyników: żyto 13,3% (2 osoby), kłósówka 26,7% (4 osoby), kupkówka 26,7% (4 osoby), tymotka 26,7% (4 osoby), rajgras 20% (3 osoby), brzoza 6,7% (1 osoba),

olcha 0% (0 osób), leszczyna 0% (0 osób), bylica 0% (0 osób), babka 0% (0 osób), sierść kota 6,7% (1 osoba), sierść psa 0% (0 osób), Cladosporium herbarum 6,7% (1 osoba), Alternaria tenuis 6,7% (1 osoba) (Ryc. 20).

Ryc. 20 Częstość występowania uczulenia w odniesieniu do alergenów szczegółowych stwierdzono na podstawie wyników STP w populacji dzieci z rozpoznaniem ADHD oraz AZS



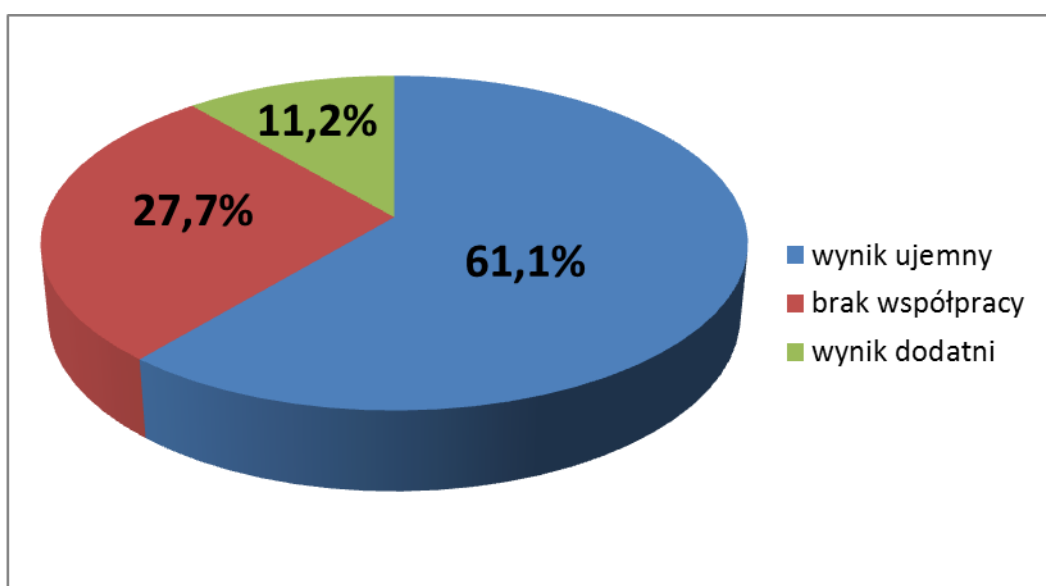
Natomiast nie zarejestrowano żadnego przypadku dodatnich wyników STP w odniesieniu do alergenów pokarmowych takich jak: mleko krowie, kakao, białko jaja kurzego, pszenica i orzech ziemny.

4.3.2. Wyniki NTP w podgrupie dzieci z rozpoznaniem ADHD oraz AZS.

NTP przeprowadzono w grupie 13 pacjentów (72%), u pozostałych chorych badanie było nie diagnostyczne z uwagi na oderwanie plastrów Fin Chambers przez dzieci.

Analizując częstość występowania dodatnich wyników NTP alergię kontaktową potwierdzono w odniesieniu do: mieszanki substancji zapachowych u 1 dziecka (7,7%), oraz w odniesieniu do balsamu peruwiańskiego również w przypadku 1 pacjenta (7,7 %).

Ryc. 21 Częstość występowania dodatnich oraz ujemnych wyników NTP w grupie dzieci z ADHD oraz AZS



4.3.3. Wyniki oznaczeń surowiczego stężenia cIgE w podgrupie dzieci z rozpoznaniem ADHD oraz AZS.

Oznaczenie surowiczego stężenia cIgE zostało przeprowadzone u 17 dzieci z rozpoznaniem ADHD oraz AZS. W przypadku jednego dziecka pobranie krwi było niemożliwe. W omawianej grupie chorych w przypadku 12 pacjentów (70,6%) stężenie cIgE przekraczało górną granicę normy przewidzianej dla odpowiedniej grupy wiekowej, podczas gdy u 5 chorych (29,4%), stężenie cIgE mieściło się w granicy normy. Średnie stężenie cIgE wynosiło 615,3 kU/l, przy minimalnej uzyskanej wartości 22 kU/l oraz maksymalnej 2523 kU/l (Tab.12).

Tab. 12 Podsumowanie wyników oznaczeń całkowitego stężenia IgE w surowicy pacjentów z rozpoznaniem ADHD oraz AZS

Grupa badana	Liczba (n)	Średnie stężenie cIgE (kU/l) ± odch.std	Mediana kU/l	Stężenie min. cIgE (kU/l)	Stężenie max. cIgE (kU/l)
ADHD+ AZS	17	615,3 ± 819	169	22	2523

4.3.4. Wyniki oznaczeń surowiczego stężenia IL 2 w podgrupie pacjentów z rozpoznaniem ADHD oraz AZS.

Oznaczenia przeprowadzono u 17 pacjentów, natomiast w przypadku 1 osoby odstąpiono od badania z uwagi na lęk przed pobraniem krwi. Średnie stężenie IL 2 w badanej populacji chorych wynosiło 0,5 pg/ml, przy minimalnej uzyskanej wartości 0 i maksymalnej 2,3 pg/ml (Tab.13).

Tab. 13 Podsumowanie wyników oznaczeń stężenia IL 2 w surowicy pacjentów z rozpoznaniem ADHD oraz AZS

Grupa badana	Liczebność grupy (n)	IL – 2 (pg/ml) średnie stężenie ± odch.std	IL – 2 (pg/ml) min.	IL – 2 (pg/ml) max.	IL – 2 (pg/ml) Mediana
ADHD+AZS	17	0,5 ± 0,7	0	2,3	0,05

4.3.5. Wyniki oznaczeń surowiczego stężenia IL 4 w podgrupie pacjentów z rozpoznaniem ADHD oraz AZS.

Oznaczenia wykonano u 17 pacjentów, natomiast w przypadku 1 osoby odstąpiono od badania z uwagi na lęk przed pobraniem krwi. Średnie surowicze stężenie IL 4 w omawianej populacji chorych wynosiło 1,4 pg/ml, przy minimalnej uzyskanej wartości 0 i maksymalnej 4,7 pg/ml (Tab.14).

Tab. 14 Podsumowanie wyników oznaczeń surowiczego stężenia IL 4 u pacjentów z rozpoznaniem ADHD oraz AZS

Grupa badana	Liczebność grupy (n)	IL – 4 (pg/ml) średnie stężenie ± odch.std	IL – 4 (pg/ml) min.	IL – 4 (pg/ml) max.	IL – 4 (pg/ml) Mediana
ADHD+AZS	17	1,4	0	4,7	1,3

4.3.6. Wyniki oznaczeń surowiczego stężenia IL 13 w grupie pacjentów z rozpoznaniem ADHD oraz AZS.

Badanie przeprowadzono u 17 pacjentów, u 1 osoby odstępiono od badania z uwagi na lęk przed pobraniem krwi. Średnie surowicze stężenie IL 13 wynosiło 643,3 pg/ml, przy minimalnej uzyskanej wartości 0 i maksymalnej 2102,3 pg/ml. Jeden wynik odrzucono ze względu na wartości nie mieszczące się w granicach odczytu (Tab. 15).

Tab. 15 Podsumowanie wyników oznaczeń surowiczego stężenia IL 13 u pacjentów z rozpoznaniem ADHD oraz AZS

Grupa badana	Liczebność grupy (n)	IL – 13 (pg/ml) średnie stężenie ± odch.std	IL – 13 (pg/ml) min.	IL - 13 (pg/ml) max.	IL – 13 (pg/ml) Mediana
ADHD+AZS	16	643,3 ± 787,0	0	2102.3	0,00

4.3.7. Wyniki oznaczeń surowiczego stężenia IL 31 w podgrupie pacjentów z rozpoznaniem ADHD oraz AZS.

Badanie zostało wykonane u 17 pacjentów z rozpoznaniem ADHD oraz AZS, u jednego dziecka odstąpiono od badania z uwagi na lęk przed pobraniem krwi. Średnie stężenie IL 31 wynosiło 0,6 pg/ml, przy minimalnej uzyskanej wartości 0 i maksymalnej 5,8 pg/ml (Tab. 16).

Tab. 16 Podsumowanie wyników oznaczeń surowiczego stężenia IL 31 u pacjentów z rozpoznaniem ADHD oraz AZS

Grupa badana	Liczebność grupy (n)	IL – 31 (pg/ml) średnie stężenie ± odch.std	IL – 31 (pg/ml) min.	IL - 31 (pg/ml) max.	IL – 31 (pg/ml) Mediana
ADHD+AZS	17	0,6 ± 1,4	0	5,8	0,00

4.4. Wyniki badań alergologicznych w grupach kontrolnych.

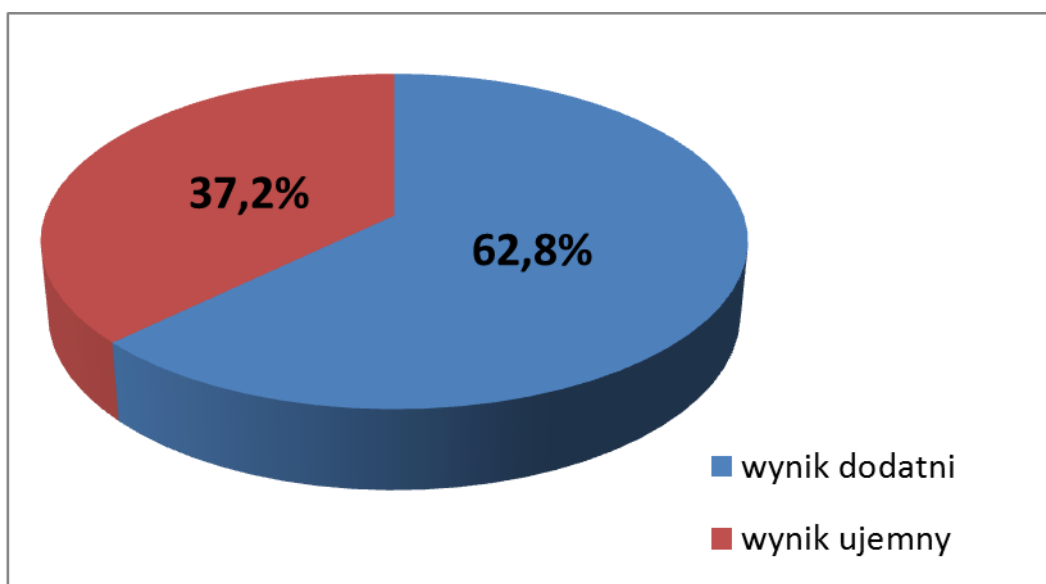
4.4.1. Wybrane wyniki badań alergologicznych w pierwszej grupie kontrolnej (dzieci chore na AZS).

Zgodnie z informacjami zawartym w rozdziale „Materiał” pierwszą grupę kontrolną stanowiło 35 dzieci chorych na AZS.

4.4.1.1. Wyniki STP w pierwszej grupie kontrolnej (dzieci chore na AZS).

Skórne testy punktowe zostały przeprowadzone u wszystkich dzieci z rozpoznaniem AZS. U 22 osób (62,8%) wyniki STP były dodatnie, natomiast u 13 osób (37,1%) uzyskano wynik ujemny (Ryc. 22).

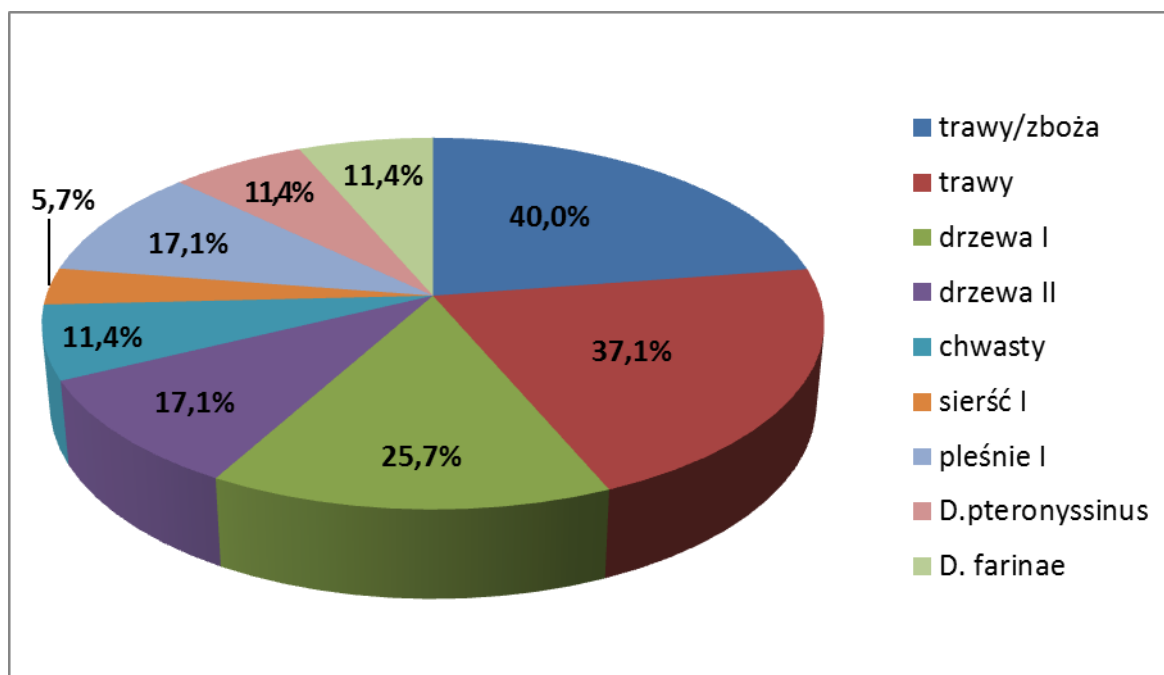
Ryc. 22 Częstość występowania dodatnich oraz ujemnych wyników STP w pierwszej grupie kontrolnej



U 6 pacjentów dodatni wynik dotyczył 1 alergenów, w przypadku 5 osób zarówno 2 jak i 3 alergenów, w przypadku 2 pacjentów wyniki były

dotądnie w odniesieniu do 5 alergenów, a u 1 dziecka w odniesieniu do 6 badanych alergenów. Częstość występowania uczulenia na poszczególne grupy alergenów powietrznopochodnych przedstawiała się następująco: trawy/zboża 40% (14 pacjentów), trawy 37,1% (13 pacjentów), drzewa I 25,7% (9 osób), drzewa II 17,1% (6 osób), chwasty 11,4% (4 osoby), sierść 5,7% (2 osoby), pleśń I 17,1% (6 osób), D.pteronysinus 11,4% (4 osoby), D.farinae 11,4% (4 osoby) (Ryc. 23).

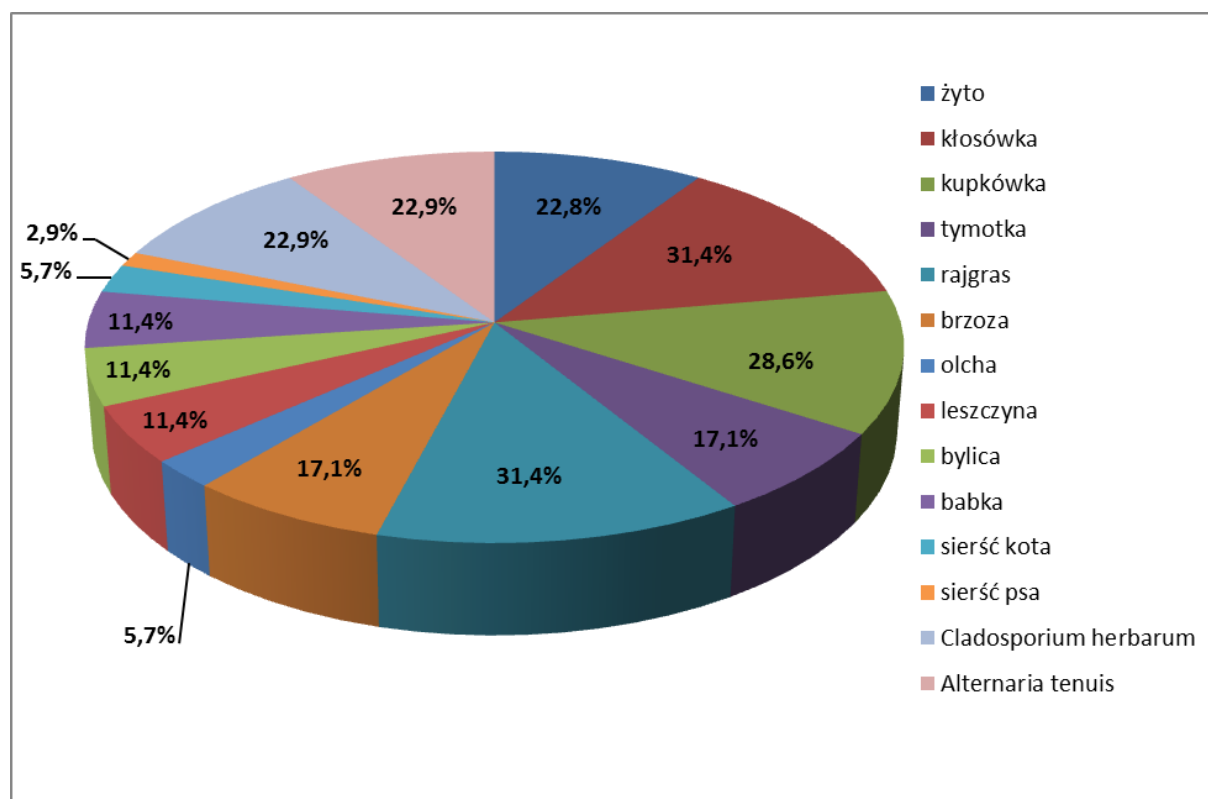
Ryc. 23 Częstość występowania uczulenia na poszczególne grupy alergenów powietrznopochodnych stwierdzona na podstawie wyników STP w pierwszej grupie kontrolnej



W przypadku dodatnich wyników STP w zakresie alergenów grupowych wykonano następnie STP z alergenami szczegółowymi wchodzącymi w skład danej grupy. Dodatni wynik testów w odniesieniu do alergenów szczegółowych uzyskano w następującym odsetku przypadków: żyto 22,8% (8 osób), kupkówka 28,6% (10 osób), kłosówka 31,4% (11osób), tymotka 17,1% (6 osób), rajgras 31,4% (11osób), olcha 5,7% (2 osoby), leszczyna 11,4% (4 osoby), brzoza 17,1% (6 osób), bylica 11,4% (4 osoby),

babka 11,4% (4 osoby), sierść kota 5,7% (2 osoby), sierść psa 2,9% (1 osoba), Cladosporium herbarum 22,9% (8 osób), Alternaria tenuis 22,9% (8 osób) (Ryc. 24).

Ryc. 24 Częstość występowania uczulenia w odniesieniu do alergenów szczegółowych stwierdzono na podstawie wyników STP w pierwszej grupie kontrolnej

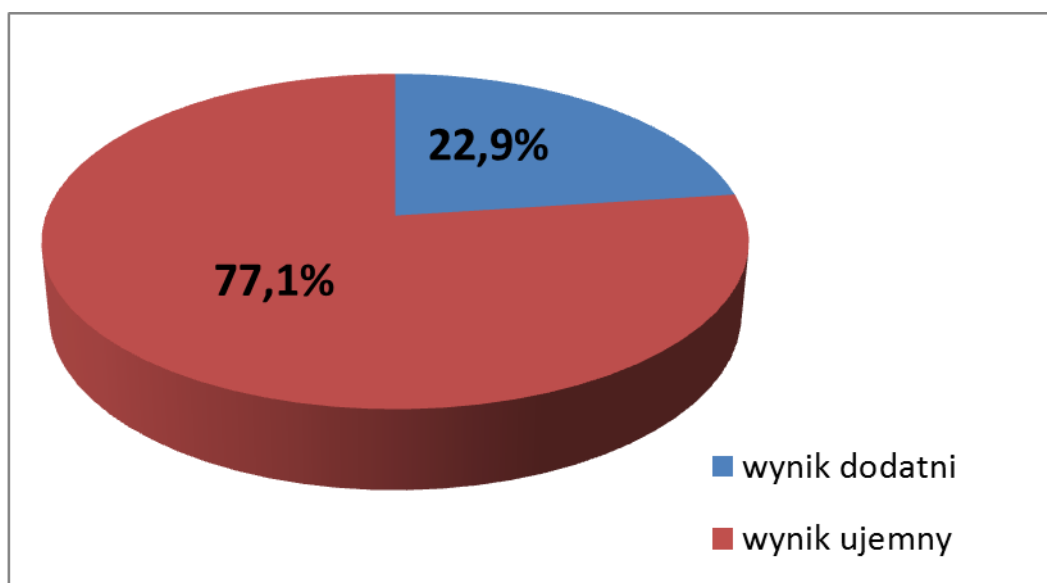


Wyniki STP w odniesieniu do alergenów pokarmowych takich jak mleko krowie, białko jaja kurzego, pszenica, kakao i orzech ziemny były ujemne w przypadku całej pierwszej grupy kontrolnej.

4.4.1.2. Wyniki NTP w pierwszej grupie kontrolnej .

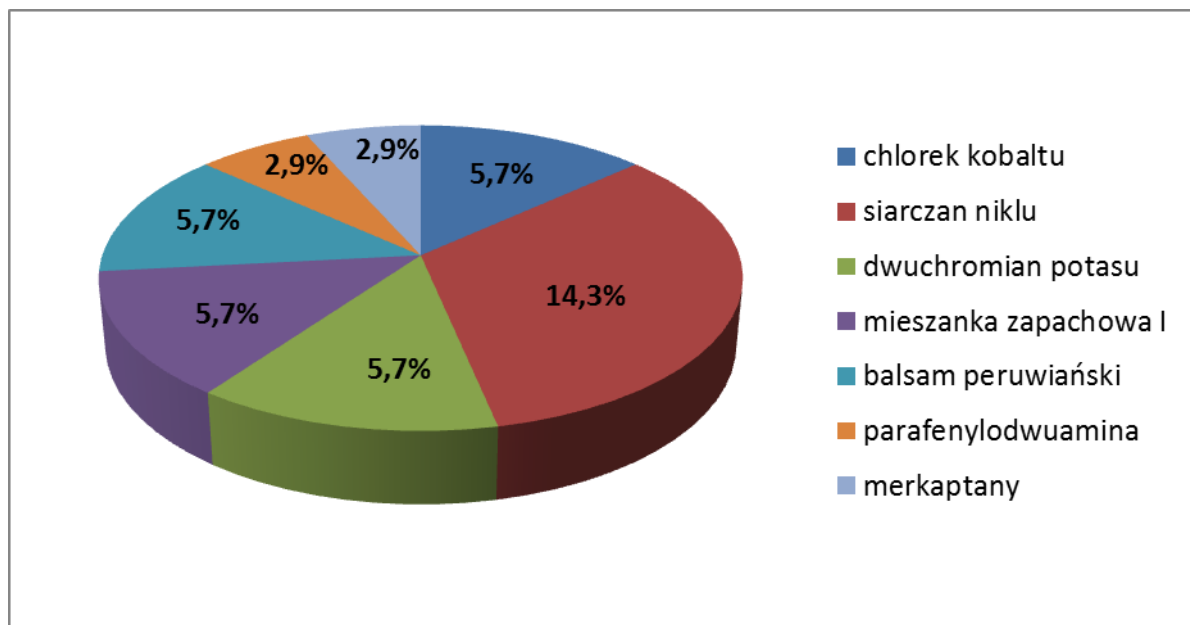
Badanie wykonano u wszystkich dzieci z rozpoznaniem AZS. Dodatkowo wyniki NTP uzyskano u 8 chorych (22,9 %), natomiast ujemne u pozostałych 27 dzieci (77,1 %) (Ryc. 25).

Ryc. 25 Częstość występowania dodatnich oraz ujemnych wyników NTP w pierwszej grupie kontrolnej



Analizując częstość występowania dodatnich NTP w tej grupie pacjentów stwierdzono uczulenie kontaktowe w zakresie: chlorek kobaltu u 2 badanych (5,7 %), siarczan niklu u 5 pacjentów (14,3%), dwuchromian potasu u 2 chorych (5,7%), mieszanek zapachową I u 2 chorych (5,7 %) balsam peruwiański u 2 pacjentów (5,7%), podczas gdy w pojedynczych przypadkach (2,9%) ujawniono alergiczną reakcję kontaktową w odniesieniu do parafenyldwuaminy, i merkaptanów (Ryc. 26).

Ryc. 26 Częstość występowania uczulenia na poszczególne alergeny kontaktowe stwierdzona na podstawie wyników NTP w pierwszej grupie kontrolnej



4.4.1.3. Wyniki oznaczenia surowiczego stężenia cIgE w pierwszej grupie kontrolnej.

Oznaczenie surowiczego stężenia cIgE przeprowadzono u 35 dzieci z rozpoznaniem AZS. U 18 pacjentów (51,4%) stwierdzono podwyższone wartości cIgE, z kolei u 17 dzieci (48,6%) stężenie cIgE mieściło się w zakresie normy przewidzianej dla wieku dziecka. Średnie stężenie cIgE w tej grupie pacjentów wynosiło 468,3 kU/l, wartość minimalna 2,5 kU/l, a maksymalna ponad 4120 kU/l (Tab.17).

Tab. 17 Podsumowanie wyników oznaczeń całkowitego stężenia IgE w surowicy chorych w pierwszej grupie kontrolnej

Grupa badana	Liczba (n)	Średnie stężenie cIgE (kU/l) ± odchylenie standardowe	Mediana kU/l	Stężenie min. cIgE (kU/l)	Stężenie max. cIgE (kU/l)
AZS	35	468,3 ± 872	64,2	2,5	4120

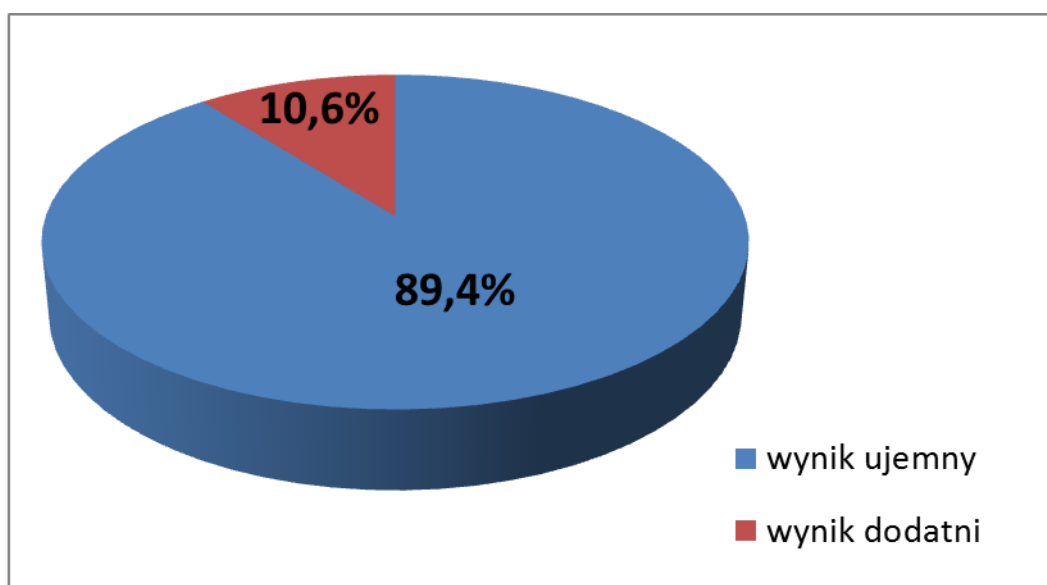
4.4.2. Wyniki badań alergologicznych w drugiej grupie kontrolnej.

Do drugiej grupy kontrolnej, zgodnie z informacjami przedstawionymi w rozdziale „Materiał” zakwalifikowano 47 dzieci, nieobciążonych genetycznie chorobami atopowymi, oraz bez klinicznych objawów zarówno chorób atopowych, jak i innych przewlekłych chorób skóry.

4.4.2.1. Wyniki STP w drugiej grupie kontrolnej.

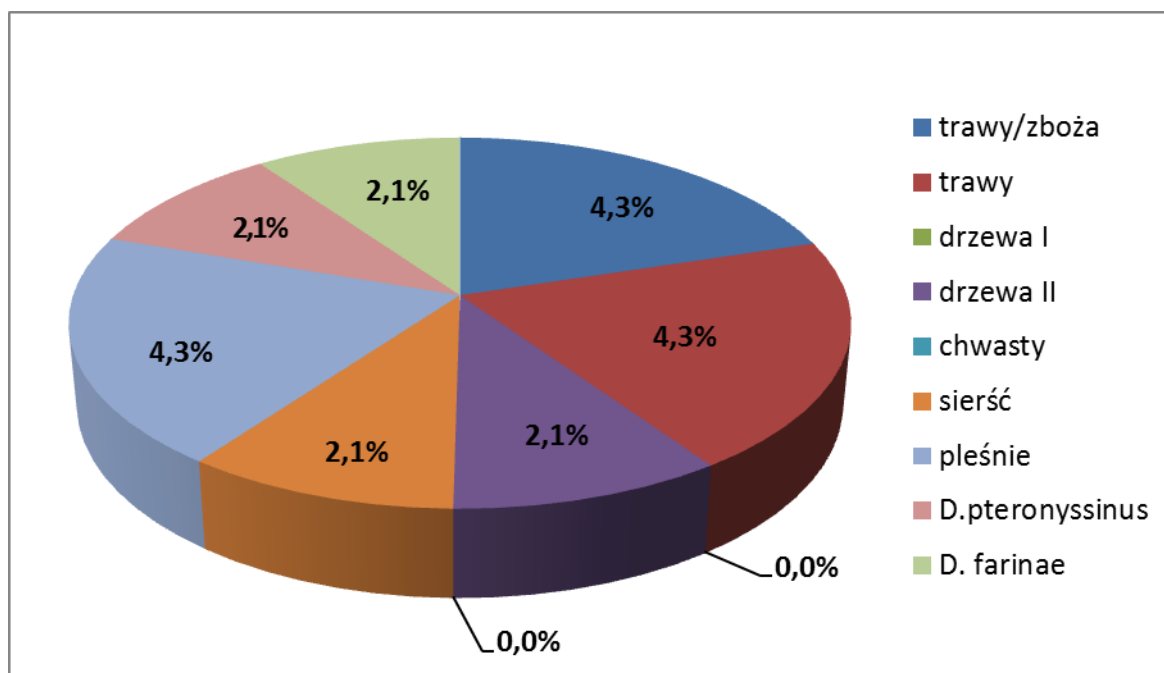
Skórne testy punktowe zostały przeprowadzone u 47 zdrowych dzieci. U 5 osób (10,6%) wyniki STP były dodatnie, natomiast u 42 osób (89,4 %) uzyskano wyniki ujemne (Ryc. 27).

Ryc. 27 Częstość występowania dodatnich oraz ujemnych wyników STP w drugiej grupie kontrolnej



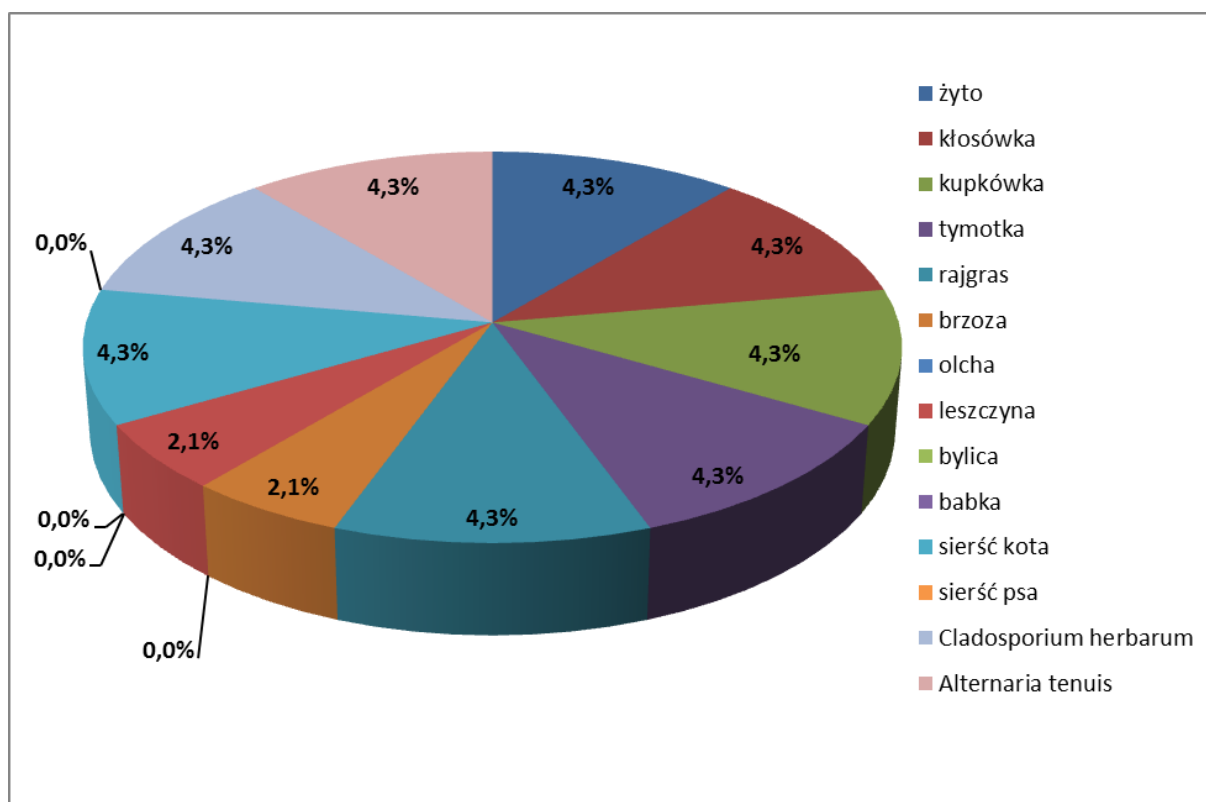
Częstość dodatnich STP w odniesieniu do alergenów grupowych była następująca: trawy/zboża 4,3% (2 osoby), trawy 4,3% (2 pacjentów), drzewa I 0% (0 osób), drzewa 2,1% (1 osoba), chwasty 0% (0 osób), sierść 2,1% (1 osoba), pleśnie 4,3% (2 osoby), D.pteronysinus 2,1% (1 osoba), D.farinae 2,1 % (1 osoba) (Ryc. 28).

Ryc. 28 Częstość występowania uczulenia na poszczególne grupy alergenów powietrzno pochodnych stwierdzona na podstawie wyników STP w drugiej grupie kontrolnej



W przypadku dodatnich wyników STP w zakresie alergenów grupowych STP przeprowadzono następnie z alergenami szczegółowymi wchodzącymi w skład danej grupy. Dodatni wynik testów w odniesieniu do alergenów szczegółowych stwierdzono w następującym odsetku przypadków: żyto 4,3% (2 osoby), kupkówka 4,3% (2 osoby), kłosówka 4,3% (2 osoby), tymotka 4,3% (2 osoby), rajgras 4,3% (2 osoby), olcha 0% (0 osób), leszczyna 2,1% (1 osoba), brzoza 2,1% (1 osoba), bylica 0% (0 osób), babka 0% (0 osób), sierść kota 4,3% (2osoby), sierść psa 0% (0 osób), Cladosporium herbarum 4,3% (2 osoby), Alternaria tenuis 4,3% (2osoby) (Ryc. 29).

Ryc. 29 Częstość występowania uczulenia w odniesieniu do alergenów szczegółowych stwierdzono na podstawie wyników STP w drugiej grupie kontrolnej

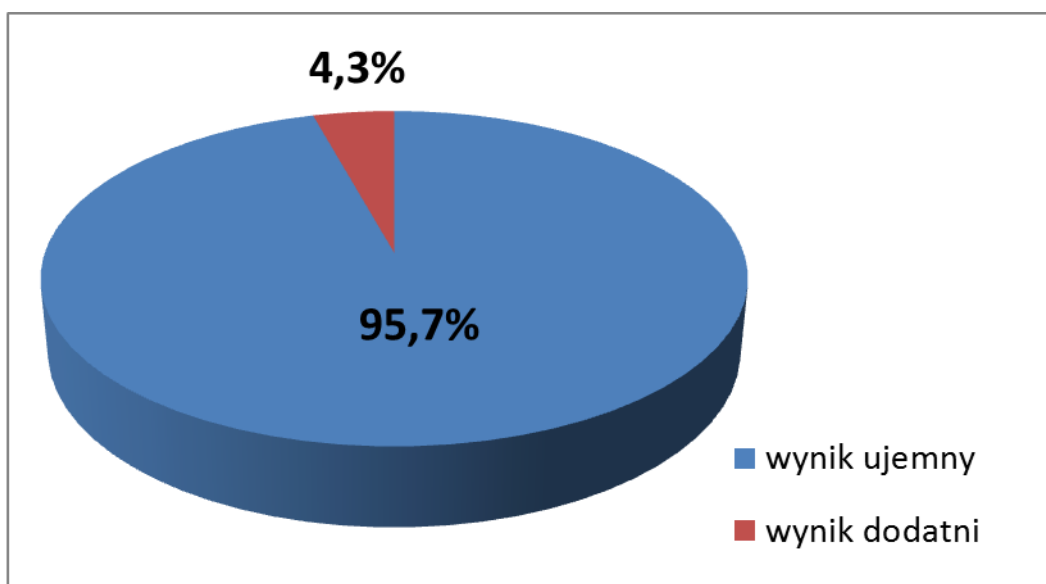


Dodatknie wyniki STP zarejestrowano w odniesieniu do następujących alergenów: kakao u 2 pacjentów (4,3%), orzech ziemny u 1 pacjenta (2,1%), oraz białko jaja kurzego u 1 pacjenta (2,1%).

4.4.2.2. Wyniki NTP w drugiej grupie kontrolnej.

NTP przeprowadzono w grupie 47 zdrowych dzieci uzyskując dodatkowo wyniki w przypadku 2 pacjentów (4,3%) natomiast u 45 dzieci (95,7%) nie stwierdzono uczulenia w odniesieniu do badanych alergenów kontaktowych (Ryc. 30).

Ryc. 30 Częstość występowania dodatnich oraz ujemnych wyników NTP w drugiej grupie kontrolnej



Szczegółowa analiza uzyskanych wyników wykazała, że u 2 dzieci uczulenie kontaktowe dotyczyło 2 alergenów, którymi były mercaptobenzothiazol i parafenyldwuamina u jednego dziecka oraz parafenyldwuamina oraz dwuchromian potasu u drugiego dziecka. Analizując częstość występowania dodatnich wyników NTP w tej grupie badanych stwierdzono uczulenie na: mercaptobenzothiazol u 1 osoby (2,1%), parafenyldwuaminę u 2 badanych (4,3%), oraz dwuchromian potasu u 1 osoby.

4.4.2.3. Wyniki oznaczeń surowiczego stężenia cIgE w drugiej grupie kontrolnej (osoby zdrowe).

Oznaczenie surowiczego stężenia cIgE przeprowadzono u 46 zdrowych dzieci, u jednej osoby odstąpiono od badania ze względu na lęk przed pobraniem krwi. U 10 ochotników (21,7 %) stwierdzono podwyższone wartości cIgE, z kolei u 36 dzieci (78,3 %) stężenie cIgE mieściło się w zakresie normy określonej dla danej grupy wiekowej. Średnia wartość cIgE w tej grupie wynosiła 67,5 kU/l, minimalna 2,5 kU/l, a maksymalna 413 kU/l (Tab. 18).

Tab. 18 Podsumowanie wyników oznaczeń surowiczego stężenia cIgE u dzieci zdrowych

Grupa badana	Liczba (n)	Średnie stężenie cIgE (kU/l) ± odchylenie standardowe	Mediana kU/l	Stężenie min. cIgE (kU/l)	Stężenie max. cIgE (kU/l)
ZDROWI	46	67,5 ± 81,6	47,4	2,5	413

4.4.2.4. Wyniki oznaczeń surowiczego stężenia IL 2 w drugiej grupie kontrolnej (dzieci zdrowe).

Oznaczenia przeprowadzono u 44 osób, w 3 przypadkach badania nie wykonano z uwagi na dysponowanie niedostateczną ilością materiału (surowica). Średnie stężenie IL 2 w badanej populacji dzieci wynosiło 0,2 pg/ml, przy minimalnej uzyskanej wartości 0 i maksymalnej 1,2 pg/ml (Tab.19).

Tab. 19 Podsumowanie wyników oznaczeń stężenia IL - 2 w surowicy dzieci zdrowych

Grupa badana	Liczebność grupy (n)	IL – 2 (pg/ml) średnie stężenie ± odch.std	IL – 2 (pg/ml) min.	IL – 2 (pg/ml) max.	IL – 2 (pg/ml) Mediana
ZDROWI	44	0,2 ± 0,3	0	1.2	0,00

4.4.2.5. Wyniki oznaczeń surowiczego stężenia IL 4 w drugiej grupie kontrolnej.

Oznaczenie przeprowadzono u 44 zdrowych osób, natomiast w 3 przypadkach odstąpiono od badania z uwagi na dysponowanie niedostateczną ilością materiału (surowica). Średnie surowicze stężenie IL 4 w omawianej populacji wynosiło 1,3 pg/ml, przy minimalnej uzyskanej wartości 0 i maksymalnej 5,5 pg/ml (Tab. 20).

Tab. 20 Podsumowanie wyników oznaczeń surowiczego stężenia IL - 4 u dzieci zdrowych

Grupa badana	Liczebność grupy (n)	IL - 4 (pg/ml) średnie stężenie ± odch.std	IL - 4 (pg/ml) min.	IL - 4 (pg/ml) max.	IL - 4 (pg/ml) Mediana
ZDROWI	44	1,3 ± 1,2	0	5,5	1,2

4.4.2.6. Wyniki oznaczeń surowiczego stężenia IL 13 w drugiej grupie kontrolnej (dzieci zdrowe).

Badania przeprowadzono u 39 pacjentów, 1 wynik pominięto w analizie z uwagi na wartości mieszczące się poza granicami odczytu, natomiast u 7 ochotników odstąpiono od badania ze względu na niedostateczną ilość materiału (surowica) potrzebną do wykonania oznaczenia. Średnia wartość surowiczego stężenia IL 13 wynosiła 141,2 pg/ml, przy minimalnej uzyskanej wartości 0 i maksymalnej 3032,1 pg/ml (Tab. 21).

Tab. 21 Podsumowanie wyników oznaczeń surowiczego stężenia IL - 13 u dzieci zdrowych

Grupa badana	Liczebność grupy (n)	IL – 13 (pg/ml) średnie stężenie ± odch.std	IL – 13 (pg/ml) min.	IL - 13 (pg/ml) max.	IL – 13 (pg/ml) Mediana
ZDROWI	39	141,2 ± 612	0	3032,1	0,00

4.4.2.7. Wyniki oznaczeń surowiczego stężenia IL 31 drugiej grupie kontrolnej.

Oznaczenia przeprowadzono w grupie 39 zdrowych dzieci. W pozostałych przypadkach odstąpiono od badania ze względu na niedostateczną ilość materiału (surowica) potrzebną do wykonania oznaczenia. Średnie surowicze stężenie IL 31 w tej grupie wynosiło 3,0 pg/ml, przy minimalnej uzyskanej wartości 0 i maksymalnej 70,0 pg/ml (Tab. 22).

Tab. 22 Podsumowanie wyników oznaczeń surowiczego stężenia IL – 31 u dzieci zdrowych

Grupa badana	Liczebność grupy (n)	IL – 31 (pg/ml) średnie stężenie ± odch.std	IL – 31 (pg/ml) min.	IL - 31 (pg/ml) max.	IL – 31 (pg/ml) Mediana
ZDROWI	39	3,0 ± 12,2	0	70,0	0,0

4.5. Analiza porównawcza stopnia nasilenia procesu chorobowego ocenianego w skali W - AZS pomiędzy populacją dzieci z rozpoznaniem ADHD łącznie z AZS oraz grupą dzieci chorych na AZS.

Nie odnotowano statystycznie istotnej różnicy w zakresie nasilenia procesu chorobowego mierzonego w skali W – AZS pomiędzy porównywanymi populacjami badanych dzieci ($p=0,497$). Podsumowanie analizy przedstawiono w tabeli 23.

Tab. 23 Porównanie stopnia nasilenia procesu chorobowego mierzonego w skali W – AZS pomiędzy populacjami dzieci z rozpoznaniem ADHD oraz AZS z dziećmi chorymi na AZS

	ADHD + AZS n=18	AZS n=35	Istotność statystyczna
W - AZS	31,6	38,3	$p=0,497$

4.6. Analiza porównawcza pomiędzy populacją dzieci z rozpoznaniem ADHD oraz AZS a grupą dzieci chorych na AZS oraz populacją dzieci zdrowych w zakresie wykładników alergii atopowej (dodatnie wyniki STP).

Tab. 24 Porównanie częstości występowania dodatnich i ujemnych wyników STP pomiędzy populacją dzieci z rozpoznaniem ADHD oraz AZS a grupą dzieci chorych na AZS

Wyniki STP	ADHD + AZS	AZS	Istotność statystyczna
STP dodatnie	9 (64,3%)	22 (62,9%)	p=1,00
STP ujemne	5 (35,7%)	13 (37,1%)	

Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy w zakresie częstości występowania dodatnich wyników STP w podgrupie dzieci ze współistniejącym ADHD oraz AZS w porównaniu z populacją dzieci chorych na AZS.

Tab. 25. Porównanie częstości występowania dodatnich wyników STP pomiędzy populacją dzieci z ADHD oraz AZS a dziećmi chorymi na AZS

DODATNI WYNIK STP	ADHD + AZS n=14	AZS n=35	Istotność statystyczna
Żyto	2 (13,3%)	8 (22,9%)	p=0,702
Kupkówka	4 (26,7%)	10 (28,6%)	p=1,00
Kłosówka	4 (26,7%)	11 (31,4%)	p=1,00
Tymotka	4 (26,7%)	6 (17,1%)	p=0,4615
Rajgras	3 (20%)	11 (31,4%)	p=0,506
Olcha	0 (0,0%)	2 (5,7%)	p=1,00
Leszczyna	0 (0,0%)	4 (11,4%)	p=0,3024
Brzoza	1 (6,7%)	6 (17,1%)	p=0,658
Bylica	1 (6,7%)	4 (11,4%)	p=1,00
Sierść psa	0 (0,0%)	1 (2,9%)	p=1,00
Sierść kota	1 (6,7%)	2 (5,7%)	p=1,00
Cladosporium herbarum	1 (6,7 %)	8 (22,9 %)	p=0,246

DODATNI WYNIK STP	ADHD + AZS n=14	AZS n=35	Istotność statystyczna
Alternaria tenuis	1 (6,7%)	8 (22,9%)	p=0,246
D.pteronyssinus	7 (46,7%)	4 (11,4%)	p=0,0102
D. farinae	6 (40%)	2 (5,7%)	p=0,00059

W grupie dzieci ze współistnieniem ADHD oraz AZS obserwowano istotnie statystycznie częstsze występowanie dodatnich wyników STP w odniesieniu do D.pteronyssinus (p=0,0102) oraz D.farinae (p=0,00059) w porównaniu z populacją dzieci chorych na AZS.

Tab. 26 Porównanie częstości występowania dodatnich i ujemnych STP w populacji dzieci z rozpoznaniem ADHD oraz AZS z grupa dzieci zdrowych

Wyniki STP	ADHD + AZS	ZDROWI	Istotność statystyczna
STP dodatnie	9 (64,3%)	5 (10,6%)	p=0,0001
STP ujemne	5 (35,7%)	42 (89,4%)	

Różnica pomiędzy porównywanymi populacjami dzieci w zakresie częstości uzyskiwanych dodatnich i ujemnych wyników STP była statystycznie istotna (p=0,0001).

Ze względu na pojedyncze dodatnie wyniki STP w zakresie badanych alergenów pokarmowych ich statystyczna analiza porównawcza była niemożliwa.

Tab. 27. Porównanie częstości występowania dodatnich wyników STP pomiędzy chorymi z rozpoznaniem ADHD oraz AZS a dziećmi zdrowymi

Dodatnie wyniki STP	ADHD + AZS n=14	ZDROWI n=47	Istotność statystyczna
Żyto	2 (13,3%)	2 (4,3%)	p=0,244
Kupkówka	4 (26,7%)	2 (4,3%)	p=0,0263
Kłósówka	4 (26,7%)	2 (4,3%)	p=0,0263
Tymotka	4 (26,7%)	2 (4,3%)	p=0,0263
Rajgras	3 (20%)	2 (4,3%)	p=0,863
Olcha	0 (0,0%)	0 (0,0%)	p=1,00
Leszczyna	0 (0,0%)	1 (2,1%)	p=1,00
Brzoza	1 (6,7%)	1 (2,1%)	p=4,280
Bylica	1 (6,7%)	0 (0,0%)	p=0,241
Sierść psa	0 (0,0%)	0 (0,0%)	p=1,00
Sierść kota	1 (6,7%)	2 (4,3%)	p=1,00
Cladosporium herbarum	1 (6,7 %)	2 (4,3 %)	p=1,00
Alternaria tenuis	1 (6,7%)	2 (4,3%)	p=1,00
D.pteronysinus	7 (46,7%)	1 (2,1%)	p=0,00009
D. farinae	6 (40%)	1 (2,1%)	p=0,00049

W podgrupie dzieci ze współistniejącymi objawami ADHD oraz AZS wykazano statystycznie istotnie częstsze występowanie uczulenia w odniesieniu do kupkówki, kłósówki, tymotki, D.pteronysinus, D.farinae w porównaniu z populacją dzieci zdrowych .

4.7. Analiza porównawcza pomiędzy populacją dzieci z rozpoznaniem ADHD oraz AZS, a grupa dzieci chorych na AZS oraz populacją dzieci zdrowych w aspekcie alergii kontaktowej.

Tab. 28 Porównanie częstości występowania dodatnich i ujemnych NTP w populacji dzieci z rozpoznaniem ADHD oraz AZS z grupą dzieci chorych na AZS

Wyniki NTP	ADHD + AZS n=13	AZS n=35	Istotność statystyczna
NTP dodatnie	2 (15,4%)	8 (22,9%)	p=0,7059
NTP ujemne	11 (84,6%)	27 (77,1 %)	

Nie wykazano statystycznie istotnej różnicy w częstości występowania dodatnich wyników NTP pomiędzy pacjentami ze współistniejącym ADHD oraz AZS a dziećmi chorymi na AZS.

Tab. 29 Analiza porównawcza częstości dodatnich wyników NTP pomiędzy dziećmi z rozpoznaniem ADHD oraz AZS, a dziećmi chorymi na AZS

Dodatnie wyniki NTP	ADHD + AZS n=13	AZS n=35	Istotność statystyczna
Chlorek kobaltu	0 (0,0%)	2 (5,7%)	p=1,00
Mieszanka substancji zapachowych	1 (7,7%)	2 (5,7%)	p=1,00
Mercaptobenzothiazol	0 (0,0%)	1 (2,9%)	p=1,00
Siarczan niklu	0 (0,0%)	5(14,3%)	p=0,3043
8-parafenyldwuamina	0 (0,0%)	1 (2,9%)	p=1,00
Dwuchromian potasu	0 (0,0%)	2 (5,7%)	p=1,00
Balsam peruwiański	1 (7,7%)	2 (5,7%)	p=1,00

Nie wykazano statystycznie istotnej różnicy w częstości występowania skórnej nadwrażliwości typu opóźnionego pomiędzy pacjentami ze współistniejącym ADHD oraz objawami AZS a dziećmi chorymi na AZS.

Tab. 30. Porównanie częstości występowania dodatnich i ujemnych wyników NTP w populacji dzieci z rozpoznaniem ADHD oraz AZS z grupą dzieci zdrowych

Wyniki NTP	ADHD + AZS n=13	ZDROWI n=47	Istotność statystyczna
NTP dodatnie	2 (15,4%)	2 (4,3%)	p=0,2019
NTP ujemne	11 (84,6%)	45 (95,7%)	

Nie wykazano statystycznie istotnej różnicy w częstości występowania dodatnich wyników NTP pomiędzy pacjentami ze współistniejącym ADHD oraz AZS a grupą dzieci zdrowych (p=0,2019).

Tab. 31 Analiza porównawcza częstości występowania dodatnich wyników NTP pomiędzy dziećmi z rozpoznaniem ADHD oraz AZS a grupą dzieci zdrowych

Dodatnie wyniki NTP	ADHD + AZS n=13	ZDROWI n=47	Istotność statystyczna
Mieszanka substancji zapachowych	1 (7,7%)	0 (0,0%)	p=0,2166
Mercaptobenzothiazole	0 (0,0%)	1 (2,1%)	p=1,00
8-parafenyldwuamina	0 (0,0%)	2 (4,3%)	p=1,00
Dwuchromian potasu	0 (0,0%)	1 (2,1%)	p=1,00
Balsam peruwiański	1 (7,7%)	0 (0,0%)	p=0,2166

Nie wykazano statystycznie istotnej różnicy w częstości występowania dodatniej reakcji kontaktowej w NTP pomiędzy pacjentami ze współistniejącym ADHD oraz AZS a grupą dzieci zdrowych.

4.8. Analiza parametrów immunologicznych w zakresie alergicznego stanu zapalnego skóry w badanych grupach dzieci.

4.8.1. Analiza porównawcza wyników oznaczeń surowiczego stężenia cIgE pomiędzy badanymi grupami dzieci.

Tab. 32 Porównanie wyników oznaczeń surowiczego stężenia cIgE pomiędzy dziećmi z rozpoznaniem ADHD oraz AZS, a grupą dzieci chorych na AZS

Surowicze stężenie cIgE	ADHD + AZS	AZS	Istotność statystyczna
cIgE norma	5 (29,4%)	17 (48,6%)	p=0,236
cIgE powyżej normy	12 (70,6%)	18 (51,4%)	

Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w zakresie wyników oznaczeń surowiczego stężenia cIgE pomiędzy grupą dzieci z rozpoznaniem ADHD oraz AZS, a populacją dzieci chorych na AZS.

Tab. 33 Porównanie wyników oznaczeń surowiczego stężenia cIgE u dzieci z rozpoznaniem ADHD oraz AZS z wynikami uzyskanymi u dzieci zdrowych

Surowicze stężenie cIgE	ADHD + AZS n=17	ZDROWI n=46	Istotność statystyczna
cIgE norma	5 (29,4%)	36 (78,3%)	p=0,0060
cIgE powyżej normy	12 (70,6%)	10 (21,7%)	

Odnotowano statystycznie wyższe stężenie cIgE w przypadku dzieci z ADHD oraz AZS w porównaniu z populacją dzieci zdrowych (p=0,0060).

4.8.2. Analiza porównawcza wyników oznaczeń surowiczego stężenia IL 2 w grupie dzieci z rozpoznaniem ADHD oraz AZS z populacją dzieci zdrowych.

Tab. 34 Porównanie wyników oznaczeń surowiczego stężenia IL 2 pomiędzy grupą dzieci z rozpoznaniem ADHD oraz AZS , a grupą dzieci zdrowych

Grupa badana	Liczebność grupy (n)	IL – 2 (pg/ml) średnie stężenie ± odchylenie standardowe	IL – 2 (pg/ml) Mediana	IL – 2 (pg/ml) min.	IL - 2 (pg/ml) max.	Istotność statystyczna
ADHD+AZS	17	0,5±0,7	0,0	0,0	2,3	p= 0,152
ZDROWI	44	0,2±0,3	0,0	0,0	1,2	

Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy w zakresie wyników oznaczeń surowiczego stężenia IL 2 pomiędzy populacją dzieci z ADHD oraz AZS , a dziećmi zdrowymi (p=0,152).

4.8.3. Analiza porównawcza wyników oznaczeń surowiczego stężenia IL 4 pomiędzy grupą dzieci z rozpoznaniem ADHD oraz AZS, a populacją dzieci zdrowych.

Tab. 35 Porównanie wyników oznaczeń surowiczego stężenia IL 4 w podgrupie dzieci z rozpoznaniem ADHD oraz AZS z grupą dzieci zdrowych

Grupa badana	Liczoność grupy (n)	IL - 4 (pg/ml) średnie stężenie ± odchylenie standardowe	IL - 4 (pg/ml) Mediana	IL - 4 (pg/ml) min.	IL - 4 (pg/ml) max.	Istotność statystyczna
ADHD+AZS	17	1,4±1,4	1,3	0,0	4,7	p= 0,859
ZDROWI	44	1,3±1,2	1,2	0,0	5,5	

Nie odnotowano statystycznie istotnych różnic w zakresie surowiczego stężenia IL4 pomiędzy populacją dzieci z rozpoznaniem ADHD oraz AZS, a grupą dzieci zdrowych (p=0,859).

4.8.4. Analiza porównawcza wyników oznaczeń surowiczego stężenia IL 13 w grupie dzieci z rozpoznaniem ADHD oraz AZS z populacją dzieci zdrowych.

Tab. 36 Porównanie wyników oznaczeń surowiczego stężenia IL 13 w grupie dzieci z rozpoznaniem ADHD oraz AZS z grupą dzieci zdrowych

Grupa badana	Liczebność grupy (n)	IL – 13 (pg/ml) średnie stężenie ± odchylenie standardowe	IL – 13 (pg/ml) Mediana	IL - 13 (pg/ml) min.	IL - 13 (pg/ml) max.	Istotność statystyczna
ADHD+AZS	16	643,3±787,0	0,0	0,0	2102	p=0,00279
ZDROWI	39	141,±612,0	0,0	0,0	3032	

Odnotowano statystycznie wyższe surowicze stężenie IL 13 w grupie dzieci z rozpoznaniem ADHD oraz AZS w porównaniu z populacją dzieci zdrowych (p=0,00279).

4.8.5. Analiza porównawcza wyników oznaczeń surowiczego stężenia IL 31 w grupie dzieci z rozpoznaniem ADHD oraz AZS z populacją dzieci zdrowych.

Tab. 37 Porównanie wyników oznaczeń surowiczego stężenia IL 31 w grupie dzieci z rozpoznaniem ADHD oraz AZS z populacją dzieci zdrowych

Grupa badana	Liczebność grupy (n)	IL – 31 (pg/ml) średnie stężenie ± odchylenie standardowe	IL – 31 (pg/ml) Mediana	IL – 31 (pg/ml) min.	IL - 31 (pg/ml) max.	Istotność statystyczna
ADHD+AZS	16	0,6±1,4	0,0	0,0	5,9	p=0,568
ZDROWI	39	3,0±12,3	0,0	0,0	70,1	

Nie odnotowano statystycznie istotnych różnic w zakresie surowiczego stężenia IL 31 pomiędzy grupą dzieci z rozpoznaniem ADHD oraz AZS a zdrowymi ochotnikami (p=0,568).

5. Dyskusja i omówienie wyników.

5.1. Omówienie i dyskusja wyników badania podmiotowego i przedmiotowego w grupie pacjentów z ADHD, w podgrupie ADHD łącznie z AZS oraz w grupach kontrolnych.

AZS, AR oraz AB pozycjonują się współcześnie wysoko wśród najczęściej rozpoznawanych chorób na świecie i jak wiadomo, stanowią one trzy podstawowe manifestacje kliniczne schorzeń atopowych. Obecnie ponad 30% populacji uprzemysłowionych krajów Europy prezentuje objawy przynajmniej jednej ze wspomnianych chorób i niestety w nadchodzącej przyszłości przewiduje się dalszy wzrost częstości występowania chorób atopowych na świecie.

Wiadomo też, że pierwszą manifestacją kliniczną atopii jest AZS, które uznane zostało za najczęstszą chorobę przewlekłą dotyczącą pierwszych 2 lat życia człowieka. AZS jest niezwykle złożoną, wieloczynnikową dermatozą zapalną, którą charakteryzuje przewlekły i nawrotowy przebieg, wybitnie nasiloną suchość i świąd skóry. Często ta niedoceniana niejednokrotnie choroba stanowi poważny, społeczny problem zdrowotny wynikający nie tylko z częstości jej występowania, lecz również z relatywnie wysokich kosztów związanych z terapią oraz niezaprzeczalnym wpływem ograniczającym jakość życia pacjentów oraz ich rodzin. Ma to oczywisty wpływ na generalną kondycję całego społeczeństwa, praktycznie na wszystkich jej płaszczyznach.

Pomimo niezaprzeczalnego postępu jaki dokonał się w zakresie zarówno immunologii molekularnej, klinicznej, alergologii oraz dermatologii w odniesieniu do patogenezy AZS terapia, którą na dzień dzisiejszy możemy zaproponować chorym nie jest wystarczająco skuteczna. Wynika to z bardzo wielu przyczyn, takich przykładowo jak niezwykle zróżnicowanie

fenotypowe oraz endotypowe pacjentów chorych na AZS oraz szerokiego panelu rozmaitych czynników środowiskowych wpływających na rozwój objawów klinicznych oraz przebieg choroby. Niestety nie są dla nas jasne wszystkie skomplikowane szlaki interakcji pomiędzy czynnikami genetycznymi i środowiskowymi w przypadku AZS. Zatem defekt bariery naskórkowej, wrodzonej oraz nabytej odpowiedzi immunologicznej i charakterystyczna dewiacja immunologiczna w świetle zaburzonej równowagi mikrobiomu skóry oraz przewodu pokarmowego u osobników atopowych żyjących w rozmaitych przecież warunkach środowiskowych utrudniają nam opracowanie logicznych, czy też choćby częściowo uniwersalnych strategii terapeutycznych.

Z kolei ADHD, dotyczące około 5% populacji świata (2%-10%, w zależności od kryteriów rozpoznania choroby), jest kolejnym zagadkowym problemem medycznym. Wiadomo bowiem, że jest to wysoce złożone zaburzenie dotyczące CUN, w którym podobnie jak w przypadku AZS podkreśla się znaczenie zarówno czynników genetycznych, jak i środowiskowych. Przykładowymi genami ważnymi dla rozwoju ADHD są DRD4 lub DAT1, a czynnikami środowiskowymi, wczesna ekspozycja organizmu na leki oraz stres. Aspekt genetyczny w ADHD udało się potwierdzić w badaniach aż w 80% , przy czym genetycznie uwarunkowane ryzyko podlega zmienności zależnej od czynników neurotransmisyjnych oraz osobniczej plastyczności synaptycznej. Zaburzenia równowagi katecholaminergicznej wykazane w badaniach neurochemicznych oraz nieprawidłowości metaboliczne nadal pozostają częściowo niejasne. Ponieważ problem patogenezy ADHD nie stanowił tematyki niniejszego projektu badawczego, pominięte zostały w dyskusji złożone ścieżki neurogennych zależności oraz obserwowanych zaburzeń.

Natomiast z klinicznego punktu widzenia na plan pierwszy wysuwają się niezaprzeczalne podobieństwa w zakresie struktury zaburzeń

w zachowaniu dzieci chorych na AZS oraz ADHD. Trudności w koncentracji, nadpobudliwość, brak rozwagi, hałaśliwość, czy nieposłuszeństwo są klasycznymi przykładami charakteryzującymi obie grupy pacjentów. Biorąc pod uwagę fakt, że w przypadku dzieci chorych na AZS, niezwykle nasilony świąd skóry w sposób dramatyczny ogranicza ich jakość życia i powoduje uczucie ciągłego zmęczenia oraz rozdrażnienia (m.in. permanentne niedobory snu), zadziwiające jest, że tak niewiele uwagi poświęcono ewentualnemu związkowi pomiędzy AZS oraz ADHD. Zdecydowanie bogatsza jest baza danych dotycząca współzależności pomiędzy ADHD oraz innymi chorobami atopowymi.

Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu od wielu już lat aktywnie działa naukowo na polu alergicznych chorób skóry, przy czym AZS stanowi jeden ze szczególnych tematów badawczych. Dysponując dużą bazą dzieci chorych na AZS oraz mając możliwość ścisłej współpracy z Katedrą i Kliniką Neurologii Wieku Rozwojowego naszego Uniwersytetu a także z Ośrodkami Psychologiczno- Pedagogicznymi w Poznaniu udało nam się zrealizować niniejszy projekt badawczy, który planujemy poszerzyć w przyszłości o kolejne szczegółowe etapy oceniające etiopatogenetyczne zależności pomiędzy AZS oraz ADHD.

Jak już wspomniano wcześniej do badania udało się nam zakwalifikować 122 dzieci i populacja ta składała się z trzech grup. Grupę badaną stanowiło 40 pacjentów z rozpoznaniem ADHD, pierwszą grupę kontrolną – 35 chorych na AZS, natomiast drugą grupę kontrolną 47 dzieci zdrowych .

W badanej grupie pacjentów z rozpoznaniem ADHD aż 45% (18 osób) stanowili chorzy ze współistniejącym AZS, co zadecydowało o utworzeniu podgrupy ADHD oraz AZS. Już ta pierwsza, wstępna obserwacja dotycząca częstego współistnienia obu tych chorób potwierdza

fakt relatywnie częstego rozwoju objawów ADHD u dzieci chorych na AZS. Omawiana zależność ma mocne uzasadnienie w opublikowanych wcześniej danych epidemiologicznych z 2010 roku, które dowodzą, że ryzyko pojawienia się objawów ADHD u dzieci z AZS jest około 1,5 razy większe w porównaniu z populacją dzieci zdrowych i wynosi 10 %, o czym wspomniano już we wstępie (Schmitt 2010, Romanos 2010). Logicznym wydaje się fakt, że problemy ze snem w okresie niemowlęcym, tak typowe dla AZS odgrywać mogą istotną rolę dla obserwowanego związku pomiędzy obu chorobami (Schmitt 2013). Relacje czasowe pomiędzy ryzykiem rozwoju objawów ADHD, a wystąpieniem pierwszych objawów AZS nie są dokładnie poznane, choć sugeruje się, że ryzyko wystąpienia ADHD jest tym większe, im wcześniej ujawniły się kliniczne manifestacje AZS (Genuneit 2014).

Powszechnie uznaje się, że AZS zazwyczaj ma swój początek w pierwszych dwóch latach życia dziecka, podczas gdy rozpoznanie ADHD, które jest rozpoznaniem klinicznym, trudno jest ustalić przed ukończeniem przez dziecko 6 lat (Wahn 2001). Nie oznacza to jednak, że objawy ADHD nie mogą pojawić się wcześniej. Retrospektywnie można stwierdzić wyraźne zaburzenia kliniczne u dziecka już w wieku 3 - 5 lat, jednak rozpoznanie ADHD w tym okresie życia jest trudne choćby ze względu na znaczną ruchliwość rozwojową i wybuchy złości, które występować też mogą u dzieci zdrowych (Baranowska 2010).

Średni wiek dzieci z rozpoznaniem ADHD wynosił 9,4 lata. W grupie chorych ze współistniejącymi objawami AZS wiek ten wynosił 9,7 lat, a zatem był podobny. Natomiast w populacji chorych na AZS średnia wieku była nieco niższa (8,7 lat), a w grupie dzieci zdrowych wyższa w porównaniu z grupą badaną i wynosiła 10 lat, jednak różnice te nie były statystycznie istotne ($p=0,553$). Z kolei średni wiek rozpoznania ADHD dla całej populacji z tym zaburzeniem wynosił 6,6 lata a dla dzieci ze współistniejącym AZS 6,7 lat.

Podsumowując w badanej przez nas grupie dzieci średni wiek, w którym ustalono rozpoznanie ADHD był zgodny z ogólnie przyjętymi kryteriami diagnostycznymi, które wymagają potwierdzenia okresu ich wystąpienia przed ukończeniem 7 lat (Horecka – Lewitowicz 2011).

Większość doniesień literaturowych podaje, że ADHD częściej dotyczy chłopców, a proporcje pomiędzy płcią żeńską i męską mieszczą się w relatywnie szerokim zakresie od 1:10 do 1:2,5 (Wolańczyk 2011). W naszej grupie dzieci z ADHD 87,5 % (35 osób) stanowili chłopcy, natomiast 12,5 % (5 osób) dziewczynki, a stosunek płci żeńskiej do męskiej wynosił 1:7. Podobny rozkład płci obserwowano w podgrupie pacjentów ze współistniejącymi objawami AZS (83,3 % chłopców i 16,7 % dziewcząt), proporcje pomiędzy płcią żeńską i męską wynosiły 1:5 co mieściło się w granicach podawanych przez innych autorów (Wolańczyk 2011). Pierwsza grupa kontrolna (dzieci chore na AZS) składała się 16 dziewczynek (45,7 %) i 19 chłopców (54,3 %), a populację dzieci zdrowych (druga grupa kontrolna) stanowiło 36 dziewcząt (76,6 %) i 11 chłopców (23,40 %). Zatem również w naszej populacji badanych dzieci z rozpoznaniem ADHD przeważała płeć męska.

Jak już wspomniano wcześniej światowe dane literaturowe dotyczące związku pomiędzy ADHD a chorobami alergicznymi są niejednoznaczne, a wyniki obserwacji w tym zakresie bywają sprzeczne (Hak 2013, Tsai 2013, Shyu 2012). W naszej populacji pacjentów z rozpoznaniem ADHD połowa (20 osób) podawała w wywiadzie objawy kliniczne chorób atopowych (dodatni wywiad osobniczy w zakresie chorób atopowych), a 27,5 % (11 osób) dodatni wywiad rodzinny we wspomnianym zakresie. Wśród pacjentów z dodatnim wywiadem osobniczym w kierunku chorób atopowych 18 chorych podawało objawy AZS (45%), z którymi najczęściej współistniały objawy AR, dotyczące 8 osób (20%), i AB, które rozpoznawano u 7 pacjentów (17,5%). Alergiczne zapalenie spojówek

występowało jedynie u 2 chorych na AZS (5%). Oprócz AB (5%) nie obserwowano izolowanych objawów AR i AC (bez klinicznej manifestacji AZS) u dzieci z ADHD. Zatem w odniesieniu do wstępnych obserwacji w zakresie częstości występowania objawów AZS w grupie pacjentów z rozpoznaniem ADHD uzyskane przez nas wyniki pozostają w zgodności z doniesieniami innych grup badawczych.

Mimo niezaprzeczalnych, obserwacyjnych dowodów klinicznych na związek pomiędzy objawami ADHD oraz AZS mechanizmy patofizjologiczne łączące oba te schorzenia nadal pozostają nieznane. W piśmiennictwie więcej uwagi było poświęcone roli AZS w rozwoju ADHD, natomiast niewielu badaczy koncentrowało się na badaniach nad rolą ADHD jako czynnika sprzyjającego rozwojowi AZS. Jest to absolutnie logiczne, gdyż objawy AZS zazwyczaj pojawiają się wcześniej i dolegliwości podmiotowe, w tym zwłaszcza świąd skóry z pewnością wpływać mogą na zainicjowanie manifestacji ADHD. Natomiast rozważając tą drugą, zdecydowanie mniej popularną badawczo opcję warto wspomnieć o kilku interesujących aspektach. Faktem jest też, że na pojawienie się pierwszych objawów i sam dalszy przebieg AZS wpływają sytuacje stresowe w szerokim rozumieniu tego pojęcia (Arndt 2008). Okazuje się, że dramatyczne wydarzenia takie przykładowo jak śmierć członka rodziny mogą prowadzić do rozwoju pierwszych manifestacji klinicznej choroby atopowej (Picardi 2001). Jako, że ADHD potencjalnie uznaje się za zaburzenie związane ze zwiększonym poziomem stresu wynikającym z kłopotów rodzinnych, czy problemów grupy rówieśniczej (Danckearts 2010) można spekulować, że zwiększony stres wynikający z codziennych problemów związanych z ADHD może prowadzić do zwiększonego ryzyka zainicjowania objawów AZS. Dotyczyć to będzie oczywiście zwłaszcza osób predysponowanych do rozwoju choroby atopowej. Konkurencyjna, zdecydowanie bardziej powszechna hipoteza zakłada, że wysoki poziom cytokin prozapalnych oraz

stres we wczesnym etapie życia dziecka, który związany jest z symptomatologią AZS, mając niezaprzeczalny wpływ na rozwój układu nerwowego, prowadzić może do długotrwałych zmian w obszarach mózgu związanych z rozwojem ADHD. Do obszarów takich należy kora przedczołowa, jądra podstawne oraz podwzgórze. Autorem tych koncepcji jest Buske - Kirschbaum, który proponuje jeszcze jedną hipotezę dotyczącą współwystępowania obu wspomnianych tych chorób. Badacz spekuluje, że istnieje czynnik ryzyka „X”, który może być czynnikiem genetycznym lub programowaniem płodowym. Czynnik ten może być odpowiedzialny za wyzwolenie tych chorób w sposób całkowicie od siebie niezależny. Autor przytacza niezwykle interesujący przykład stresu przedurodzeniowego, który z jednej strony prowadzi do zmian w rozwijającym się mózgu, które mogą zwiększać podatność noworodka na rozwój ADHD, z drugiej strony na tej samej drodze dochodzić może do zwiększenia aktywności osi podwzgórze-przysadka - nadnercza (PPN). Powoduje to zaburzenie równowagi w zakresie rozwijającego się układu immunologicznego, i zmiany jego profilu na typowy dla AZS (Buske-Kirschbaum 2013). Przedstawione trzy podstawowe kierunki tłumaczące współwystępowanie tych chorób mają naturalnie jedynie charakter spekulatywny i z pewnością wymagają potwierdzenia.

Do oceny nasilenia stanu zapalnego skóry w grupie pacjentów ze współistniejącym AZS oraz w pierwszej grupie kontrolnej wykorzystano wskaźnik W - AZS. Wskaźnik ten umożliwia dokładną i obiektywną ocenę stanu klinicznego u chorych na AZS (Silny 1999). Oprócz oceny nasilenia stanu zapalnego ciała ocenie podlegają objawy podmiotowe jak nasilenie świądu czy zaburzenia snu, które u pacjentów z AZS stanowią problem priorytetowy. Wskaźnik ten opracowany został przez grupę badaczy Katedry i Kliniki Dermatologii UM w Poznaniu i naszym zdaniem jest on jedynym, dostępnym na dzień dzisiejszy narzędziem umożliwiającym zróżnicowanie

wartościowości klinicznej ostrego i przewlekłego stanu zapalnego skóry u chorych na AZS.

W podgrupie dzieci z rozpoznaniem ADHD oraz AZS średnia wartość W - AZS wynosiła 31,56. Największą grupę stanowili pacjenci o niewielkim nasileniu stanu zapalnego (55,5%), następnie w kolejności chorzy o umiarkowanym nasileniu (38,8%), oraz pacjenci o dużym nasileniu stanu zapalnego (5,7%). U pacjentów należących do grupy chorych na AZS wyniki były podobne. Średnia wartość W - AZS wynosiła 38,29, najliczniejszą grupę stanowili pacjenci w stanie bezobjawowym lub o niewielkim nasileniu stanu zapalnego (74,3%), pacjenci o umiarkowanym nasileniu stanu zapalnego stanowili 17,1% , a o dużym nasileniu objawów AZS 8,6%. Uzyskane wyniki były nieco zaskakujące, gdyż należało się spodziewać, że w przypadku współistnienia ADHD z objawami AZS nasilenie i rozległość stanu zapalnego skóry będzie istotnie przewyższać wartość wskaźnika uzyskanego w grupie dzieci prezentujących jedynie objawy AZS. Z teoretycznego punktu widzenia, analizując neurogeny aspekt stanu zapalnego skóry objawy kliniczne ADHD stanowić powinny dodatkowe i ewidentnie znamienne czynniki indukujące przynajmniej takie objawy podmiotowe jak świąd skóry, co z kolei jak wiadomo w znaczący sposób nasila stan zapalny i jego rozległość u chorych na AZS. Dodatkowo, niektóre ścieżki patogenetyczne obu tych schorzeń są wspólne i efekt ich współdziałania może się przecież sumować. Jednak nie udało się nam udokumentować takiej zależności. Być może jest to związane z przypadkową charakterystyką badanych grup chorych oraz ich liczebnością. Zatem wybitne zróżnicowanie zarówno fenotypowe jak i endotypowe stanowić może utrudnienie w początkowej fazie badawczej i jedynie w sytuacji grup jednorodnych o większej liczebności założenia wstępne mogą zostać potwierdzone.

5.2. Omówienie i dyskusja w zakresie wyników diagnostyki alergologicznej przeprowadzonej w porównywanych grupach dzieci.

5.2.1. Omówienie i dyskusja w zakresie wyników oceny uczulenia IgE- zależnego w oparciu o wyniki STP przeprowadzonych w porównywanych grupach dzieci.

Kolejnym ciekawym aspektem poddanym analizie była charakterystyka alergii IgE-zależnej oraz kontaktowej u pacjentów z ADHD. W całej populacji dzieci z rozpoznaniem ADHD zdecydowanie częściej występowała alergia atopowa w porównaniu z alergią kontaktową (omówienie wyników w tym zakresie przedstawiono poniżej, 5.2.2.) czego można było się spodziewać, gdyż aspekt reakcji immunologicznej typu opóźnionego stanowi przecież fenomen zupełnie niezależny od atopii. Dodatkowo wyniki STP uzyskano najczęściej w odniesieniu do alergenów roztoczowych (29,4%), w następnej kolejności uczulenie w zakresie alergenów pyłku traw i zbóż stanowiło 20% całej populacji dzieci z ADHD. Z kolei dodatkowo wyniki STP zarejestrowano najrzadziej w odniesieniu do takich alergenów grupowych jak sierść I (2,9%) oraz pleśnie I (2,9%). Tak jak się spodziewano w tej grupie chorych nie stwierdzono żadnych wykładników uczulenia IgE-zależnego w zakresie alergenów pokarmowych. Z obserwacji własnych oraz generalnej opinii wśród badaczy zajmujących się zjawiskiem alergii na pokarmy, problem ten jest relatywnie rzadki, a samo stwierdzenie IgE-zależnego uczulenia w odniesieniu do alergenów pokarmowych rzadko ma faktyczne znaczenie kliniczne w przypadku dzieci chorych na AZS. Oczywiście są rejestrowane poważne reakcje po spożyciu pokarmów, nawet układowe reakcje anafilaktyczne, ale dotyczy to relatywnie niewielkiego odsetka dzieci, w przypadku których kliniczne objawy istotnego uczulenia na pokarmy są bardzo ewidentne i diagnostyka alergologiczna

praktycznie stosowana jest w celu uściślenia uczulającego epitopu alergenu pokarmowego, oceny reakcji krzyżowych i uczuleń poliwalentnych oraz określenia ryzyka wystąpienia poważnych reakcji układowych. Zupełnie innym natomiast problemem jest niekorzystny wpływ pseudoalergenów oraz dodatków spożywczych zarówno na ogólną kondycję dziecka, jak też na przebieg AZS oraz ADHD.

Uzyskane przez nas wyniki w zakresie charakterystyki uczulenia IgE-zależnego w odniesieniu do alergenów środowiskowych pozostają w zgodności z obserwacjami Brawleya (Brawley 2004) i Suwana (Suwan 2011), którzy w populacji dzieci chorych na ADHD najczęściej zanotowali uczulenie w odniesieniu do alergenów roztoczowych oraz alergenów pyłku traw (*D. pteronyssinus*, *D. farinae*, trawa bermudzka i trawa Johnsona).

Jak już wspomniano wcześniej na podstawie kompleksowej analizy dodatniego wywiadu osobniczego w kierunku wszelkich chorób atopowych, obecności zmian skórnych w miejscach typowych dla AZS oraz spełnienia pozostałych kryteriów Hanifina i Rajki z 40 osobowej grupy pacjentów z rozpoznaniem ADHD utworzono 18 osobową podgrupę dzieci ze współistniejącym AZS. Wśród pacjentów ze współistniejącym AZS, STP przeprowadzono u 14 chorych, u 4 pacjentów odstąpiono od diagnostyki z uwagi na brak współpracy ze strony dziecka. Dodatkowo wyniki STP odnotowano u 9 osób (64,3 %), natomiast u 5 pacjentów (35,7 %) wynik STP był ujemny. U chorych z wynikiem dodatnim STP przeważało uczulenie na dwa lub więcej alergenów grupowych, podczas gdy alergia monowalentna dotyczyła tylko jednego pacjenta. Najczęściej obserwowano uczulenie w zakresie alergenów roztoczowych (50%), oraz alergenów pyłku traw i zbóż (26,7%), natomiast najrzadziej dodatnie wyniki STP występowały w odniesieniu do sierści I (7,1%), drzew II (7,1%) oraz zarodników grzybów pleśniowych (7,1%). Wyniki te są zgodne z obserwacjami innych autorów co do profilu alergii powietrzno pochodnej u pacjentów cierpiących na ADHD,

a co również ciekawe odzwierciedlają także ogólną tendencję podawaną w piśmiennictwie jeśli chodzi o profil najczęstszych alergenów grupowych u chorych na AZS (Czarnecka – Operacz 2005). Natomiast podobnie jak w przypadku całej grupy dzieci z ADHD w żadnym przypadku nie udokumentowano IgE-zależnego uczulenia w zakresie alergenów pokarmowych u chorych na ADHD i AZS. Wynik ten absolutnie nie jest zaskakujący, gdyż alergia na pokarmy dotyczy zazwyczaj niemowląt i małych dzieci oraz charakteryzuje się stopniowym ustępowaniem objawów w okresie do 3 – 7 lat (Rosińska – Więckowicz 2009). Warto też podkreślić, że co prawda niektórzy autorzy nadal sugerują pewną rolę alergenów pokarmowych w patogenezie ADHD, to jednak większość badaczy problematyki ADHD uznaje potencjalny udział pokarmów w symptomatologii ADHD za nieistotny (Pelsser 2011). Wydaje się być mało prawdopodobnym, żeby specyficzne pokarmy prowadziły do wywoływania czy też nasilenia objawów ADHD na drodze alergii IgE-zależnej, co zostało szczegółowo zbadane przez Europejskie Biuro do Spraw Żywności i Leków. W końcowym efekcie przeprowadzonych analiz uznano, że kliniczna istotność postulowanego efektu jest niska (Romanos 2011). Oczywiście istnieją zwolennicy stosowania diet eliminacyjnych u dzieci chorych na ADHD (Heiliskov Rytter 2014), jak również suplementacji kwasów tłuszczowych, wykluczenia z diety barwników, szczególnie w przypadku tych pacjentów, u których farmakoterapia jest przeciwwskazaną lub nieskuteczną opcją terapeutyczną (Millichap 2012). Należy jednak pamiętać, że wykluczenie z diety dziecka pseudoalergenów oraz pokarmów bogatych w serotoninę, tyraminę i histaminę, z logicznego punktu widzenia ograniczyć może świąd skóry, odczyny rumieniowe i w efekcie prowadzić może do ogólnej poprawy kondycji klinicznej dziecka. Nie ma to jednak żadnego związku a klasycznym IgE-zależnym uczuleniem na pokarmy. Niestety powszechne zrozumienie

różnic pomiędzy reakcją alergiczną i pseudoalergiczną na pokarmy budzi nadal wiele zastrzeżeń.

W grupie dzieci chorych na AZS oraz w grupie zdrowych ochotników częstość występowania dodatnich STP w zakresie alergenów powietrzno pochodnych wystąpiła odpowiednio w 62,8% oraz 10,6% przypadkach. Zarówno w pierwszej jak i drugiej grupie kontrolnej najczęściej obserwowano uczulenie w odniesieniu do alergenów pyłku traw, które stanowiło odpowiednio 37,1% oraz 4,3%. A zatem profil uczulających alergenów powietrzno pochodnych był inny niż u dzieci z ADHD oraz ADHD z objawami AZS, w przypadku których dominowała alergia roztoczowa. W grupie dzieci zdrowych STP w odniesieniu do alergenów pokarmowych były dodatnie w zakresie alergenów kakao - u 2 osób (4,3%) oraz w pojedynczych przypadkach w odniesieniu do orzecha ziemnego (2,1%) oraz białka jaja kurzego (2,1%). W grupie dzieci chorych na AZS w żadnym przypadku nie zarejestrowano dodatniego wyniku STP w odniesieniu do alergenów pokarmowych.

Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała istotnie statystycznie częstsze występowanie dodatnich wyników STP w grupie dzieci z rozpoznaniem ADHD oraz AZS w porównaniu z populacją zdrowych ochotników ($p=0,0001$). Z kolei różnice w zakresie częstości występowania dodatnich wyników STP w przypadku dzieci z rozpoznaniem ADHD oraz AZS w porównaniu z grupą dzieci chorych na AZS okazały się nieistotne statystycznie ($p=1,0$). Analizując następnie profil alergenów powietrzno pochodnych stwierdzono istotnie statystycznie częstsze występowanie alergii w odniesieniu do *D.pteronysinus* ($p=0,0102$) oraz *D.farinae* ($0,00059$) w populacji dzieci z rozpoznaniem ADHD oraz AZS w porównaniu z populacją dzieci chorych na AZS, oraz istotnie statystycznie częstsze występowanie alergii w odniesieniu do alergenów pyłku kłosa (p=0,0263) kupkówki (p=0,0263), tymotki (p=0,0263) oraz *D.pteronysinus*

($p= 0,00009$) i *D.farinae* ($p= 0,00049$) w populacji dzieci z rozpoznaniem ADHD oraz AZS w porównaniu z populacją dzieci zdrowych. Z uwagi na małą częstość uzyskanych dodatnich wyników STP w odniesieniu do badanych alergenów pokarmowych statystyczne zależności nie były analizowane.

Jak już wspomniano w badaniu Suwana (Suwan 2011) wykazano, że częstość rejestrowanych dodatnich wyników STP u pacjentów z ADHD była wyższa niż w grupie zdrowych ochotników ($p=0,043$), z kolei Brawley i wsp. zanotowali dodatnie wyniki STP w odniesieniu do alergenów powietrzno pochodnych u 61% pacjentów z rozpoznaniem ADHD. Zatem uzyskane przez nas wyniki pozostają w zgodności z obserwacjami innych badaczy i sugerują możliwość udziału IgE-zależnego elementu w zakresie uczulenia na alergeny powietrzno pochodne w rozwoju objawów ADHD. Oczywiście w świetle uzyskanych wyników znaczenie uczulenia IgE-zależnego w odniesieniu do alergenów pokarmowych może być całkowicie pominięte.

5.2.2. Omówienie i dyskusja w zakresie częstości występowania alergii kontaktowej w oparciu o wyniki NTP przeprowadzonych w porównywanych grupach dzieci.

Ocenę reakcji nadwrażliwości typu opóźnionego udało się przeprowadzić jedynie u 72,5% pacjentów (29 osób) z rozpoznaniem ADHD. Niestety w przypadku pozostałych dzieci wykonanie NTP okazało się niemożliwe z uwagi na brak współpracy ze strony dziecka, w tym nadmierną aktywność ruchową związaną z chorobą podstawową. Co ciekawe w odniesieniu do STP, które wydają się być przecież bardziej nieprzyjemne i bolesne, technicznych problemów z ich przeprowadzeniem było zdecydowanie mniej.

Analizując częstość występowania dodatnich wyników NTP, w pojedynczych przypadkach stwierdzono kontaktowe uczulenie w odniesieniu do chlorku kobaltu (3,45%), mieszanki substancji zapachowej (3,45%) oraz balsamu peruwiańskiego (3,45%). Dokonując przeglądu piśmiennictwa jak dotąd nikt nie wykazał aby alergologia kontaktowa była czynnikiem ryzyka dla rozwoju ADHD. Natomiast ciekawym aspektem jest możliwość wpływu aktywnego procesu zapalnego skóry, wynikającego z uczulenia kontaktowego na powszechne alergen środowiskowe, na sam przebieg kliniczny ADHD. Jak wiadomo bowiem objawy podmiotowe, które występują w przebiegu alergicznego kontaktowego zapalenia skóry, to podobnie jak w przypadku AZS świąd i pieczenie skóry, uczucie dyskomfortu, a w ciężkich przypadkach nawet bólu. Zatem należałoby się spodziewać, że objawy alergicznego wyprysku kontaktowego mogą wpływać na przebieg ADHD, jednak w naszym badaniu nie udało się udokumentować takiej zależności. Dzieci z dodatnimi wynikami NTP nie prezentowały objawów wyprysku kontaktowego, co należy uznać za uczulenie kontaktowe „nieme klinicznie”.

Jak już wspomniano do chwili obecnej nie opublikowano praktycznie żadnych obserwacji w odniesieniu do ewentualnego udziału zjawiska alergii kontaktowej w patogenezie ADHD, podczas gdy zależność pomiędzy samym fenomenem atopii a rozwojem alergicznego wyprysku kontaktowego pozostaje tematem szeroko dyskutowanym przez wielu badaczy. Występowanie nadwrażliwości typu opóźnionego w populacji dzieci chorych na AZS, szczególnie w okresie wczesnego dzieciństwa jest zjawiskiem relatywnie powszechnym, choć opinie w tym zakresie są oczywiście niespójne. Zależy to przede wszystkim od wieku populacji dziecięcej poddanej badaniu oraz jej charakterystyki fenotypowej oraz genotypowej. Zatem rozbieżności podawane w literaturze nie powinny być zaskakujące. Niektórzy badacze uważają, że atopia stanowi ewidentny czynnik

predysponujący do rozwoju odpowiedzi immunologicznej typu IV (Manzini 1998, Stookute 2005), podczas gdy inni uznają, że współwystępowanie objawów AZS oraz alergii kontaktowej za przykład dwóch niezależnie toczących się procesów chorobowych (Motolese 1995, Roul 1999).

W podjętym przez nas projekcie ocenę w zakresie nadwrażliwości typu opóźnionego przeprowadzono u 13 pacjentów (72,2%) z objawami ADHD oraz AZS, u pozostałych dzieci wyniki NTP nie były możliwe do oceny z uwagi na oderwanie przez dziecko plastrów z komorami zawierającymi oceniane alergeny przed planowanym odczytem testu. Analizując częstość występowania dodatnich NTP w pojedynczych przypadkach stwierdzono alergię kontaktową w zakresie powszechnych alergenów kontaktowych, w odniesieniu do balsamu peruwiańskiego (7,69%) oraz mieszanki substancji zapachowej (7,69%).

W grupie dzieci chorych na AZS oraz w populacji dzieci zdrowych odsetek dodatnich NTP stwierdzono odpowiednio w 23,0% oraz w 4,3% przypadków, co mieściło się w granicach podawanych przez innych badaczy (Śpiewak 2001). Najczęstszym alergenem kontaktowym w grupie dzieci chorych na AZS był siarczan niklu (14,3%), następnymi w kolejności substancjami uczulającymi były: chlorek kobaltu (5,7%), balsam peruwiański (5,7%), oraz mieszanina substancji zapachowej (5,7%), natomiast trzecie miejsce zajmował merkaptobenzotiazol (2,9%) oraz 8 parafenylenodwuamina (2,9%). W grupie zdrowych ochotników najczęstszym alergenem kontaktowym była 8 parafenylenodwuamina (4,3%), a drugie w kolejności miejsce zajmował dwuchromian potasu (2,1%) oraz merkaptobenzotiazol (2,1%). Przeprowadzona analiza nie wykazała statystycznie istotnej różnicy w częstości występowania dodatnich wyników NTP pomiędzy pacjentami z rozpoznaniem ADHD oraz AZS a dziećmi chorymi na AZS ($p=0,7509$) oraz pomiędzy pacjentami z rozpoznaniem ADHD oraz AZS a zdrowymi ochotnikami ($p=0,209$).

Wspomniano już natomiast, że częstość występowania dodatnich NTP u dzieci chorych na AZS była wyższa (22,9%) w porównaniu z populacją dzieci zdrowych (4,3%). Obecnie przyjmuje się, że problem nadwrażliwości typu opóźnionego dotyczyć może nawet 24,5% dzieci zdrowych, natomiast doniesienia dotyczące częstości występowania dodatnich NTP w grupie pacjentów chorujących na AZS mieszczą się w szerokim przedziale od 14,9% - 64,2% (Roul 1999, Foti 2005). Bartoszak prowadzący badania na materiale Ośrodka Diagnostyki Chorób Alergicznych UM w Poznaniu, wykonując NTP w grupie 104 osób chorych na AZS w przedziale wiekowym 1-20 lat, oraz w grupie 36 zdrowych ochotników w wieku 6-14 lat stwierdził uczulenie kontaktowe w odpowiednio w 45,2% oraz 13,9% przypadkach, uzyskując wynik zbliżony do obserwacji innych badaczy (Seidenar S 2005, Manzini BM 1998). Wykazał też, że ryzyko wystąpienia nadwrażliwości kontaktowej u dzieci chorych na AZS jest 5,1 razy większa w porównaniu z dziećmi zdrowymi. W celu oceny częstości występowania alergii kontaktowej w zależności od wieku chorych badaną populację podzielił na 3 podgrupy wiekowe i zaobserwował tendencję do zmniejszania się częstości występowania nadwrażliwości typu opóźnionego wraz z wiekiem, także wśród dzieci zdrowych. Uzyskany w swoim badaniu najwyższy odsetek dodatnich wyników NTP w najmłodszych podgrupach wiekowych autor tłumaczy występowaniem dużej liczby odczynów nieswoiście dodatnich związanych ze zwiększoną wrażliwością skóry, zaburzeniami bariery naskórkowej w pierwszych latach życia oraz ze zbyt wysokim stężeniem alergenów kontaktowych wchodzących w skład obecnie stosowanych dziecięcych zestawów NTP, sugerując obniżenie stężenia alergenów w diagnostyce prowadzonej u dzieci chorych na AZS (Bartoszak 2011). Jak dotychczas nikt z badaczy innych ośrodków nie poparł wspomnianej sugestii.

W związku z bardzo niewielką liczebnością grupy dzieci z ADHD, u których udało się przeprowadzić poprawnie NTP nie możemy przedstawić

jednoznacznego wniosku odnośnie ewentualnego znaczenia reakcji immunologicznej, w odniesieniu do alergenów kontaktowych u dzieci z ADHD, a jedynie zasygnalizować, że w przypadku populacji 13 pacjentów nie zarejestrowaliśmy żadnych, istotnych zależności.

5.3. Surowicze stężenia całkowitej puli IgE, IL2, IL4, IL13 i IL31 u pacjentów z rozpoznaniem ADHD oraz AZS oraz ocena różnic w zakresie wybranych parametrów immunologicznych pomiędzy badanymi populacjami dzieci.

Oznaczenia surowiczego stężenia cIgE przeprowadzono u 38 dzieci z rozpoznaniem ADHD, gdyż w przypadku 2 pacjentów odstąpiono od badania z uwagi na lęk przed pobraniem krwi. W 15 przypadkach (39,5%) surowicze stężenie cIgE przekraczało normę ustaloną dla wieku, podczas gdy u 23 (60,5%) pacjentów stężenie cIgE mieściło się w zakresie normy. W całej populacji pacjentów z ADHD średnie stężenie cIgE wynosiło 310,7 kU/l, przy minimalnej uzyskanej wartości 3,6kU/l oraz maksymalnej 2523kU/l. W przypadku, gdy istotna część dzieci (18 z 40 osób) z rozpoznaniem ADHD stanowiły dzieci prezentujące dodatkowo objawy AZS, obserwacja ta jest w pełni zrozumiała. Jak wiadomo przecież wysoki surowiczy poziom IgE jest bardzo charakterystyczny dla alergicznego typu AZS i jest uznanym markerem atopii. Z piśmiennictwa wynika, że podwyższony surowiczy poziom cIgE nie jest czynnikiem ryzyka dla rozwoju objawów ADHD (Schmidt 2010, Mc Gee 1993). Chociaż podwyższone wartości cIgE wiąże się zazwyczaj z obecnością choroby atopowej, należy pamiętać, że przyczyn może być bardzo wiele, przykładowo infekcje pasożytnicze, choroby bakteryjne, wirusowe czy nowotwory. Ponadto przyjmuje się, że podwyższone stężenie cIgE może występować nawet u 20% osób zdrowych (Nowicka 2009), zatem jasne jest, że surowicze

stężenie cIgE nie jest odpowiednim parametrem do oceny ryzyka wystąpienia ADHD.

Oznaczenie surowiczego stężenia cIgE przeprowadzono u 17 chorych ze współistniejącymi objawami ADHD oraz AZS, w jednym przypadku z powodu lęku przed pobraniem krwi ocena była niemożliwa. U 12 chorych (70,59%) obserwowano podwyższone stężenie cIgE, podczas gdy u 5 osób (29,41 %) stężenie cIgE mieściło się w granicach norm przewidzianych dla odpowiedniej grupy wiekowej. Wydaje się, że podwyższenie surowiczego stężenia cIgE wynika z częstego współwystępowania objawów AZS u dzieci z ADHD, natomiast znaczenie tej obserwacji w odniesieniu do rozwoju objawów ADHD oraz samego przebiegu procesu chorobowego wymaga dalszej, szczegółowej analizy.

Porównując następnie wyniki oznaczeń surowiczego stężenia cIgE pomiędzy badanymi populacjami dzieci stwierdzono statystycznie istotnie wyższe stężenie cIgE w przypadku dzieci z rozpoznaniem ADHD oraz AZS w porównaniu z populacją dzieci zdrowych ($p=0,0060$), natomiast co bardzo ważne różnice w zakresie surowiczego stężenia cIgE pomiędzy grupą dzieci z ADHD oraz AZS w porównaniu z populacją dzieci chorych na AZS okazały się statystycznie nieistotne ($p=0,236$). Potwierdza to zatem przedstawioną powyżej opinię, iż IgE-zależny proces immunologiczny tak istotny dla rozwoju klinicznych problemów związanych z atopią nie zmienia się w przypadku dodatkowo występujących objawów ADHD. Oczywiście z jednej strony można było się tego spodziewać, zważywszy na genetyczne uwarunkowania samej atopii, natomiast z drugiej strony neurogenna stymulacja układu immunologicznego, wynikająca dodatkowo z objawów ADHD teoretycznie mogła prowadzić do zwiększenia syntezy i uwalniania wspomnianej immunoglobuliny. Oczywiście zważywszy na liczebność grup nie możemy wypowiedzieć się w tym zakresie w sposób bardziej zdecydowany.

Generalnie z bardzo wielu powodów, wspomnianych już wcześniej można przyjąć, że objawy AZS rozwijające się już w okresie wczesnego dzieciństwa mogą teoretycznie predysponować dzieci do wystąpienia ADHD w przyszłości. Jednym z istotnych, uznanych defektów immunologicznych prowadzących do rozwoju AZS stanowią zaburzenia w równowadze pomiędzy populacjami limfocytów pomocniczych Th1 i Th2 (tzw. dewiacja immunologiczna). Oczywiście wiąże się to ze zróżnicowanym profilem uwalnianych cytokin w zależności od fazy rozwoju stanu zapalnego skóry w przebiegu AZS. We wczesnej fazie odpowiedzi immunologicznej IgE-zależnej stwierdza się ewidentną dominację limfocytów Th2 o czym świadczy wzrost syntezy oraz uwalniania m.in. takich cytokin jak interleukina 4 (IL4), 5 (IL5), 6 (IL6), 10 (IL10), 13 (IL13), 21 (IL21) oraz 31 (IL31). Z kolei w fazie rozwoju przewlekłego stanu zapalnego skóry w przebiegu AZS widoczna jest dominacja profilu cytokinowego, charakterystycznego dla linii komórkowej Th1, czyli rejestrowany jest wzrost syntezy i uwalniania m.in. takich cytokin jak interferonu gamma ($IF\gamma$), czynnika martwicy nowotworów ($TNF\alpha$), interleukiny 2 (IL2), 8 (IL8) oraz 12 (IL12) (Czarnecka – Operacz 2002). Wiedząc, że ww. cytokiny mają udokumentowaną przecież zdolność przenikania przez barierę krew–mózg można domniemywać, że mogą zdecydowanie wpływać zarówno na sam układ i charakterystykę neurotransmitterów, jak też rozwój CUN. Może to prowadzić w teoretycznym ujęciu do takich zmian w wybranych obszarach mózgu, które potencjalnie warunkować mogą zwiększone ryzyko rozwoju objawów ADHD. Natomiast oczywiście mechanizmy leżące u podstaw reakcji neuroimmunologicznych łączących ADHD z AZS nadal pozostają przedmiotem intensywnych badań . Jedną z potencjalnych możliwości jest taka, że cytokiny uwalniane przez limfocyty przenikają przez barierę krew–mózg i wpływają na aktywność neuronalną CUN w sposób bezpośredni lub alternatywnie poprzez pobudzenie włókien aferentnych

nerwu błędnego (Raison 2006). Poza bezpośrednim oddziaływaniem cytokin na obszary mózgu związane z ADHD mogą one wpływać na aktywność neuronalną tych obszarów w sposób pośredni, poprzez pobudzenie osi PPN. Sugeruje się, że nieprawidłowe funkcjonowanie osi PPN w okresie dzieciństwa może być jedną z cech charakterystycznych dla AZS i przyczyniać się następnie do rozwoju objawów ADHD u nastolatka w przypadku atopowego podłoża genetycznego (Chen 2009). Znany jest także udział wybranych cytokin w rozwoju zaburzeń metabolicznych głównych neuroprzekaźników CUN takich jak dopamina i noradrenalina. W badaniach prowadzonych na organizmach zwierzęcych wykazano, że stymulacja IL1, IL2, IL6 czy IF γ prowadzi do wzrostu poziomu noradrenaliny i spadku poziomu dopaminy w surowicy krwi a jak wiadomo neuromediatory te są aktywnie zaangażowane w rozwój objawów ADHD (Anisman 2009).

Jak dotychczas nie podjęto prac analizujących udział wybranych cytokin prozapalnych oznaczanych w surowicy krwi chorych na ADHD w rozwoju objawów klinicznych zespołu, natomiast grupa niemieckich badaczy za pomocą cytometrii przepływową ilościowo oceniła uwalnianie zawartości ziaren cytolitycznych zawierających perforinę z limfocytów cytotoksycznych (CTL), lizosomów CD63 oraz bazofili w grupie pacjentów z ADHD, AZS oraz u zdrowych ochotników. Wykazano, że po stymulacji jonomycyną, będącą jonoforem służącym m.in. do stymulacji wewnątrzkomórkowej produkcji cytokin uwalnianie perforyny z ziarnistości kom. CTL u dzieci z ADHD oraz u chorych na AZS było istotnie szybsze w porównaniu z grupą kontrolną (Wölfer 2014). Wiadomo też, że zaburzenia w funkcjonowaniu limfocytów T odgrywają niezaprzeczalnie ważną rolę w patogenezie AZS. Nadmierne wydzielanie perforyny z CTL wyjaśnia przynajmniej w części spadek odsetka limfocytów CD8 i nieprawidłową funkcję limfocytów cytotoksycznych u pacjentów z AZS (Ambach 2001).

W zakresie uzyskanych przez nas wyników nie udało się wykazać różnic pomiędzy grupą chorych z ADHD oraz AZS w porównaniu z grupą dzieci zdrowych ($p=0,152$). Dotyczyło to również surowiczego stężenia IL 4 oraz IL 31 [odpowiednio ($p=0,859$) i ($p=0,568$)]. Jedynie w przypadku surowiczego stężenia IL 13 zarejestrowano istotnie wyższe wartości u dzieci z ADHD oraz AZS w porównaniu z dziećmi zdrowymi ($p=0,00273$). Zatem można przypuszczać, że właśnie IL 13 może być w pewnym zakresie zaangażowana w rozwoju niektórych objawów ADHD. Wymaga to oczywiście potwierdzenia w toku dalszych badań prowadzonych na szerszą zdecydowanie skalę, jednak z logicznego punktu widzenia, charakterystyka profilu działania IL 13 spełnia warunki teoretycznego udziału w sieci wzajemnych zależności patogenetycznych w ADHD. Wiadomo bowiem, że IL 13 odpowiedzialna jest m.in. za indukowanie świądu, co prowadzi do drażliwości i nadpobudliwości, które jak powszechnie wiadomo są komponentami ADHD.

Podsumowując powyższe rozważania uznać można, że wzmożone uwalnianie wybranych cytokin u dzieci chorych na AZS może oddziaływać na te obszary mózgu, jak kora przedczołowa, ciało modzelowate, jądra podkorowe i mózdzek, które związane są z objawami klinicznymi w ADHD. Poprzez wpływ na zachowanie, motorykę i funkcje poznawcze dziecka, właśnie wspomniane obszary w obrębie CUN warunkują kluczowe zaburzenia obserwowane w ADHD, a ich funkcja może być modulowana przez cytokiny uwalniane w nadmiarze, w przebiegu AZS. Wydaje się, że problem ten może być tym większy, im wcześniej u dziecka pojawiają się objawy kliniczne AZS, za co naturalnie odpowiedzialna jest m.in. niedojrzałość CUN oraz układu immunologicznego. Obecnie duże nadzieje wiąże się z neuroobrazowaniem jako obiecującą strategią wyjaśnienia wpływu wybranych cytokin na obszary mózgu związane z ADHD. Rozwój technik neuroobrazowania otwiera nowe możliwości badania strukturalnych

i funkcjonalnych nieprawidłowości mózgu u pacjentów z AZS, którzy mogą mieć podwyższone ryzyko ADHD w późniejszym etapie życia. W konsekwencji może to prowadzić do ustalenia efektywnych działań prewencyjno – terapeutycznych skoncentrowanych na AZS i ADHD (Buske-Kirschbaum 2013).

5.4. Podsumowanie i omówienie najważniejszych aspektów uzyskanych wyników badań.

Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) jest zaburzeniem neurorozwojowym dotykającym od 3 do 5% dzieci i nastolatków na świecie. Zespół ten charakteryzuje się określonym wzorcem zachowań układających się w charakterystyczną triadę objawów na którą składają się problemy z utrzymaniem uwagi, z kontrolą impulsywności oraz z nadmierną aktywnością ruchową (Pierzak 2013). Choroby alergiczne o podłożu atopowym oraz kontaktowym natomiast należą do powszechnych i przewlekłych chorób wieku dziecięcego, które mogą zaburzać sen, prowadzić do deficytu uwagi w ciągu dnia, drażliwości i nadpobudliwości, które są znanymi przecież komponentami ADHD (Tsai 2011). Etiologia ADHD nie jest do końca poznana, a trudności w jednoznacznym ustaleniu przyczyny zaburzenia warunkują istnienie kilku teorii na temat mechanizmów leżących u podstawy tego niezwykle fascynującego zaburzenia. Jedną z nich zakłada, że pewna grupa przypadków ADHD może być inicjowana przez choroby alergiczne co stało się inspiracją dla naszego projektu badawczego.

Wykazane w niniejszej pracy częste występowanie AZS u pacjentów z ADHD daje podstawy do dalszego rozważania współzależności pomiędzy tymi dwoma problemami klinicznymi wieku dziecięcego. Znamienne częstsze występowanie dodatnich wyników STP w zakresie alergenów

powietrzno pochodnych u pacjentów z rozpoznaniem ADHD oraz AZS w porównaniu z populacją dzieci zdrowych może też dodatkowo wspierać hipotezę o pewnej roli uczulenia na właśnie ta grupę alergenów atopowych w rozwoju i przebiegu ADHD. Aktualnie podstawowym przedmiotem badań są mechanizmy leżące u podstaw reakcji neurobiologicznych łączących ADHD i AZS. Istnieje teoria, że wydzielane w nadmiarze cytokiny w przebiegu stanu zapalnego skóry u chorych na AZS przechodząc przez barierę krew–mózg wpływać mogą na układ neurotransmiterów i rozwój układu nerwowego czyniąc osobę bardziej podatną na rozwój objawów ADHD. W podjętym przez nas projekcie badawczym jedynie surowicze stężenie IL 13 było statystycznie istotnie wyższe względem dzieci zdrowych, zatem omawiana interleukina może odgrywać istotną rolę w symptomatologii ADHD. Jak wiadomo IL 13 jest jedną z kluczowych cytokin warunkujących atopowy profil stanu zapalnego toczącego się w obrębie narządu docelowego, którym w przypadku AZS jest skóra. A zatem co prawda tylko w odniesieniu do IL13 udało się nam wykazać różnice w zakresie poziomu surowiczego w porównaniu z populacją dzieci zdrowych, ale cytokina ta ma szczególne znaczenie w całym panelu chorób atopowych i stanowić może cytokinę „reprezentatywną” w rozważaniu możliwości wzajemnych współzależności pomiędzy ADHD a AZS. Jest to praktycznie pierwsza próba podjęta w celu dokonania analizy udziału cytokin prozapalnych, a zatem w zakresie możliwego udziału immunologicznie mediowanej reakcji zapalnej w rozwoju objawów klinicznych ADHD. Na obecnym etapie planujemy kontynuację badań w tym właśnie kierunku, m.in. z uwzględnieniem odmierności w zakresie mechanizmu uwalniania mediatorów alergicznej reakcji zapalnej u chorych na AZS oraz ADHD we współpracy z Zakładem Dermatologii Doświadczalnej Kliniki Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Magdeburgu, w Niemczech.

Podsumowując, przeprowadzone przez nas badania wskazują, że najprawdopodobniej istnieje związek pomiędzy ADHD i AZS. Jeżeli związek ten uda się udokumentować w przekonujący sposób, wówczas nowoczesne i coraz skuteczniejsze możliwości terapii AZS, w tym leczenie biologiczne, modulacja mikrobiomu skóry i przewodu pokarmowego oraz alergenowa immunoterapia swoista, będą mogły mieć ogromny potencjał, jako strategia przeciwdziałania rozwojowi objawów ADHD, jak też wywierać wpływ na przebieg tego skomplikowanego zespołu.

6. Wnioski

1. Współwystępowanie objawów ADHD oraz AZS można uznać za częste zjawisko, gdyż dzieci z rozpoznaniem ADHD aż w 45% przypadków prezentowały dodatkowo objawy AZS.
2. Uczulenie IgE-zależne w odniesieniu do powszechnych alergenów atopowych (powietrzno pochodnych), które potwierdzono dodatnimi wynikami STP dotyczyło znaczącej populacji dzieci z ADHD, jak również dzieci z ADHD oraz AZS co świadczyć może o istotnej roli uczulenia atopowego w obu tych problemach klinicznych.
3. Uczulenie IgE-zależne w odniesieniu do wybranych alergenów powietrzno pochodnych dotyczyło istotnie większej populacji dzieci z ADHD oraz AZS w porównaniu z dziećmi zdrowymi, co dodatkowo potwierdzać może znaczenie procesu uczulenia atopowego w rozwoju objawów ADHD.
4. Zarówno w przypadku dzieci z ADHD jak i w grupie z rozpoznaniem ADHD oraz AZS najczęściej obserwowano uczulenie w zakresie alergenów pyłku traw i zbóż oraz roztocza kurzu domowego.
5. Profil uczulających alergenów powietrzno pochodnych różnił się pomiędzy porównywanymi populacjami dzieci, a mianowicie istotnie częściej niż w grupie osób zdrowych stwierdzono nadwrażliwość na alergeny pyłku traw i zbóż oraz roztocza kurzu domowego w grupie chorych ze współistniejącym ADHD oraz AZS, natomiast uczulenie na alergeny roztoczowe potwierdzono częściej u dzieci z ADHD oraz AZS niż u chorych na AZS.

6. Nie potwierdzono znaczenia reakcji immunologicznej typu opóźnionego u dzieci z ADHD.

7. W zakresie analizowanych cytokin, których znaczenie uznane jest za istotne w patogenezie AZS, jedynie IL13 wydaje się uczestniczyć w postulowanych współzależnościach immunologicznych pomiędzy AZS oraz ADHD.

7. Piśmiennictwo

1. Almqvist C, Pershagen G, Wickman M. Low socioeconomic status as a risk factor for asthma, rhinitis and sensitization at 4 years in birth cohort. *Clin Exp Allergy* 2005;35:612-618.
2. Anisman H. Cascading effects of stressors and inflammatory immune system activation: implications for major depressive disorder. *Psychopharmacology* 2008;199:231-44.
3. Ambach A, Bonnekoh B, Gollnick H. Perforin hyperreleasability and depletion in cytotoxic T cells from patients with exacerbated atopic dermatitis and asymptomatic rhinoconjunctivitis allergica. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107:878-886.
4. Arndt J, Smith N, Tausk F. Stress and atopic dermatitis. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2008;8:312-317.
5. Baranowska W. Nauczyciel a uczeń z ADHD. Oficyna Wydawnicza „Impuls”, Kraków 2010.
6. Bartoszak L. Alergia kontaktowa u dzieci i młodzieży chorych na atopowe zapalenie skóry. Rozprawa doktorska, Poznań 2011.
7. Beatie PE, Green C, Lowet G et al. Allergen penetration through the skin. *Eur J Dermatol.* 2003;13:324-330.
8. Bender BG, Ikle DN, DuHamel T et al. Neuropsychological and behavioral changes in asthmatic children treated with beclomethasone dipropionate versus theophylline. *Pediatrics* 1998;101:355-360.
9. Biederman J, Milberger S, Faraone SV. Associations between childhood asthma and ADHD: issues of psychiatric comorbidity and familiarity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994;33:842-8.

10. Bliass MS. Pediatric allergic rhinitis ; physical and mental complications. *Allergy Asthma Proc Off J Reg State Allergy Soc.* 2008;29:1-6.
11. Brawley A, Silverman B, Kearney S et al. Allergic rhinitis in children with attention – deficit / hyperactivity disorder. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2004;92:663-667.
12. Buske-Kirschbaum A, Schmidt J, Plessow F et al. Psychoendocrine and psychoneuroimmunological mechanisms in the comorbidity of atopic eczema and attention deficiy/hyperactivity disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2013;38:12-23.
13. Calderon MA, Linneberg A, Kleine- Tebbe J et al. Respiratory allergy caused by house dust mites. What we do really know. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;14:91-110.
14. Chang MW, Nakrani R. Six children with allergic contact dermatitis to methylothiazoline in wet wipes. *Pediatrics* 2014;133:434-438.
15. Chen MH, SU TP, Chen YS. Is atopic in early childhood a risk factor ADHD and ASD ? a longitudinal study. *J Psychosom Res.* 2014;77:316-321.
16. Chen MH, Su TP, Chen YS et al. Asthma and attention – deficit/ hyperactivity disorder: a nationwide population – based prospective cohort study. *J Child Psychol Psychiatry* 2013;54: 1208-14.
17. Chen YH, Chen H, Liu YY et al. Function of the hypothalamus – pituitary-adrenal axis in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Zhongguo Dand Dain Er Ke Za Zhi* 2009;11:992-995.
18. Craig TJ, Teets S, Lehman EB, et al. Nasal congestion secondary allergic rhinitis as a cause of sleep distrubance and daytime fatigue and the response to topical nasal corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol.* 1998;101:633-7.

19. Czarnecka – Operacz M, Silny W. Alergeny powietrznopochodne, *Przew Lek.* 2001; 3: 112-117.
20. Czarnecka - Operacz M, Silny W. Atopowe zapalenie skóry – aktualny stan wiedzy. *Post Dermatol Alergol.* 2002;3:152-160.
21. Czarnecka-Operacz M, Jenerowicz D, Silny W. Non- allergic type of atopic dermatitis among patients of Allergic Diseases Diagnostic Center, University of Medical Sciences in Poznań. *Przeg Lek.* 2005;62:69-72.
22. Czarnecka – Operacz M, Sadowska- Przytocka A. Alergia pokarmowa a choroby skóry u niemowląt i małych dzieci. *Pediatr.Med.Rodz.* 2012;8:56-61.
23. Dahl RE. The impact of inadequate sleep on childrens daytime cognitive function. *Semin Pediatr Neurol.* 1996;3:44-50.
24. Danckaerts M, Sonuga-Barke E, Banaschewski T et al. The quality of life of children with attention deficit/hyperactivity disorder: a systematic review. *Eur.Child Adolesc.Psychiatry* 2010;19:83-105.
25. Dąbkowski M .Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi. *Przew Lek.* 2007;2 : 232-239.
26. de-Waard-van der Spek FB, Andersen KE, Darsow U et al. Allergic contact Dermatitis in children: which factors are relevant? *Pediatr Allergy Immunol.* 2013;24:321-329.
27. Foti C, Bonifaci E, Casulli C. Contact allergy to topical corticosteroids in children with atopic dermatitis. *Contact Dermatitis.* 2005; 52:162–163.
28. Genuneit J, Braiq S, Brandt S et al. Infant atopic eczema and subsequent attention deficyt hyperactivity disorder – a prospective birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014;25:51-6.
29. Gliński W, Rudzki E. *Alergologia dla lekarzy dermatologów.* Wydawnictwo Czelej Sp.z.oo, Lublin 2002.

30. Hak E, de Vries TW, Hoekstra PJ. Association of childhood attention – deficit/ hyperactivity disorder with atopic diseases and skin infections? A matched case – control study using the General Practice Research Database. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013; 11: 102-106.
31. Hammernes P, Monuteaux MC, Faraone SV. Reexamining the familial association between asthma and ADHD in girls. *J Atten Disord.* 2005;8:136-143.
32. Heliskov Rytter MJ, Andersen LB, Houman T. Diet in the treatment of ADHD in children – a systematic review of the literature. *Nord J Psychiatry* 2014;16:1-18.
33. Horecka- Lewitowicz A, Lewitowicz P, Szpringer M. ADHD – jeden z najczęstszych problemów wieku rozwojowego. *Studia Medyczne* 2011;21:23-26.
34. Kołakowski A, Wolańczyk T. Zespół nadpobudliwości psychoruchowej: przewodnik dla rodziców i wychowawców. Gdańskie Wydawnictwo Psychologiczne, Gdańsk 2007.
35. Kuitunen M. Probiotics and prebiotics in preventing food allergy and eczema. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2013;3:280-286.
36. Kwon HJ, Lee MY, Ha M et al. The associations between ADHD and asthma in Korean children. *BMC Psychiatry* 2014;14:70-82.
37. Lau S. Bacterial lysates in food allergy prevention. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2013;3:293-295.
38. Lis G. Choroby alergiczne u dzieci. Medical Tribune, Warszawa 2013.
39. Litonjua A. Vitamin D deficiency as a risk factor for childhood allergic Disease and asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2012;2:179-185.
40. Liwska M, Wolańczyk T, Kołakowski A. *American Psychiatric Association* 1994;78-85.
41. Mach- Tomalska M, Fyderyk K. *Alergia pokarmowa* 2012;20:333-340.

42. Mandhane P, Sears M, Poulton R et al. Cats and dogs and a risk of atopy in childhood and adulthood. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124:745-750.
43. Manzini BM, Ferdani G, Simonetti V, et al. Contact sensitization in children. *Pediatr Dermatol.* 1998;15:12:17.
44. Mc Gee R, Stanton WR, Sears MR. Allergic disorders and attention deficit disorder in children. *J Abnorm Child Psychol.* 1993;21:79-88.
45. Melamed I, Bender BG, Wamboldt MZ. The benefit of using ceterizine with stimulants in children with comorbid allergy and ADHD. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113:551.
46. Mędrala W. Podstawy alergologii. Górnicki Wydawnictwo Medyczne, Wrocław 2006.
47. Millichap JG, Yee MM. The diet factor in attention deficit /hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2012;129:130-7.
48. Motolese A, Manzini BM, Donini M. Patch testing in infants. *Am I Contact Dermatitis* 1995;6:153-156.
49. Nicholas C, Wagienka G, Havstad S i wsp. Dog allergen levels in home with hypoallergenic compared with nonhypoallergenic dogs. *Rhinol Allergy* 2001; 25: 252-6.
50. Netting M, Makrides M. Heated Allergens and Induction of Tolerance in Food Allergic Children *Nutrients* 2013;5:2028-2046.
51. Nowicka U. Choroby i stany przebiegające z podwyższonym stężeniem immunoglobuliny E w surowicy. *Pneumonol Alergol Pol.* 2009;77:533-540.
52. Ortqvist AK, Lundholm C, Carlstrom E et al. Familial factors do not confound the association between birth weight and childhood asthma. *Pediatrics* 2009;124:737-43.
53. Orylska A, Racicka E. *Studia psychologiczne* 2014;52:5-17.

54. Pelsser LM, Frankena K, Toorman J et al. Effects of a restricted elimination diet on the behaviour of children with attention – deficit hyperactivity disorder: a randomised controlled trial. *Lancet* 2011;377:494-503.
55. Picardi A, Abeni D. Stressful life events and skin diseases disentangling evidence for myth. *Psychother. Psychom* 2001;118-136.
56. Pietrzak B, Tešiorowska E. ADHD - patogeneza i możliwości terapii. *Farm.Pol.* 2013;69: 480-484.
57. Przybysz D. Alergia na roztocze kurzu domowego. *Nowa Pediatria* 2005;4:131-132.
58. Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues :inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol.* 2006;27:24-31.
59. Romanos M, Buske-Kirschbaum A, Gerlach M et al. Itches and scratches - is there a link between eczema, ADHD, sleep disruption and food hypersensitivity ? *Allergy* 2011;66:1407-9.
60. Romanos M, Gerlach M, Warnke A. Association of attention- deficit/ hyperactivity disorder and atopic eczema modified by sleep disturbance in a large population – based sample. *J Epidemiol. Community Health* 2010;64: 269-273.
61. Rosińska- Więckowicz A, Stajkowska I, Cichy W. Rola alergenów pokarmowych w etiopatogenezie atopowego zapalenia skóry. *Post Dermatol Alergol.* 2007;5:224-232.
62. Rosińska- Więckowicz A, Magdalena Czarnecka- Operacz. Skórne testy z natywnymi alergenami pokarmowymi w diagnostyce alergii pokarmowej. *Post Dermatol Alergol.* 2009;26:270-279.
63. Roul S, Ducombs G, Taieb A. Usefulness of the European standard series for patch testing in children. *Contact Dermatitis* 1999;40:232-235.

64. Sadowska L. ADHD u dzieci: diagnostyka, przebieg choroby – propozycje terapii. *Świat Med.Farm.* 2011; 1:42-49.
65. Seidenari S, Giusti F, Pepe P et al. Contact Sensitization in 1094 Children Undergoing Patch Testing over a 7-Year Period. *Pediatr Dermatol.* 2005; 22:1–5.
66. Schmitt J, Romanos M, Schmitt NM. Atopic eczema and attention – deficit / hyperactivity disorder in a population- based sample of children and adolescents. *Am.Med.Assoc.* 2009;301:724-726.
67. Schmitt J, Buske- Kirschbaum A, Roessner V. Is atopic disease a risk factor for attention – deficit /hyperactivity disorder ? A systematic review. *Allergy* 2010; 65:1506-24.
68. Schmitt J, Apfelbacher C, Heinrich J. Association of atopic eczema and attention – deficit/hyperactivity disorder – meta – analysis of epidemiologic studies. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother* 2013;41:35-45.
69. Shyu CS, Lin HK, Fu LS. Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder in patients with pediatric allergic disorders: a nationwide population - based study. *J Microbiol Immunol Infect.* 2012;45 :237-242.
70. Silny W, Czarnecka-Operacz M, Gołębka E et al. Punktowy wskaźnik oceny stanu klinicznego chorych na atopowe zapalenie skóry. *Przegl Dermatol.* 1999;86:215-221.
71. Simonsen AB, Deleuran M, Mortz CG et al. Allergic contact dermatitis in Danish children referred for patch testing- a nationwide multicentre study. *Contact Dermatitis* 2014;70:104-111.
72. Slattery MJ. Psychiatric comorbidity associated with atopic disorders in children and adolescents. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2005;25:407-20.

73. Słopeń A. Badania asocjacyjne genów kandydujących w zespole nadpobudliwości psychoruchowej i deficytu uwagi z wybranymi funkcjami poznawczymi. Praca habilitacyjna. Poznań 2011.
74. Słopeń A, Dmitrzak-Węglarz M, Rybakowski F. Udział czynników genetycznych w etiologii ADHD. *Psychiatra Polska* 2006;1:25-31.
75. Srebrnicki T, Wolańczyk T. Przebieg zespołu nadpobudliwości psychoruchowej. *Klin.Pediatr.* 2010;18:269-273.
76. Stoðkutė L, Dubakiene A, Tamodiunas VA. Allergic contact dermatitis and patch testing in children. *Acta Medica Lituanica* 2005; 12:71-7.
77. Suwan P Association between allergic sensitization and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2011; 29:57-65.
78. Śpiewak R. Alergiczne kontaktowe zapalenie skóry u dzieci. *Nowa Medycyna* 2001;8:23-26.
79. Tsai JD, Chang SN, Mou CH et al. Association between atopic diseases and attention – deficit/hyperactivity disorder in childhood: a population – based case – control study. *Ann Epidemiol.* 2013;23:185-8.
80. Tsai MC, Lin HK, Lin CH i wsp. Prevalence of attention deficit/hyperactivity disorder in pediatric allergic rhinitis : a nationwide population- based study. *Allergy Asthma Proc.* 2011;32:41-6.
81. Turan H, Okur M, Kaya E. Allergic contact dermatitis to paraphenylenediamine in a tattoo: a case report. *Cutan Ocul Toxicol* 2013;32:185-187.
82. Wahn U, von Mutius E 2001; Childhood risk factors for atopy and the importance of early intervention . *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107: 567-574.
83. Willak - Janc E. Pamiątka z wakacji – powikłania po tatuażu z henną. *Post Dermatol Alergol.* 2009;26:65-70.

84. Willak - Janc E, Jonkisz P. Pies – przyjaciel czy wróg alergika?
Alergia Astma Immunologia 2012;17:113-117.
85. Wolańczyk T. Zespół nadpobudliwości psychoruchowej – zaburzenie hiperkinetyczne. Przew Lek. 2003; 3: 116-120.
86. Wolańczyk T, Kołakowski A, Skotnicka M. Nadpobudliwość psychoruchowa u dzieci. Wydawnictwo „BiFolium”, Lublin 1999.
87. Wölfer W, Krauel K, Bonnekoh et al. Increased Vigilance in Children with Atopic Dermatitis and/or Attention Deficit Hyperactivity Disorder is Based on Disturbed Intercellular Granule Biology. ADF, Cologne Germany 2014.
88. Żmudzińska M, Czarnecka - Operacz M. Rozwój diagnostyki alergii kontaktowej. Post Dermatol Alergol. 2005;4:179-182.

8. Streszczenie

Choroby alergiczne są częstym problemem klinicznym u dzieci i zazwyczaj charakteryzują się przewlekłym przebiegiem. Rozwijające się objawy prowadzić mogą do zaburzeń snu, deficytu uwagi w ciągu dnia, drażliwości i nadpobudliwości, które jak powszechnie wiadomo są elementami składowymi ADHD.

Badanie podjęto w celu oceny ewentualnego znaczenia uczulenia w zakresie alergenów atopowych i kontaktowych u dzieci z rozpoznaniem ADHD.

Grupę badaną stanowiło 40 dzieci z rozpoznaniem ADHD w wieku od 5 do 18 lat, w tym 18 pacjentów ze współistniejącym AZS oraz 2 odpowiednio dobrane grupy kontrolne. Pierwszą z nich stanowiło 35 dzieci chorych na AZS w wieku 6-14 lat, natomiast drugą 47 dzieci zdrowych bez objawów alergii.

U wszystkich pacjentów przeprowadzono szczegółowy wywiad rodzinny i osobniczy w zakresie wszelkich chorób alergicznych. Wykonane zostały naskórkowe testy płatkowe z zestawem alergenów standardowych, skórne testy punktowe z alergenami powietrzno pochodnymi i najczęstszymi alergenami pokarmowymi, oznaczono poziom całkowitego IgE oraz surowiczego stężenia IL 2,4,13 i 31.

W badanej grupie pacjentów z ADHD aż 45% (18 osób) stanowili chorzy ze współistniejącym AZS, co potwierdza fakt relatywnie częstego rozwoju objawów ADHD u dzieci chorych na AZS.

Na podstawie uzyskanych wyników potwierdzono uczulenie IgE-zależne w znaczącej grupie pacjentów z ADHD, jak również u dzieci z ADHD i AZS, co może świadczyć o istotnej roli uczulenia atopowego w obu sytuacjach klinicznych. Uczulenie IgE-zależne w odniesieniu do wybranych alergenów powietrzno pochodnych dotyczyło istotnie większej

populacji dzieci z ADHD oraz AZS w porównaniu z dziećmi zdrowymi, co dodatkowo potwierdzać może znaczenie procesu uczulenia atopowego w rozwoju objawów ADHD oraz AZS.

Zarówno w przypadku dzieci z ADHD jak i w grupie z rozpoznaniem ADHD oraz AZS najczęściej obserwowano uczulenie w zakresie alergenów pyłku traw i zbóż oraz roztocza kurzu domowego. Profil uczulających alergenów powietrzno pochodnych różnił się pomiędzy porównywanymi populacjami dzieci, a mianowicie istotnie częściej niż w grupie osób zdrowych stwierdzono nadwrażliwość na alergeny pyłku traw i zbóż oraz roztocza kurzu domowego w grupie chorych ze współistniejącym ADHD oraz AZS, natomiast uczulenie na alergeny roztoczowe potwierdzono częściej u dzieci z ADHD oraz AZS niż u chorych na AZS. W zakresie analizowanych cytokin, których znaczenie uznane jest za istotne w patogenezie AZS, jedynie znamienne podwyższony surowiczy poziom IL13 u dzieci z ADHD przemawiać może za współzależnościami immunologicznymi pomiędzy AZS oraz ADHD.

W niniejszej pracy podjęto próbę rozszerzenia wiedzy na temat udziału chorób alergicznych w patogenezie ADHD. Patomechanizm rozwoju ADHD jak również rola jaką odgrywają w tym procesie choroby alergiczne jest zagadnieniem złożonym i z całą pewnością wymaga dalszych badań uzupełniających.

9. Summary

Allergic diseases are a common clinical problem in children and are usually characterised with a chronic course. Developing symptoms can lead to sleep disorders, attention deficit during the day, irritability, and hyperactivity disorder, which, according to the common knowledge, are components of the ADHD.

The study was undertaken in order to evaluate meaning of allergy in terms of atopic and contact allergens in children diagnosed with the ADHD. The studied group included 40 children diagnosed with the ADHD aged 5-18, including 18 patients with the co-existing AD and two appropriately matched control groups. The first one included 35 children with the AD aged 6-14, while the second one – 47 healthy children without allergic symptoms. All patients were interviewed in terms of detailed family and individual history concerning any allergic diseases. Patch tests with a standard allergens set and skin prick tests with airborne allergens and the most common food allergen were conducted, the level of total IgE and serous concentration of IL 2, 4, 13, and 31 was marked.

In the examined group of patients with the ADHD, as many as 45% of them (18 people) were sick with the co-existence of the AD, which confirms the fact of relatively frequent development of symptoms of the ADHD in children suffering from the AD.

Based on the obtained results, the IgE-dependent allergy was confirmed in a significant group of patients with the ADHD, as well as in children with the ADHD and the AD, which may indicate the important role of atopic allergy in both clinical situations. IgE-dependent allergy in relation to the selected airborne allergens concerned significantly larger population of children with the ADHD and the AD compared with the healthy children,

which may be further confirmed by the importance of the process of atopic allergy in the development of the ADHD and the AD's symptoms.

Both in the case of children with the ADHD and in the group diagnosed with the ADHD and the AD, allergy in terms of most often seen in the area of grass and cereal pollens as well as house dust mite allergens were most often observed. A sensitising airborne allergens profile differed in the compared populations of children. Namely, hypersensitivity to grass and cereal pollens as well as house dust mite allergens was significantly more often diagnosed in the group of patients with the co-existing ADHD and the AD, while allergy to mite allergens was confirmed more often in the children with the ADHD and the AD than in the patients suffering from the AD. In terms of the analysed cytokines, whose importance is considered important in the pathogenesis of the AD, only the significantly increased serum level of IL13 in children with the ADHD can indicate immune interdependencies between the AD and the ADHD.

In this paper, an attempt to increase the knowledge about the allergic diseases' participation in the pathogenesis of the ADHD was undertaken. The pathomechanism of the ADHD development as well as the role, which allergic diseases play in this process, are a complex issue and, certainly, need further complementary studies.

10. Spis rycin i tabel

- Ryc. 1 – Charakterystyka liczebności poszczególnych grup
- Ryc. 2 – Odsetkowy udział poszczególnych grup badanych pacjentów
- Ryc. 3 – Struktura wieku pacjentów z rozpoznaniem ADHD
- Ryc. 4 – Struktura wieku pacjentów z rozpoznaniem ADHD oraz AZS
- Ryc. 5 – Struktura wieku pacjentów w grupie chorych na AZS
- Ryc. 6 – Struktura wieku pacjentów w grupie zdrowych dzieci
- Ryc. 7 – Częstość występowania chorób atopowych w populacji dzieci z rozpoznaniem ADHD
- Ryc. 8 – Rozkład częstości występowania dodatniego wywiadu w zakresie chorób z kręgu atopii u pacjentów z rozpoznaniem ADHD oraz AZS
- Ryc. 9 – Wyniki oceny stanu klinicznego w oparciu o wskaźnik W - AZS w grupie chorych z rozpoznaniem ADHD oraz AZS
- Ryc. 10 – Lokalizacja zmian skórnych w grupie chorych z rozpoznaniem ADHD oraz AZS
- Ryc. 11 – Rozkład częstości występowania chorób atopowych w pierwszej grupie kontrolnej
- Ryc. 12 – Wyniki oceny stanu klinicznego w grupie chorych na AZS w oparciu o wskaźnik W – AZS
- Ryc. 13 – Lokalizacja zmian skórnych w grupie dzieci chorych na AZS
- Ryc. 14 – Częstość występowania dodatnich oraz ujemnych wyników STP w grupie dzieci z rozpoznaniem ADHD
- Ryc. 15 – Częstość występowania uczulenia na poszczególne grupy alergenów powietrzno pochodnych stwierdzona na podstawie wyników STP w populacji dzieci z rozpoznaniem ADHD

- Ryc. 16 – Częstość występowania uczulenia w odniesieniu do alergenów szczegółowych stwierdzona na podstawie wyników STP w populacji dzieci z rozpoznaniem ADHD
- Ryc. 17 – Częstość występowania dodatnich oraz ujemnych wyników NTP w grupie dzieci z rozpoznaniem ADHD
- Ryc. 18 – Częstość występowania dodatnich oraz ujemnych wyników STP w grupie chorych na ADHD oraz AZS
- Ryc. 19 – Częstość występowania uczulenia na poszczególne grupy alergenów powietrzno pochodnych stwierdzona na podstawie wyników STP w populacji dzieci z rozpoznaniem ADHD oraz AZS
- Ryc. 20 – Częstość występowania uczulenia w odniesieniu do alergenów szczegółowych stwierdzona na podstawie wyników STP w populacji dzieci z rozpoznaniem ADHD oraz AZS
- Ryc. 21 – Częstość występowania dodatnich oraz ujemnych wyników NTP w grupie chorych na ADHD oraz AZS
- Ryc. 22 – Częstość występowania dodatnich oraz ujemnych wyników STP w pierwszej grupie kontrolnej
- Ryc. 23 – Częstość występowania uczulenia na poszczególne grupy alergenów powietrzno pochodnych stwierdzona na podstawie wyników STP w pierwszej grupie kontrolnej
- Ryc. 24 – Częstość występowania uczulenia w odniesieniu do alergenów szczegółowych stwierdzona na podstawie wyników STP w pierwszej grupie kontrolnej
- Ryc. 25 – Częstość występowania dodatnich oraz ujemnych wyników NTP w pierwszej grupie kontrolnej
- Ryc. 26 – Częstość występowania uczulenia na poszczególne alergeny kontaktowe stwierdzona na podstawie wyników NTP w pierwszej grupie kontrolnej

- Ryc. 27 – Częstość występowania dodatnich oraz ujemnych wyników STP w drugiej grupie kontrolnej
- Ryc. 28 – Częstość występowania uczulenia na poszczególne grupy alergenów powietrznopochodnych stwierdzona na podstawie wyników STP w drugiej grupie kontrolnej
- Ryc. 29 – Częstość występowania uczulenia w odniesieniu do alergenów szczegółowych stwierdzona na podstawie wyników STP w drugiej grupie kontrolnej
- Ryc. 30 – Częstość występowania dodatnich oraz ujemnych wyników NTP w drugiej grupie kontrolnej
- Tab. 1 – Kryteria diagnostyczne zespołu hiperkinetycznego wg. międzynarodowej klasyfikacji chorób
- Tab. 2 – Kryteria diagnostyczne ADHD wg DSM V
- Tab. 3 – Zestaw alergenów kontaktowych. Europejska Seria Podstawowa
- Tab. 4 – Naskórkowe testy płatkowe. Dziecięcy zestaw alergenów kontaktowych
- Tab. 5 – Wartość W-AZS w grupie chorych z rozpoznaniem ADHD oraz AZS
- Tab. 6 – Wartość W-AZS w pierwszej grupie kontrolnej
- Tab. 7 – Podsumowanie wyników oznaczeń surowiczego stężenia cIgE u dzieci z rozpoznaniem ADHD
- Tab. 8 – Podsumowanie wyników oznaczeń surowiczego stężenia IL 2 u dzieci z rozpoznaniem ADHD
- Tab. 9 – Podsumowanie wyników oznaczeń surowiczego stężenia IL 4 u dzieci z rozpoznaniem ADHD
- Tab. 10 – Podsumowanie wyników oznaczeń surowiczego stężenia IL 13 u dzieci z rozpoznaniem ADHD

- Tab. 11 – Podsumowanie wyników oznaczeń surowiczego stężenia IL 31 u dzieci z rozpoznaniem ADHD
- Tab. 12 – Podsumowanie wyników oznaczeń całkowitego stężenia IgE w surowicy pacjentów z rozpoznaniem ADHD oraz AZS
- Tab. 13 – Podsumowanie wyników oznaczeń surowiczego stężenia IL 2 u pacjentów z rozpoznaniem ADHD oraz AZS
- Tab. 14 – Podsumowanie wyników oznaczeń surowiczego stężenia IL 4 u pacjentów z rozpoznaniem ADHD oraz AZS
- Tab. 15 – Podsumowanie wyników oznaczeń surowiczego stężenia IL 13 u pacjentów z rozpoznaniem ADHD oraz AZS
- Tab. 16 – Podsumowanie wyników oznaczeń surowiczego stężenia IL 31 u pacjentów z rozpoznaniem ADHD oraz AZS
- Tab. 17 – Podsumowanie wyników oznaczeń całkowitego stężenia IgE w surowicy chorych w pierwszej grupie kontrolnej
- Tab. 18 – Podsumowanie wyników oznaczeń surowiczego stężenia całkowitego IgE u dzieci zdrowych
- Tab. 19 – Podsumowanie wyników oznaczeń surowiczego stężenia IL 2 u dzieci zdrowych
- Tab. 20 – Podsumowanie wyników oznaczeń surowiczego stężenia IL 4 u dzieci zdrowych
- Tab. 21 – Podsumowanie wyników oznaczeń surowiczego stężenia IL 13 u dzieci zdrowych
- Tab. 22 – Podsumowanie wyników oznaczeń surowiczego stężenia IL 31 u dzieci zdrowych
- Tab. 23 – Porównanie stopnia nasilenia procesu chorobowego mierzonego w skali W-AZS pomiędzy populacjami dzieci z rozpoznaniem ADHD oraz AZS z dziećmi chorymi na AZS

- Tab. 24 – Porównanie częstości występowania dodatnich i ujemnych wyników STP pomiędzy populacją dzieci z rozpoznaniem ADHD oraz AZS a dziećmi chorymi na AZS
- Tab. 25 – Porównanie częstości występowania dodatnich wyników STP pomiędzy populacją dzieci z rozpoznaniem ADHD oraz AZS a dziećmi chorymi na AZS
- Tab. 26 – Porównanie częstości występowania dodatnich i ujemnych wyników STP pomiędzy populacją dzieci z rozpoznaniem ADHD oraz AZS a grupą dzieci zdrowych
- Tab. 27 – Porównanie częstości występowania dodatnich wyników STP pomiędzy populacją dzieci z rozpoznaniem ADHD oraz AZS a grupą dzieci zdrowych
- Tab. 28 – Porównanie częstości występowania dodatnich i ujemnych wyników NTP pomiędzy populacją dzieci z rozpoznaniem ADHD oraz AZS a grupą dzieci chorych na AZS
- Tab. 29 – Porównanie częstości występowania dodatnich wyników NTP pomiędzy populacją dzieci z rozpoznaniem ADHD oraz AZS a dziećmi chorymi na AZS
- Tab. 30 – Porównanie częstości występowania dodatnich i ujemnych wyników NTP pomiędzy populacją dzieci z rozpoznaniem ADHD oraz AZS a grupą dzieci zdrowych
- Tab. 31 – Porównanie częstości występowania dodatnich wyników NTP pomiędzy populacją dzieci z rozpoznaniem ADHD oraz AZS a grupą dzieci zdrowych
- Tab. 32 – Porównanie wyników oznaczeń surowiczego stężenia cIgE pomiędzy dziećmi z rozpoznaniem ADHD oraz AZS a grupą dzieci chorych na AZS

Tab. 33 – Porównanie wyników oznaczeń surowiczego stężenia cIgE u dzieci z rozpoznaniem ADHD oraz AZS z wynikami uzyskanymi u dzieci zdrowych

Tab. 34 – Porównanie wyników oznaczeń surowiczego stężenia IL 2 pomiędzy grupą dzieci z rozpoznaniem ADHD oraz AZS a grupą dzieci zdrowych

Tab. 35 – Porównanie wyników oznaczeń surowiczego stężenia IL 4 pomiędzy grupą dzieci z rozpoznaniem ADHD oraz AZS a grupą dzieci zdrowych

Tab. 36 – Porównanie wyników oznaczeń surowiczego stężenia IL 13 pomiędzy grupą dzieci z rozpoznaniem ADHD oraz AZS a grupą dzieci zdrowych

Tab. 37 – Porównanie wyników oznaczeń surowiczego stężenia IL 31 pomiędzy grupą dzieci z rozpoznaniem ADHD oraz AZS a grupą dzieci zdrowych

11.Załączniki.

Załącznik nr.1 - Zgoda Komisji Bioetycznej na przeprowadzenie badań.



UNIWERSYTET MEDYCZNY IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU

KOMISJA BIOETYCZNA PRZY UNIWERSYTECIE MEDYCZNYM
IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU

Collegium Maius
ul. Fredry 10
61-701Poznań

tel. (+48 61) 854 62 51, 854 60 60
fax. (+48 61) 854 61 07
www.bioetyka.ump.edu.pl

Uchwała nr 576/11

Na podstawie przepisów Ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarzy i lekarzy dentysty (Dz. U. 1997, Nr 28, poz. 132); Rozporządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999r. w sprawie szczególnych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych (Dz. U. Nr 47, poz. 480); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 11 marca 2005 r. w sprawie szczególnych wymagań Dobrej Praktyki Klinicznej (Dz. U. 2005, Nr 57, poz. 500); Ustawy z dnia 6 września 2001r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001r. Nr 53, poz. 523) ze zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. 2004 nr 101, poz. 1034 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 18 maja 2005r. zmieniające rozporządzenie w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. Nr 101, poz. 945); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie sposobu prowadzenia badań klinicznych z udziałem małoletnich (Dz. U. 2004 Nr 104, poz. 1108); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie zgłaszania niespodziewanego ciężkiego niepożądanego działania produktu leczniczego (Dz. U. Nr 104, poz. 1107); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 4 listopada 2006r. w sprawie wzorów dokumentów przedkładanych w związku z badaniem klinicznym produktu leczniczego oraz w sprawie wysokości i sposobu wiszczania opłat za rozpoczęcie badania klinicznego (Dz. U. Nr 201, poz. 1747), kierując się Zasadami Powszechnego Prowadzenia Badań Klinicznych – GCP – opracowanymi w oparciu o Deklarację Helsińską.

Komisja, na posiedzeniu w dniu: 16 czerwca 2011 r.

rozpatrzyła wniosek, który przedstawiła Pani:

prof. dr hab. Magdalena Czarnecka-Operacz

w sprawie prowadzenia badań w

Katedrze i Klinice Dermatologii UM w Poznaniu

Główny badacz: lek. med. Anna Sadowska

Temat badań:

"Alergia powietrzno pochodna, pokarmowa oraz kontaktowa u dzieci z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi".

Uchwała Komisji Bioetycznej nr 938/09z dnia 05.11.2009r.

Komisja wyraziła zgodę na rozszerzenie składu zespołu badawczego w ww. badaniu o Panią lek. med. Aleksandrę Budzińską.

Przewodniczący Komisji

Prof. zw. dr hab. med. Zygmunt Przybylski