

**ANNALES
ACADEMIAE MEDICAE
GEDANENSIS
TOM XXXVIII
2008
SUPPLEMENT 10**

AKADEMIA MEDYCZNA W GDAŃSKU

Ewa Pilarska

**ZNACZENIE WYBRANYCH CZYNNIKÓW
RYZYKA W UDARACH NIEDOKRWIENNYCH
MÓZGU I MIGRENIE U DZIECI**

*Significance of selected risk factors in ischemic stroke
and migraine in children*

Rozprawa habilitacyjna

Klinika Neurologii Rozwojowej Katedry Neurologii
Akademii Medycznej w Gdańsku
Kierownik Katedry: dr hab. med. Walenty M. Nyka, prof. nadzw.

Gdańsk 2008

Wydano za zgodą
Senackiej Komisji Wydawnictw Akademii Medycznej w Gdańsku

REDAKTOR NACZELNY
EDITOR-IN-CHIEF
prof. dr Marek Grzybiak

KOMITET REDAKCYJNY
EDITORIAL BOARD
Z-ca redaktora naczelnego – prof. dr Marek Latoszek
sekretarz redakcji – dr Włodzimierz Kuta,
prof. dr Andrzej Hellmann, prof. dr Józef Jordan, prof. AMG,
mgr Józefa de Laval, prof. dr Jerzy Łukasiak,
prof. dr Zbigniew Machaliński, prof. dr Stefan Raszeja

ADRES REDAKCJI
ADDRESS OF EDITORIAL OFFICE
Annales Academiae Medicae Gedanensis
ul. Marii Skłodowskiej-Curie 3a,
80-210 Gdańsk, Poland
e-mail: annales@amg.gda.pl

Artykuły opublikowane w Annales AMG
są zamieszczane w bazie EMBASE
Articles published In Annales AMG are covered
by the Excerpta Medica database (EMBASE)

PL ISSN 0303–4135

Akademia Medyczna w Gdańsku

Pani Profesor Ewie Dilling-Ostrowskiej
wieloletniemu Kierownikowi Kliniki
Neurologii Rozwojowej AMG
serdecznie dziękuję za wsparcie, zaufanie
i wiarę we mnie

Mojemu Ojcu poświęcam

SPIS TREŚCI

1. WSTĘP.....	15
1.1. Udar mózgu	15
1.2. Migrena	22
1.3. Wybrane czynniki ryzyka udaru mózgu i migreny	27
1.3.1. Przeciwciała antyfosfolipidowe.....	27
1.3.2. Trombomodulina	35
1.3.3. β 2-glikoproteina I	36
1.3.4. Białko C	37
1.3.5. Białko S	38
1.3.6. Antytrombina III.....	39
2. PRZECIWCIAŁA ANTYFOSFOLIPIDOWE I TROMBOMODULINA W ŚWIELE AKTUALNEGO PIŚMIENNICTWA	41
3. CELE PRACY.....	44
4. MATERIAŁ	46
4.1. Grupa z udarem	47
4.2. Grupa z migreną.....	52
4.3. Grupa kontrolna.....	54
5. METODY BADAŃ.....	55
5.1. Grupa z udarem	55
5.2. Grupa z migreną.....	57
5.3. Grupa kontrolna.....	57
5.4. Metody analizy statystycznej	58
6. WYNIKI BADAŃ.....	59
6.1. Analiza średnich wartości aCL, Thm i β 2-GPI w badanych grupach.....	59
6.2. Analiza częstości występowania pozytywnych i negatywnych aCL, Thm i β 2-GPI w badanych grupach.....	68
6.3. Analiza występowania pozytywnych i negatywnych aCL i Thm w zależności od rodzaju migreny	75

6.4. Analiza występowania pozytywnych i negatywnych aCL i Thm w zależności od płci i wieku.....	77
6.5. Analiza występowania pozytywnych i negatywnych aCL i Thm w zależności od zmian w badaniach neuroobrazowych.....	80
6.6. Wyniki średnich wartości aCL, Thm i β 2-GPI w chwili zachorowania i w badaniu kontrolnym.....	83
7. OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA.....	88
8. WNIOSKI	104
9. STRESZCZENIE	105
10. SUMMARY	108
11. PIŚMIENNICTWO	111
12. ZAŁĄCZNIKI DO PRACY	135

Wykaz stosowanych skrótów i symboli:

ACL	–	przeciwciała antykardiolipinowe (<i>anticardiolipin antibodies</i>)
AEG	–	angiografia naczyń mózgowych (<i>conventional cerebral angiography</i>)
APL	–	przeciwciała antyfosfolipidowe (<i>antiphospholipid antibodies</i>)
APS	–	zespół antyfosfolipidowy (<i>antiphospholipid syndrome</i>)
AT III	–	Antytrombina III (<i>Antithrombin III</i>)
β 2-GPI	–	β 2-glikoproteina I (<i>β2-glycoprotein I</i>)
EEG	–	badanie elektroencefalograficzne (<i>elektroencephalography</i>)
ELISA	–	metoda immunoenzymatyczna (<i>immunoenzyme method</i>)
LA	–	antykoagulant tocznia (<i>lupus anticoagulant</i>)
MRI	–	obrazowanie rezonansem magnetycznym (<i>magnetic resonance imaging</i>)
MRA	–	obrazowanie rezonansem magnetycznym z programem naczyniowym (<i>angio-magnetic resonance</i>)
PAPS	–	pierwotny zespół antyfosfolipidowy (<i>primary antiphospholipid syndrome</i>)
PC	–	Białko C (<i>Protein C</i>)
PS	–	Białko S (<i>Protein S</i>)
Thm	–	Trombomodulina (<i>Thrombomodulin</i>)
TK	–	tomografia komputerowa (<i>computer tomography</i>)
TCD	–	przezczaszkowa ultrasonografia dopplerowska (<i>transcranial Doppler</i>)

Praca została sfinansowana z grantu KBN nr 4 PO5E 150 18

w ramach którego powstały następujące prace:

1. Pilarska E., Lemka M., Bąkowska A.: Prothrombotic risk factors in ischemic stroke and migraine in children. *Acta Neurol. Scand.* 2006, 114, 13-16.
2. Pilarska E., Lemka M., Bąkowska A.: Przeciwciała antyfosfolipidowe oraz trombomodulina u dzieci z udarem niedokrwiennym mózgu. *Ann. Acad. Med. Gedan.* 2006, 36, 139-145.
3. Pilarska E., Lemka M., Bąkowska A.: Przeciwciała antyfosfolipidowe w migrenie u dzieci. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2006, 40, 291-295.

1. WSTĘP

1.1. Udar mózgu

Jednym z głównych problemów zdrowotnych w skali światowej pozostaje udar mózgu, ze względu na częste występowanie, dużą śmiertelność i znaczną niesprawność będącą jego następstwem. Zaburzenia ruchowe są często przyczyną utraty zdolności do aktywnego życia i w wielu przypadkach trwałego kalectwa.

Udar mózgu jest trzecią pod względem częstości, po chorobach sercowo-naczyniowych i nowotworowych, przyczyną zgonów na całym świecie [217]. Szacuje się, że powoduje on rocznie 5,1 mln zgonów [97]. Według informacji, podawanych przez Światową Organizację Zdrowia, wskaźniki zachorowalności i śmiertelności z powodu udarów mózgu w Polsce są bardzo wysokie. W Polsce rejestruje się, według raportu grupy ekspertów Narodowego Programu Profilaktyki i Leczenia Udaru Mózgu (NPPLUM 1999), około 60.000 nowych zachorowań na udar rocznie, co oznacza zapadalność na tę chorobę w granicach 1,3–1,8 na 1000 ludności [201]. Problem ten staje się szczególnie ważny, gdy dotyczy osób młodych, a zwłaszcza dzieci. Zrozumiałe zatem i konieczne jest zwiększenie zainteresowania chorobami naczyniowymi mózgu, ich czynnikami ryzyka, profilaktyką i leczeniem. Wielu badaczy zajmujących się tym zagadnieniem uważa, że lepsze poznanie czynników ryzyka udaru pozwoli na ograniczenie niektórych zagrożeń i będzie sprzyjać ich profilaktyce.

Według definicji WHO (1976) udarem mózgu nazywamy zespół kliniczny charakteryzujący się nagłym wystąpieniem ogniskowego, a czasem również uogólnionego, zaburzenia czynności mózgu, którego objawy utrzymują się – jeśli nie spowodują wcześniej zgonu – dłużej niż 24 godziny i nie mają innej przyczyny niż naczyniowa [201].

Ogólnie udary dzielimy na: udary niedokrwienne (które stanowią 80% wszystkich udarów) oraz udary krwotoczne (20%), wśród których wyróżniamy: krwotok śródmózgowy i krwotok podpajęczynówkowy.

Istnieje wiele podziałów udarów niedokrwiennych. Najważniejsze z nich to: w zależności od dynamiki procesu (podział dynamiczny), od mechanizmów patogenetycznych (podział etiopatogenetyczny), od rodzaju zajętego naczynia (I podział lokalizacyjny), zależnie od umiejscowienia w strukturach mózgowych (II podział lokalizacyjny) oraz od rozległości zawału (podział anatomiczny). Na uwagę zasługuje podział dynamiczny, uwzględniający czas trwania objawów ubytkowych. Wyróżniamy w nim: udar odwracalny – w którym objawy ustępują całkowicie najwcześniej po 24 godzinach, przeważnie po kilku tygodniach, udar postępujący – jeśli objawy rozwijają się (postępują) powoli w ciągu godzin lub dni oraz udar dokonany – objawy występują nagle i nie cofają się całkowicie.

Natomiast stany przejściowego niedokrwienia ograniczonych okolic mózgu z krótkotrwałymi, to jest trwającymi nie dłużej niż 24 godziny, całkowicie odwracalnymi objawami ogniskowymi, określane są jako przemijające napady niedokrwienne mózgu (TIA – *transient ischemic attacks*, łac. *ischaemia cerebri transitoria*).

Najważniejszymi czynnikami ryzyka udarów mózgu u osób dorosłych są: nadciśnienie tętnicze, choroby serca, cukrzyca, miażdżyca. Nie bez znaczenia jest też styl życia: palenie papierosów, nadużywanie alkoholu, nieprawidłowa dieta [201].

Nie zawsze u chorego z udarem niedokrwiennym występują powszechnie uznane czynniki ryzyka choroby. Poszukuje się ciągle nowych czynników sprzyjających powstawaniu mózgowych zmian niedokrwiennych.

U dzieci udary niedokrwienne mózgu występują znacznie rzadziej niż u ludzi dorosłych, mimo to stanowią istotny problem diagnostyczny i terapeutyczny, głównie ze względu na poważne następstwa, jakimi są zaburzenia ruchowe (u 90% chorych), napady padaczkowe (od 17 do 50%) i obniżenie funkcji intelek-

tualnych (u 26–50% pacjentów) [55, 89, 121, 129, 130, 132, 193, 194, 231]. Rzadsze występowanie udarów u dzieci związane jest z innymi przyczynami, a także czynnikami ryzyka prowadzącymi do zachorowania. Są to choroby serca, infekcje, zaburzenia hematologiczne, metaboliczne, przyczyny genetyczne [14, 18, 27, 58, 88, 112, 132, 135, 139, 209, 227]. Jednak u dzieci trudno oddzielić przyczyny udaru od czynników ryzyka. Często znajduje się kilka czynników ryzyka u jednego pacjenta [18, 148, 165, 237].

Doniesienie Forda i Schaffera [cyt. za 238] z 1927 roku o przypadku 11 miesięcznego dziecka z ostrym niedowładem dziecięcym, u którego badaniem sekcyjnym stwierdzono niedrożność tętnicy szyjnej wewnętrznej, a badaniem histopatologicznym zmiany zapalne w ścianie tętnicy, zwróciło uwagę na możliwość występowania zmian naczyniowych w tętnicach mózgowych również u dzieci.

Częstość występowania ostrych chorób naczyniowych mózgu u dzieci, według najnowszych danych wynosi 2,1–13 przypadków na 100000 populacji w ciągu roku [60, 81, 95, 156, 222]. Około 50–60% stanowią udary niedokrwienne, z których połowę – udary idiopatyczne [209, 239]. Nadal bowiem, pomimo wykonywania wielu badań (nieinwazyjne metody obrazowania mózgu, dokładne badania układu krążenia, badania genetyczne i metaboliczne), etiologia udaru u dzieci pozostaje nieustalona w około 20–50% przypadków zachorowań [4, 37, 132, 60, 207].

Nawroty udarów u dzieci obserwowane są w 6–30% [46, 80, 84, 152, 207, 211, 236]. Najczęściej mają miejsce u dzieci z nieprawidłowościami w przebiegu naczyń mózgowych oraz z wrodzoną trombofilią [132, 155].

Udary niedokrwienne mózgu spotyka się w różnych przedziałach wiekowych, zarówno u noworodków, jak i u dzieci kilku-, kilkunastoletnich. Najczęściej występują między 1 miesiącem a 6 rokiem życia, przy czym szczyt zachorowania przypada na 1–3 rok życia [162, 210].

Poniżej przedstawiono najczęściej wymieniane w literaturze przyczyny udarów niedokrwiennych u dzieci.

Przyczyny udarów niedokrwiennych – [wg 4, 27, 86, 129, 132, 155, 163, 211, 259] – modyfikacja własna

Choroby serca

Wrodzone

- ubytek przegrody międzyprzedsionkowej/międzykomorowej
- przetrwwały przewod tętniczy, zwężenie aorty
- stenoza zastawki mitralnej
- rhabdomyoma
- zaburzenia przewodnictwa

Nabyte

- choroba reumatyczna
- zapalenie bakteryjne wsierdzia
- kardiomiopatia
- zapalenie mięśnia sercowego
- śluzak przedsionków
- zaburzenia rytmu
- zaburzenia przewodnictwa

Zapalenia naczyń

- zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych
- infekcje: wirusowe, bakteryjne, grzybicze, pasożytnicze
- toczeń rumieniowaty układowy
- guzkowe zapalenie tętnic
- zespół Takayashu
- zapalenie reumatyczne stawów

zapalenie skórno mięśniowe
zespół hemolityczno-mocznicowy

Układowe choroby naczyniowe

nadciśnienie
niedociśnienie
zespół żyły szyjnej górnej
hypernatremia
cukrzyca

Zaburzenia hematologiczne/koagulopatie

hemoglobinopatie (niedokrwistość sierpowata)
plamica małopłytkowa
małopłytkowość
czerwienica
białaczka
wrodzone niedobory czynników krzepnięcia
niedobór antytrombiny III
niedobór białka C, S
niedobór witaminy K
zespół antyfosfolipidowy

Waskulopatie

zespół Ehlersa-Danlosa
choroba moyamoya

Nieprawidłowości strukturalne naczyń

dysplazja włóknistomięśniowa
agenезja lub niedorozwój tt szyjnych lub kręgowych

zespół Sturge-Webera
malformacje tętniczo-żylnie, tętniaki

Choroby metaboliczne

kwasicie organiczne (homocystynuria, kwasica glutarowa)
choroby lizosomalne (choroba Fabry'ego, cystynoza)
choroby mitochondrialne (zespół Leigh, MELAS)
zaburzenia cyklu mocznikowego

Urazy

zatory tłuszczowe i powietrzne
zamknięcie t kręgowej przy nagłym skręcie szyi
przetoka jamista szyjna

Inne

migrena

Częstą przyczyną udarów niedokrwiennych u dzieci są wrodzone wady serca, szczególnie wady siniczne (20–30%) [26, 85]. Drożny otwór owalny odgrywa istotną rolę w występowaniu udarów u dzieci i młodych dorosłych. Badanie echokardiograficzne młodych pacjentów z udarem wykazało trzykrotnie częstszą obecność drożnego otworu owalnego lub prawo-lewego przecieku w porównaniu z grupą kontrolną.

Do zatorowości mózgowej doprowadzić mogą: bakteryjne zapalenie wsierdzia, choroba reumatyczna, tętniak przegrody międzyprzedsionkowej, wypadanie płotka zastawki dwudzielnej. Wada ta powinno być zawsze brana pod uwagę u osób młodych, u których nie udaje się ustalić etiologii udaru. Migotanie przedsionków, choroba niedokrwienna serca, istotne przyczyny zatorowości u osób dorosłych, u dzieci spotykamy rzadko [26].

Waskulopatie naczyniowe, do których zaliczane są: dysplazja włóknistomięśniowa i choroba moyamoya stanowią częstą przyczynę udarów niedokrwiennych u dzieci [46, 87, 90, 133, 188, 251]. Poza Japonią choroba moyamoya powoduje 10% udarów wieku dziecięcego [258]. Dysplazję naczyń szyjnych i mózgowych obserwuje się niekiedy również w zespole Ehlersa-Danlosa oraz w zespole Marfana. Badanie rozstrzygające stanowi angiografia naczyń mózgowych wykrywająca w obu tych zespołach charakterystyczne zmiany [46, 79, 85, 202].

Przyczynę udaru niedokrwiennego stanowią również anomalie rozwojowe tętnic. W tych sytuacjach rozwarstwienie ściany tętnic szyjnych i kręgowych może być skutkiem urazu, nawet banalnego lub gwałtownych ruchów głową, albo wystąpić samoistnie [123]. Chabrier i wsp., a także Kristensen i wsp. stwierdzili, że rozwarstwienia tętnic zewnątrz- i wewnątrzczaszkowych są odpowiedzialne za około 20% udarów niedokrwiennych u osób młodych [45, 143].

Jedną z najczęstszych przyczyn doprowadzających do zakrzepu tętnic zapopatrujących mózg jest zapalenie naczyń mózgowych. Pośród czynników infekcyjnych należy wymienić wirusy głównie ospy wietrznej opryszczki, różyczki, wirus Coxsackie typu A9 oraz zakażenie wirusem HIV, a także stany septyczne: bakteryjne, grzybicze, gruźlicze [50, 59, 78, 100, 101, 131, 147, 210, 213, 225]. Jak wynika z piśmiennictwa około 1/3 wszystkich udarów wieku dziecięcego występuje w związku z infekcją. Zapalenie naczyń mózgowych może być wynikiem zaburzeń autoimmunologicznych. Ma to miejsce w toczeniu rumieniowatym, guzkowym zapaleniu tętnic, chorobie Takayashu, plamicy Schönleina-Henocha oraz ziarniniaku Wegenera [101].

Od 4 do 14% udarów mózgowych u młodych ludzi związanych jest z zaburzeniami hematologicznymi [141, 161, 172, 219]. Zaburzenia elementów morfotycznych krwi, które mogą powodować powikłania mózgowo obejmują: czerwieńcę prawdziwą, nadpłytkowość, małopłytkowość, białaczkę. Autorzy podają, że w około 40% przypadków stwierdza się zaburzenia czynników krzepnięcia [35, 62, 96, 106, 133]. Należą do nich między innymi niedobory białka C, S, an-

tytrombiny III, czynnik V Leiden oraz mutacja genu G 20210A [16, 49, 62, 96, 103, 107, 117, 120, 124, 139, 230, 263]. Koagulopatie w 50% są przyczyną udarów żylnych, w mniejszym stopniu – tętnicznych udarów mózgu (AIS – *arterial ischemic stroke*) [15, 19, 38, 57].

Coraz częściej prowadzone są badania dotyczące związku udaru niedokrwienego u dzieci z takimi czynnikami jak: lipoproteiny(a) oraz reduktaza metylenotetrahydrofolianowa (gen C6775T MTMFR) [16, 18, 28, 42, 50, 118, 140, 158, 165, 167, 184, 198, 208, 232].

Wysokie zagrożenie udarami niedokrwienymi występuje u osób z obecnością hemoglobiny S (*Sickle Cell Anemia*), u których nawroty udaru sięgają do 20% [1, 20, 79, 114, 197]. Rzadko spotykane choroby metaboliczne, w których czynnik genetyczny odgrywa istotną rolę, należy również uwzględnić w etiologii udaru niedokrwienego u młodych dorosłych i dzieci. Należą do nich m.in. choroba Fabry'ego oraz choroby mitochondrialne: zespół MELAS (*Mitochondria Encephalopathy with Lactic Acidosis and Stroke-like Episodes*), zespół CADASIL (*Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy*), a także hiperhomocysteinemia [23, 56, 76, 111, 119, 142, 159].

1.2. Migrena

Migrena jest chorobą znaną od starożytności. Po raz pierwszy została opisana przez Hipokratesa ponad 2500 lat temu. W II w. p.n.e. Galen wprowadził nazwę hemicrania.

Jest ona prawdopodobnie uwarunkowana genetycznie, cechując się napadami bólu głowy (często jednostronnego) połączonego z nudnościami i wymiotami, foto- i fonofobią, z typowym nasileniem pod wpływem zwykłej aktywności;

w części przypadków napady bólu głowy są poprzedzone aurą, najczęściej wzrokową w postaci migocącego mroczka [203].

Rozpowszechnienie migreny jest znaczne; jest ona jedną z częstszych chorób układu nerwowego. Jak wynika z badań epidemiologicznych dotyczy 10–15% populacji dorosłych [199, 235]. Stosunek kobiet do mężczyzn wynosi 3:1.

Badania nad migreną u dzieci zostały zapoczątkowane przez Bo Bille w 1962 roku w Szwecji i kontynuowane przez Friedmana i Harmsa (1967) oraz Hockaday (1988) [25, 77, 113].

Populacyjne badania, prowadzone również w Polsce, wykazały, że w wieku 6–15 lat ból głowy zgłasza 21,4% dzieci, między 6 a 19 rokiem życia – 40%. Migrena występuje u dzieci rzadziej. Częstość jej występowania w populacji dzieci i młodzieży wynosi od 2,7 do 10,6%. W badaniach populacji dzieci szkolnych w Gdańsku odsetek dzieci z migreną wynosił 4,4% [66]. Poniżej 10. roku życia występuje ona od 1,5 do 6,8%, częściej u chłopców. Powyżej tego wieku – od 3 do 17,6%, głównie u dziewczynek, zwłaszcza w okresie pokwitania [65, 99, 170]. Pierwsze napady migreny u dzieci wg Bo Bille występują najczęściej przed 10 rokiem życia i w około 50% powtarzają się do wieku dorosłego [24].

Etiopatogeneza migreny, mimo istniejących kilku teorii, nie została do tej pory wyjaśniona. Nadal najbardziej powszechny jest pogląd tłumaczący napad migreny zaburzeniami naczynioruchowymi w obrębie naczyń głowy. Badania te prowadzone były przez Nowojorską Szkołę Harolda Wolffa (1940–1950). Według tej teorii w pierwszej fazie napadu dochodzi do skurczu naczyń tętniczych wewnątrzczaszkowych, co powoduje niedokrwienie pewnych obszarów mózgu i wystąpienie aury. W fazie drugiej następuje nadmierne rozszerzenie naczyń, zwiotczenie ich ścian, co klinicznie objawia się tętniącym bólem głowy. W trzeciej fazie – która nie zawsze następuje – na skutek zaburzeń przepuszczalności naczyń rozwija się wtórny obrzęk okołonaczyniowy.

Teoria neurogenna zakłada, że przyczynę migreny stanowią nieprawidłowości funkcjonowania ośrodków autonomicznych regulujących grę naczyniową (podwzgórze, układ limbiczny, miejsce sinawe). Potwierdzeniem tej teorii są badania doświadczalne prowadzone przez Leao (szerzącej się depresji – *spreading depression Leao*), hipoteza układu trójdzielno-naczyniowego [73, 146, 150, 264].

Zarówno w patologicznej grze naczyniowej, jak i w zapaleniu neurogennym odgrywają rolę receptory serotoninowe (5-HT1 i 5-HT2). W bólach głowy migrenowych obserwuje się wahania stężeń serotoniny. W trakcie napadu migreny dochodzi do nadmiernego uwalniania serotoniny z płytek krwi, co powoduje skurcz naczyń mózgowych i objawy aury. Obniżenie jej stężenia w surowicy wywołuje rozkurcz tętnic, zwiększenie ich przepuszczalności z następowym tętniącym bólem głowy. Zwrócono również uwagę, że w mechanizmie zjawisk naczynioruchowych pewną rolę odgrywają tlenek azotu i endotelina. Podjęte w ostatnich latach badania nad endotelinami w migrenie wykazały wzrost stężenia we krwi endoteliny E1 w czasie napadu migrenowego.

Hipoteza ośrodkowa migreny uwzględnia oddziaływania na naczynia mózgowie zarówno układu współczulnego, jak i przywspółczulnego. Uwalnianie na zakończeniach włókien współczulnych neuromediatorów – noradrenaliny oraz neuropeptydu Y – powoduje zwężenie naczyń mózgowych. Układ przywspółczulny natomiast oddziałuje rozszerzająco na naczynia.

Zmiany naczynioruchowe w migrenie mogą być również związane z zaburzeniami układu autonomicznego. Obserwowane u pacjentów zaburzenia naczynioruchowe jak: nudności, wymioty, bóle brzucha, biegunki, zaburzenia rytmu serca są potwierdzeniem tej teorii.

Żadna jednak z tych teorii nie wyjaśniła ostatecznie problemu patogenezy migreny.

Liczne badania wskazują na predyspozycję genetyczną do wystąpienia migreny [21, 69, 93, 264]. Wciąż ukazują się nowe doniesienia potwierdzające tę

teorię [200]. Dowiedzione podłoże genetyczne ma migrena połowiczoporażna, a właściwie jej postać rodzinna (FHM – *familiar hemiplegic migraine*), która okazuje się zespołem genetycznie heterogennym. W podtypie FHM1 występują mutacje w genie CACNA1A na chromosomie 19, w FHM2 – w genie ATP1A2 na chromosomie 1. W niedawno wyodrębnionej FHM3 znaleziono mutację genu SCN1A na chromosomie 2 [200].

Migrena może być jednym z czynników wystąpienia udaru niedokrwienne-
go [43, 68, 169, 174, 179]. Migrenowy zawał mózgu występuje rzadko, niemniej w literaturze ciągle pojawiają się doniesienia na ten temat [10, 34, 54, 233, 243, 246]. Opisano również przypadki wystąpienia udaru mózgu w przebiegu napadu migreny z aurą u dzieci [75]. Riikonen w grupie 46 dzieci z udarem niedokrwinnym u 6 rozpoznał migrenowy zawał mózgu [220]. Od migrenowego zawału mózgu (do udaru dochodzi podczas napadu migreny), należy odróżnić udar mózgu u osoby z migreną, spowodowany innymi przyczynami (np. chorobą serca). Objawy udaru w tym wypadku występują bez związku czasowego z napadem migreny. Migrenowy zawał mózgu jest powikłaniem rzadkim. Poszukuje się dodatkowych czynników, które wraz z napadem migreny mogą doprowadzić do udaru. Przeprowadzone badania dowodzą, że są nimi przeciwciała antyfosfolipidowe. Silvestrini i wsp. stwierdzili obecność przeciwciał fosfolipidowych u 6 spośród 16 pacjentów z udarem migrenowym [229].

U dzieci napady migreny trwają zwykle krócej niż u dorosłych (poniżej dwóch godzin). Natomiast częstość ich występowania oraz ciężkość są większe. Ból głowy zwykle jest umiejscowiony obustronnie (a nie połowiczny) i może nie mieć charakteru pulsującego [9, 109, 137]. Ból nasila się w czasie napadu, nudności i wymioty występują zwykle pod koniec fazy bólowej. W około 90% przypadków obserwuje się nadwrażliwość na bodźce dźwiękowe i świetlne. Podczas napadu dziecko jest blade, ma zimne ręce i stopy, często występuje ból brzucha oraz drętwienie dłoni. Napad migreny zwykle kończy się snem, po którym u dziecka nie obserwuje się żadnych dolegliwości.

Napady migreny są zwykle wyzwalane różnymi czynnikami, między innymi: sytuacjami stresowymi w domu i w szkole, czynnikami fotogennymi (kino, telewizja, gry komputerowe, udział w dyskoteci), głodem, hałasem, czynnikami atmosferycznymi (wiatry, burze), jazdą samochodem, statkiem, jazdą na karuzeli, zmęczeniem, a także spożywaniem niektórych pokarmów (zawierających głównie prekursorzy serotoniny: żółty ser, czekolada, owoce cytrusowe) [253].

Zgodnie z nową Międzynarodową Klasyfikacją Bólów Głowy, ustaloną w Rzymie na XI Międzynarodowym Kongresie Towarzystwa Bólu Głowy w 2003 roku, migrenę podzielono na kilka grup [105]. Dokonano poważnych zmian również w odniesieniu do rozpoznawania migreny u dzieci, przede wszystkim odnośnie czasu trwania napadu migreny, umiejscowienia i charakteru bólu głowy oraz objawów towarzyszących.

Klasyfikacja migreny – wg klasyfikacji IHS 2004 – uwzględniono jedynie postacie występujące u dzieci i młodzieży [105]

1.1 Migrena bez aurą

1.2 Migrena z aurą

- Rodzinna migrena połowiczoporaźna
- Sporadyczna migrena połowiczoporaźna
- Migrena typu podstawnego

1.3 Dziecięce zespoły okresowe, które często poprzedzają migrenę

- Cykliczne wymioty
- Migrena brzuszna
- Łagodne napadowe zawroty głowy wieku dziecięcego

1.4 Migrena siatkówkowa

1.5 Powikłania migreny

- Migrena przewlekła
- Stan migrenowy
- Migrenowy zawał mózgu

Rozpoznanie migreny opiera się przede wszystkim na dokładnie zebranych wywiadzie [65, 153]. Stanowi on podstawowy element jej rozpoznania. Badanie fizykalne obejmuje: badanie internistyczne, neurologiczne, laryngologiczne, okulistyczne. Każde dziecko powinno mieć przeprowadzone podstawowe badania laboratoryjne (morfologia krwi, badanie ogólne moczu, kału na obecność jaj pasożytów). Wskazane jest badanie psychologiczne i psychiatryczne przy podejrzeniu psychiatrycznych uwarunkowań bólów głowy (nerwice, depresja). Badanie elektroencefalograficzne służy do zróżnicowania niektórych napadów migreny z aurą z napadami padaczkowymi i wykluczenia zmian ogniskowych w mózgu. Badania neuroobrazowe (TK, MRI, MRA) są wskazane głównie w migrenie z przedłużającą się aurą, w migrenie okoporażnej, połowiczoporażnej i migrenie przewlekłej w celu wykluczenia zmian organicznych w mózgu, przede wszystkim malformacji naczyniowych i procesów rozrostowych [65, 94].

1.3. Wybrane czynniki ryzyka udaru mózgu i migreny

1.3.1. Przeciwciała antyfosfolipidowe

Obecnie zwraca się uwagę na nowy czynnik warunkujący wystąpienie udaru u osób młodych, a także u dzieci, jakim są przeciwciała antyfosfolipidowe. Niekorzystne działanie przeciwciał przeciw fosfolipidom jest spotykane w różnych grupach wiekowych. Jednak najczęściej odczyny mózgowo-naczyniowe związane z obecnością tych przeciwciał obserwowane są u młodzieży i młodych dorosłych [40, 41, 151, 180, 215, 241, 247].

Przeciwciała antyfosfolipidowe (aPL) stanowią niejednorodną grupę immunoglobulin klasy IgG, IgM oraz IgA, reagujących z anionami fosfolipidowymi: fosfatyloseryną, fosfatydyloinozytolem, kwasem fosfatydowym i kardiolipiną. Najlepiej poznanymi i najczęściej oznaczanymi przeciwciałami antyfosfolipi-

dowymi są antykoagulant tocznia (LA – *lupus anticoagulant*) oraz przeciwciała antykardiolipinowe (aCL). Już w 1941 roku Pangborn [cyt. za 115] wykazał, że ujemnie naładowany fosfolipid – kardiolipina jest głównym składnikiem antygenowym wyciągu z serca wołu, wykorzystywanego w badaniach serologicznych kiły, a przeciwciała wykrywane w nieswoistych odczynach kiłowych (reaginy) mają charakter przeciwciał antykardiolipinowych. Wprowadzony w 1949 roku swoisty odczyn immobilizacji krętków kiły potwierdził występowanie tych przeciwciał u osobników nie zakażonych. Skutkiem tego są tzw. biologicznie fałszywe odczyny kiłowe, które często obecne są u chorych na toczeń układowy. W 1952 roku Deutsch oraz Conley i Hartman jako pierwsi stwierdzili, że u chorych na toczeń układowy wykrywa się niekiedy przedłużenie czasu krzepnięcia krwi i czasu krzepnięcia osocza po uwapnieniu [cyt. za 190]. Autorzy ci wykazali, że zjawisko to jest związane z występowaniem antykoagulantu, a nie niedoborem czynników krzepnięcia. W 1963 roku Bowie odkrył, że występowanie antykoagulantu przedłużającego *in vitro* paradoksalnie czas krzepnięcia wiąże się z epizodami zatorowo-zakrzepowymi, a nie – jak można było przypuszczać – z krwawieniami [cyt. za 176]. Feistein i Rapaport wprowadzili w 1972 roku nazwę *Lupus Anticoagulant* (LA), którą w języku polskim tłumaczy się jako toczniowy czynnik przeciwkrzepliwy [cyt. za 177]. Stwierdzono, że LA jest przeciwciałem należącym do immunoglobulin klasy IgG i IgM skierowanym przeciwko fosfolipidom. Po raz pierwszy obecność LA stwierdzono u chorych na toczeń trzewny (SLE); w tej jednostce chorobowej pojawia się u 20–60% chorych niezależnie od zaawansowania zmian chorobowych [5]. Rzadziej spotyka się LA w innych jednostkach chorobowych, np. w sklerodermii, reumatoidalnym zapaleniu stawów, *periarteritis nodosa*, zespole Sneddona, *colitis ulcerosa*. Stwierdzono również pojedyncze przypadki obecności LA w innych chorobach jak: sarkoidoza, AIDS, nowotwory, infekcje [223].

Badania dotyczące przeciwciał antyfosfolipidowych datują się od 1957 roku, kiedy to Laurell i Nillson [cyt. za 115] zwrócili uwagę na skojarzenie biolo-

gicznie fałszywych odczynów kiłowych u chorych na toczeń układowy z krążącym antykoagulantem. Ta obserwacja, jak również fakt, że fosfolipidy odgrywają istotną rolę w procesie krzepnięcia stały się podstawą do wysunięcia hipotezy, że aktywność antykoagulanta wiąże się z obecnością przeciwciał wiążących fosfolipidy. Przeciwciała antykardiolipinowe (aCL) oznaczył w 1983 roku Harris i wykazał, że są one spokrewnione z LA [cyt. za 115].

Aktywność przeciwciał antykardiolipinowych stwierdza się w trzech głównych klasach immunoglobulin (IgG, IgM i IgA). Antykoagulant toczniowy może być przeciwciałem klasy IgG lub IgM. Przeciwciała klasy IgG należą zwykle do podklas IgG1, IgG2 lub IgG4, co odróżnia je od innych autoprzeciwciał. Przeciwciała antykardiolipinowe mogą występować jednocześnie w kilku klasach immunoglobulin (zwłaszcza u chorych na toczeń); w niektórych przypadkach wyłącznie w jednej klasie (np. IgM). Brak jest jednoznacznych danych odnośnie roli poszczególnych klas przeciwciał w różnych chorobach. Większość autorów uważa, że zaburzenia krzepnięcia wiążą się głównie z obecnością przeciwciał klasy IgG i (lub) IgA, natomiast obecność przeciwciał klasy IgM należy wiązać z małopłytkowością lub niedokrwistością hemolityczną.

Obecnie wykorzystuje się dwie podstawowe metody badań do wykrywania przeciwciał antyfosfolipidowych. Najczęściej stosowaną jest metoda immunoenzymatyczna (ELISA) [177]. W metodzie tej jako antygen używa się kardiolipiny i dlatego wykrywane przeciwciała określa się mianem przeciwciał antykardiolipinowych. Drugą grupą metod jest badanie *in vitro* zależnych od fosfolipidów czasów krzepnięcia osocza. Wykrywane przeciwciała mają aktywność antykoagulanta toczniowego. Oznaczenie antykoagulanta toczniowego nie jest jednak proste, ze względu na zróżnicowaną wrażliwość poszczególnych preparatów fosfolipidowych na jego działanie. Obecnie badania oznaczenia i potwierdzenia obecności LA przeprowadza się zgodnie z wytycznymi podanymi przez Komitet Standaryzacyjny ISTH (*International Society on Thrombosis and Haemostasis*). Badanie to ma trój etapowy, złożony charakter [177, 254].

Należy podkreślić, że aCL i LA u danej osoby mogą występować niezależnie, tzn. obecne mogą być zarówno dwie aPL, albo tylko aCL względnie tylko LA.

U osób zdrowych aPL są zwykle nieobecne lub ich stężenie w surowicy jest niewielkie. Nieco większe stężenie tych przeciwciał obserwowano u ludzi w starszym wieku.

Stwierdzono, że odmienne jest działanie aPL *in vitro* i *in vivo*. Poza organizmem aPL wywołują przedłużenie czasu kaolinowo-kefalinowego i czasu protrombinowego, natomiast *in vivo* zaburzają układ krzepnięcia, wywołując zakrzepicę. Dzieje się tak na skutek wiązania się przeciwciał z antygenami fosfolipidowymi znajdującymi się na powierzchni komórek śródbłonna, płytek i czynników krzepnięcia. W efekcie wpływają na działanie czynników regulujących krzepnięcie wyzwalając proces zakrzepowy. Mechanizm tego działania nie jest w pełni poznany. Prawdopodobnie w wyniku bezpośredniego wiązania się aPL z fosfolipidami płytek dochodzi do uszkodzenia błony komórkowej i wywołania agregacji.

Bardziej złożony jest mechanizm oddziaływania aPL na komórki śródbłonna. Szereg doświadczeń wskazuje na pośredni wpływ aPL na produkcję prostacyklin, silnego endogennego czynnika hamującego agregację płytek i rozszerzającego naczynia krwionośne. Ich niedobór może zwiększyć ryzyko występowania zmian zakrzepowych. Wiązanie fosfolipidów śródbłonna przez aPL prowadzi często do zmniejszenia produkcji prostacyklin. Carreas i wsp. wykazali hamowanie przez te przeciwciała syntezy prostacyklin w komórkach śródbłonna aorty szczura [cyt. za 176]. Badania Aforsa i wsp. przeprowadzone *in vivo* wykazują na udział zwiększonej syntezy tromboksanu A₂ w patogenezie zaburzeń zakrzepowych u chorych z toczniem układowym. Tromboksan A₂ jest czynnikiem sprzyjającym agregacji płytek. Autorzy sugerują, że u pacjentów z aPL występuje zwiększona synteza tromboksanu A₂ [cyt. za 157].

Innym mechanizmem działania aPL jest ich pośredni wpływ na białko C. Białko to jest zależną od witaminy K glikoproteiną, której niedobór jest przyczyną nawracających zaburzeń zakrzepowo-zatorowych. Białko C występuje w postaci nieaktywnej. Jego aktywacja odbywa się z udziałem trombiny w obecności trombomoduliny, która zawarta jest w komórkach śródbłonka. Aktywne białko C jest inhibitorem krzepnięcia, poprzez degradację czynnika Va i VIIa w obecności fosfolipidów i białka S. Przeciwciała antyfosfolipidowe mogą oddziaływać na śródbłonek i hamować aktywność trombomoduliny oraz fosfolipidów, biorących udział w aktywacji białka C i tym samym mogą ułatwić tworzenie się zmian zakrzepowych.

Rozważa się również możliwość wpływu przeciwciał antyfosfolipidowych na zwiększoną syntezę czynnika aktywującego płytki (PAF), który produkowany jest w komórkach śródbłonka naczyń. Wiązanie aPL z fosfolipidami wymaga obecności dodatkowego czynnika, jakim jest β 2-glikoproteina I – osoczowy inhibitor krzepnięcia. Liczne badania wskazują, że przeciwciała antyfosfolipidowe działają na wiele ogniw kaskady krzepnięcia.

Występowanie aPL stwierdza się – jak wynika z piśmiennictwa – w różnych schorzeniach, między innymi w chorobach z autoimmunoagresji, chorobach zakaźnych, chorobie niedokrwiennej mięśnia serca, w nowotworach. Opisywano również ich obecność w następstwie stosowania niektórych leków, przede wszystkim prokainamidu i chlorpromazyny. W chorobach neurologicznych stwierdzono aPL w miastenii, w stwardnieniu rozsianym, zespole Guillain-Barrè, migrenie, płasawicy [8]. Pojawiły się doniesienia dotyczące obecności aPL w padaczce [6]. Najczęściej jednak obserwuje się ich obecność w chorobach niedokrwienych mózgu [53, 152, 189].

Już w 1983 roku Graham Hughes ze szpitala św. Tomasza w Londynie zauważył związek między obecnością przeciwciał antyfosfolipidowych z charakterystycznymi objawami [116].

Koncepcja zespołu antyfosfolipidowego (APS – *antiphospholipid syndrome*), powstała w 1984 roku, a nazwa zaproponowana przez Harrisa i wsp. [104]. Objawami tego zespołu są samoistne poronienia, trombocytopenia, zakrzepica żylna lub tętnicza. Zakrzepica tętnicza najczęściej dotyczy naczyń mózgowych. Tylko u połowy spośród opisywanych przez Harrisa chorych zespół antyfosfolipidowy wystąpił w przebiegu toczenia układowego. Z tego też względu Asherson w 1988 roku wprowadził pojęcie „pierwotnego” zespołu antyfosfolipidowego (PAPS – *primary antiphospholipid syndrome*) dla określenia tych chorych z APS, którzy nie spełniają żadnych kryteriów diagnostycznych toczenia układowego [11]. Obecnie pierwotny zespół antyfosfolipidowy jest rozpoznawany w przypadkach, w których objawom i wynikom badań laboratoryjnych nie towarzyszą żadne cechy innej choroby autoimmunologicznej [70, 255].

Wtórny zespół antyfosfolipidowy stwierdzany jest wówczas, gdy typowym objawom klinicznym i badaniom laboratoryjnym towarzyszy choroba autoimmunologiczna (najczęściej jest to toczeń rumieniowaty układowy).

Zespół antyfosfolipidowy cechuje się dużą różnorodnością objawów klinicznych. Wspólną cechą dla większości z nich jest proces zakrzepowy. Do najbardziej typowych objawów należą: małopłytkowość (niekiedy również niedokrwistość autoimmunohemolityczna), zakrzepica żylna, zakrzepica żylna i tętnicza, zmiany skórne typu *livedo reticularis* oraz skłonność do samoistnych poronień, porodów niewczesnych i przedwczesnych. Obraz kliniczny APS zależy głównie od lokalizacji zakrzepów. Obserwuje się zatem zaburzenia dotyczące układu nerwowego (najczęściej udary niedokrwienne mózgu), układu krążenia (zawał serca, skrzepliny w jamach serca, uszkodzenie zastawek serca, nadciśnienie płucne) i układu moczowego (zakrzep żył nerkowych, zakrzepy naczyń i kłębków nerkowych). Zdarza się również zakrzepica żył wątrobowych (zespół Budda i Chiariego), martwica kości, skóry, a także inne rodzaje zaburzeń. U chorych na toczeń układowy i z obecnością LA (wtórny APS) występuje 6-krotnie większe ryzyko zakrzepicy żylniej. Zakrzepica tętnicza w przebiegu

PAPS objawia się głównie obecnością niedokrwionego udaru mózgu i umiejscawia się przede wszystkim w naczyniach ośrodkowego układu nerwowego, rzadziej natomiast obejmuje naczynia obwodowe. To powinowactwo nie zostało wyjaśnione.

Pierwsze kryteria diagnostyczne dla rozpoznania zespołu antyfosfolipidowego zostały podane przez Harrisa w 1987 roku [104]. Początkowo przyjmowano, iż poza obecnością antykoagulantu toczeniowego, każdy wynik oznaczania przeciwciał antykardiolipinowych, przekraczający ustalone prawidłowe wartości, ma istotne znaczenie diagnostyczne. Następne lata dowiodły, że tylko wyższe miana tych przeciwciał mają związek z objawami klinicznymi. W 1992 roku Alarcón-Segovia [cyt. za 176] zaproponował, aby dopiero miano przeciwciał antykardiolipinowych, przekraczające górną granicę normy o 5 odchyłeń standardowych, traktować jako pewne kryterium dla rozpoznania zespołu antyfosfolipidowego.

Obecnie stosowane kryteria diagnostyczne dla rozpoznawania zespołu antyfosfolipidowego zostały opracowane przez grupę ekspertów i podane w czasie sympozjum naukowego w 1998 roku w Sapporo (*8th International Symposium on Antiphospholipid Antibodies*) oraz opublikowane przez Wilsona i wsp. [254, 255]. W 2004 roku zostały one zmodyfikowane w Sydney, a opublikowane w 2006 roku [171]. W czasie tego spotkania zaproponowano, aby zrezygnować z rozróżniania pierwotnej i wtórnej postaci zespołu antyfosfolipidowego ze względu na identyczne cechy kliniczne i laboratoryjne, przebieg oraz rokowanie, a także fakt, że u wielu osób z pierwotną postacią zespołu rozwija się ostatecznie uogólniona choroba autoimmunologiczna.

Zmodyfikowane kryteria diagnostyczne zespołu antyfosfolipidowego

– wg Musiał J. [175]

I. kliniczne

- zakrzepica naczyniowa

zakrzepica żylna, tętnicza lub zakrzepica drobnych naczyń, ≥ 1 epizod potwierdzony obiektywnie, bez cech zapalenia w ścianie naczyń

- powikłania położnicze
 - a. ≥ 1 niewyjaśnione poronienie prawidłowego morfologicznie płodu w ≥ 10 . tygodniu ciąży lub
 - b. ≥ 1 przedwczesny poród do 34. tygodnia ciąży z powodu: 1) rzucawki lub ciężkiego stanu przedrzucawkowego, 2) uznanych cech niewydolności łożyska
 - c. ≥ 3 niewyjaśnione samoistne poronienia do 10. tygodnia ciąży (po wykluczeniu nieprawidłowości anatomicznych i hormonalnych u matki oraz chromosomalnych u obojga rodziców)

II. laboratoryjne:

- obecność przeciwciał:
antykaroliopinowych klasy IgG lub IgM w surowicy lub osoczu, w średnim lub dużym mianie (>40 GPL lub MPL, lub >99 .percentyla) wykryte standaryzowaną metodą ELISA
- przeciwciała przeciwko $\beta 2$ -glikoproteinie I klasy IgG lub IgM >99 . wykryte standaryzowaną metodą ELISA
- Antykoagulant toczniowy – wykryty zgodnie z zaleceniami ISTH

Wynik każdego z wymienionych testów dodatni co najmniej 2-krotnie w odstępie co najmniej 12 tygodni.

Dotychczas nie ustalono jednoznacznego postępowania u chorych z rozpoznaniem zespołem antyfosfolipidowym. Najczęściej podawane są leki antyagregacyjne i antykoagulanty. Zalecane jest podawanie małych dawek kwasu acetylosalicylowego (75 mg dziennie) w formie monoterapii lub w skojarzeniu z an-

tykoagulantami doustnymi. Porównanie skuteczności rutynowej terapii z intensywną antykoagulacją jest obecnie przedmiotem europejskich badań wielośrodkowych. Leczenie immunosupresyjne i kortykosteroidy nie są zalecane [48, 53, 154, 175, 176, 187].

1.3.2. Trombomodulina

Trombomodulina (Thm) jest jednołańcuchowym białkiem o masie cząsteczkowej od 75000 do 100000 (w zależności od techniki oczyszczania). Białko to wykryli i nazwali trombomoduliną Esmon i Owen w 1981 roku. Jest ona obecna w obrębie błony cytoplazmatycznej komórek śródbłónka [67, 218].

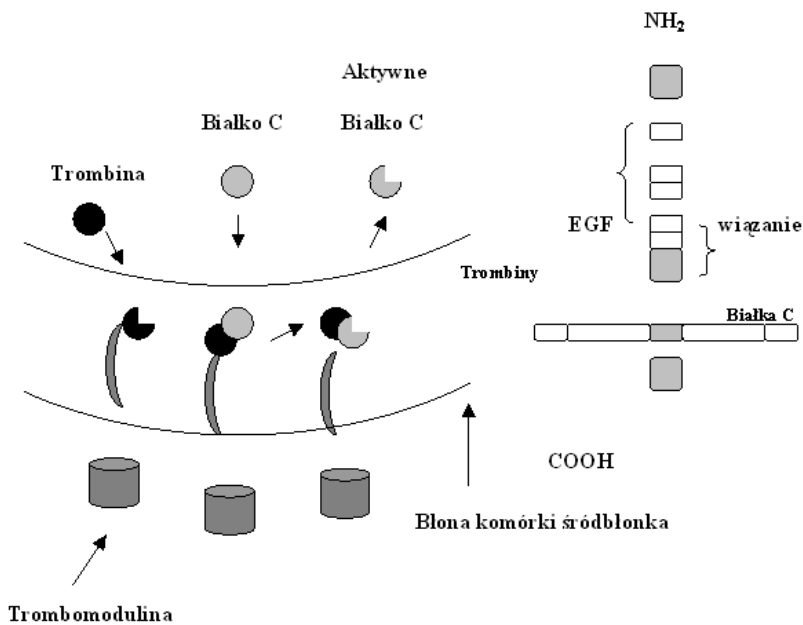
Cząstka Thm składa się z części zewnątrzłonowej, zawierającej domenę lektynową, sześć fragmentów o strukturze podobnej do nabłonkowego czynnika wzrostu (EGF – *epidermal growth factor*) i fragment serynowo-treoninowy oraz części śródbłonkowej i krótkiej endoplazmatycznej. Elementem odpowiedzialnym za wiązanie trombiny i aktywację białka C są zewnątrzłonowe domeny EGF 4-6 [157, 185, 218].

Trombomodulina pełni rolę receptora o wysokim powinowactwie do trombiny. Kompleks trombina/Thm nasila około 1000-krotnie aktywację przeciwzakrzepowego białka C, które z kolei hamuje krzepnięcie krwi poprzez enzymatyczną degradację aktywnych czynników V i VIII. Ponadto trombina związana w kompleksie z Thm jest mniej aktywna hemostatycznie, co zmniejsza tworzenie fibryny i aktywację płytek.

Przewlekła aktywacja i/lub uszkodzenie komórek śródbłónka powodują uwolnienie fragmentu zewnątrzkomorkowego cząstki Thm do krwi oraz jej endocytozę i degradację przez enzymy lizosomalne komórek śródbłónka. Krążący we krwi fragment Thm zachowuje właściwości antykoagulacyjne całej glikoproteiny, i jest następnie wydalany przez nerki oraz metabolizowany przez komórki

wątrobowe. Zmniejszenie ilości Thm na powierzchni śródbłonka oraz zwiększenie ekspresji błonowej czynnika tkankowego, inicjującego zewnątrzpochodną drogę krzepnięcia krwi, stanowią jedną z podstawowych przyczyn powstawania zakrzepu.

Dotychczasowe obserwacje wskazują, że wzrost stężenia rozpuszczalnej trombomoduliny we krwi jest wykładnikiem uszkodzenia śródbłonka naczyń.



Ryc. 1. Funkcja i budowa trombomoduliny (wg H.Weiler, B.H.Isermann) [252]

Fig. 1. *Function and structure of thrombomodulin*

1.3.3. β 2-glikoproteina I

β 2-glikoproteina I (β 2-GPI) zwana jest również apolipoproteiną H. Jest białkiem osocza o masie cząsteczkowej 50000, składającym się z 5 około 60-aminokwasowych powtarzalnych sekwencji (SCR – *short consensus repeats* lub

domeny „*sushi*”). Domena piąta (o składzie nieco różnym od pozostałych) wiąże się fosfolipidami, przeciwciała natomiast wiążą się z domeną IV [176, 261].

Rola β 2-GPI jako niezbędnego czynnika dla wiązania przeciwciał antyfosfolipidowych do ujemnie naładowanych fosfolipidów została po raz pierwszy opisana przez McNeil'a i wsp. w 1990 roku. β 2-GPI wykazuje szereg właściwości antykoagulacyjnych, jak hamowanie wewnątrzpochodnego układu krzepnięcia, wiązanie z aktywnym białkiem C, hamowanie agregacji płytek krwi indukowanej przez ADP; posiada również właściwości antyprotrombinazy i wchodzi w interakcje z heparyną. β 2-GPI może wiązać się z powierzchnią płytek krwi, co prowadzi być może do powstania komórkowego epitopu dla przeciwciał antyfosfolipidowych [44, 176].

Zainteresowania β 2-GPI spowodowały opracowanie metod oznaczania przeciwciał przeciwko ludzkiej β 2-glikoproteinie I.

1.3.4. **Białko C**

Białko C (PC – *protein C*) zostało odkryte przez Stenflo w 1976 roku. Jest ono dwułańcuchową glikoproteiną, witamino-K zależną, o ciężarze cząsteczkowym 62000 daltonów [157]. Występuje w osoczu jako zymogen proteazy serynowej. Stężenie we krwi wynosi 4 μ g/ml. Gen ludzkiego białka C jest umiejscowiony w chromosomie 2 (2p13-14). Dziedziczenie niedoboru białka C jest autosomalne dominujące. Poziom białka C przy urodzeniu jest niski. Jest to spowodowane niedojrzałością hepatocytów noworodka i/lub występowaniem niedoboru witaminy K. Prawidłowy poziom osiąga po 4–6 miesiącach. Białko C występuje w postaci nieaktywnej, a jego aktywacja odbywa się z udziałem trombin w obecności trombomoduliny. Aktywowane białko C dokonuje częściowej proteolizy czynników Va i VIIa, powodując ich inaktywację. Odbywa się to na powierzchni fosfolipidów płytek krwi i śródbłonna naczyń w obecności

białka S, będącego kofaktorem tej reakcji oraz α 1-antytrypsyny (inhibitor białka C) [157].

1.3.5. Białko S

Białko S (PS – *protein S*) jest jednołańcuchową glikoproteina zależną od witaminy K, o ciężarze cząsteczkowym 70000. Syntetyzowane jest w hepatocytach, komórkach śródbłonka oraz prawdopodobnie w megakariocytach. Gen kontrolujący jego syntezę znajduje się na chromosomie 3 (3p11.1-11.2). Niedobór PS dziedziczy się autosomalnie dominująco.

Biologiczną rolą PS jest przyspieszenie inaktywacji czynników Va i VIIIa przez aktywowane białko C. Przypuszcza się, że PS może hamować aktywację protrombiny także bezpośrednio, prawdopodobnie przez wiązanie się z czynnikiem Va lub czynnikiem Xa.

W osoczu białko S występuje w dwóch postaciach: około 40% tego białka, znajduje się w postaci wolnej, 60% tworzy kompleks z białkiem wiążącym składową C4b dopełniacza (C4bBP-C4b *binding protein*). Aktywność kofaktorową przejawia tylko PS w postaci wolnej. Składowa C4b dopełniacza zachowuje się jak białko ostrej fazy. Wyróżnia się 3 typy niedoboru białka S. Typ I tzw. „klasyczny” obejmuje około 50% niedobór białka całkowitego, znaczny niedobór białka wolnego i zmniejszoną aktywność białka S. W typie II stężenie białka całkowitego i wolnego jest prawidłowe, występuje natomiast zmniejszona aktywność białka S. Typ III charakteryzuje się zmniejszoną aktywnością białka S przy prawidłowym stężeniu białka całkowitego i obniżonym białka wolnego [157].

1.3.6. Antytrombina III

Antytrombina III (AT III) jest jednołańcuchową glikoproteiną zbudowaną z 432 aminokwasów o ciężarze cząstkowym 58000 daltonów. Jej synteza odbywa się głównie w wątrobie, a także w komórkach śródbłonna naczyń i prawdopodobnie megakariocytach pod kontrolą genu zlokalizowanego na długim ramieniu chromosomu 1(1q21-24). Dziedziczenie niedoboru jest autosomalne dominujące. Po raz pierwszy wrodzony niedobór opisał Egeberg w 1965 roku [cyt. za 157].

Antytrombina III jest głównym inhibitorem trombiny (czynnika IIa) i czynnika Xa. Unieczynnia też czynniki XIIa, XIa, IXa, plazminę, kalikreinę oraz składową komplementu C I [157, 185].

W obecnie przyjętej klasyfikacji wrodzonego niedoboru AT III poza głównym podziałem na typ I i II wyróżnia się trzy podtypy jakościowego defektu. Niedobór AT III można zakwalifikować do odpowiedniego typu i podtypu na podstawie wyników oznaczeń kofaktora heparyny, antygeny AT III, antytrombiny progresywnej oraz krzyżowej immunoelektroforezy w obecności i nieobecności heparyny.

U noworodków poziom AT III wynosi 50% normy, nie powoduje to jednak skłonności do zakrzepicy, gdyż poziom czynników prokoagulacyjnych jest również obniżony. Po 3. miesiącu życia poziom AT III normalizuje się. U dorosłych wynosi 80–120%.

Nabyte niedobory białka C, S i antytrombiny III spotyka się w przebiegu niektórych chorób (choroby wątroby, rozsiane krzepnięcie śródnacyniowe, enteropatie z utratą białka, zakrzepica żylna, zespół nerczycowy, toczeń układowy i inne) i podczas stosowania niektórych leków (heparyna, L-asparaginaza estrogeny) [157].

Kliniczne objawy niedoboru białka C, S oraz AT III są bardzo zbliżone [157]. Należą do nich: zakrzepica żył głębokich, zakrzepy tętnicze, zapalenie zakrzepowe żył powierzchownych.

2. PRZECIWCIAŁA ANTYFOSFOLIPIDOWE I TROMBOMODULINA W ŚWIETLE AKTUALNEGO PIŚMIENICTWA

W piśmiennictwie od kilku lat coraz częściej spotyka się doniesienia dotyczące związku przeciwciał antykardiolipinowych z udarem niedokrwiennym, a także z migreną. Prace te dotyczą głównie dorosłych [31, 108, 157, 189, 226, 266]. Rola tych przeciwciał w patogenezie ostrego niedokrwienia mózgu wydaje się być niepodważalna. Analiza statystyczna opublikowanych w 1993 roku danych pochodzących z 15 ośrodków medycznych, dotyczących występowania aCL w chorobach niedokrwiennych mózgu, wykazała, iż zwiększony poziom aCL stanowi niezależny czynnik ryzyka wystąpienia udaru [cyt. za 144]. W piśmiennictwie znajdują się również doniesienia, które nie potwierdzają tego faktu [2].

W 1991 roku Roddy i Giang po raz pierwszy donieśli o wystąpieniu udaru niedokrwiennego u 8 miesięcznego dziecka z zespołem antyfosfolipidowym i dolichocephalią [214]. Olson i wsp. opisali dwoje 5 letnich dzieci z udarem niedokrwiennym i obecnością antykoagulantu toczniowego oraz aCL w surowicy [186]. Wśród 5 obserwowanych dzieci z udarem idiopatycznym Takannashi i wsp. stwierdzili u 3 podwyższone miano przeciwciał kardioliipinowych w klasie IgG [239]. Były to dzieci w wieku 3 i 5 lat. U dwojga z nich miano aCL było znacznie podwyższone, u jednego – umiarkowanie. U badanych dzieci autorzy prowadzili leczenie profilaktyczne aspiryną celem zapobieżenia nawrotom udaru. Spośród 13 obserwowanych przez Angeliniego dzieci (średnia wieku 10 lat) z udarem niedokrwiennym uważanym za idiopatyczny 10 (76%) wykazywało nieprawidłowości w zakresie przeciwciał kardioliipinowych oraz tocznia układowego [7]. Spełniały one kryteria określonego przez Harrisa zespołu kardioliipinowego. U 6 (46%) notowano nawroty udarów. W piśmiennictwie dostępnych jest więcej prac Angeliniego i wsp. poświęconych przeciwciałom kardioliipinowym oraz ich udziału w patogenezie udaru niedokrwiennego [6, 8]. Obecność

przeciwciał antyfosfolipidowych w surowicy jako przyczynę udarów niedokrwiennych stwierdzili także w grupie 9 dzieci Schöning i wsp. [223]. Również badania Barreirinho i wsp. z 2003 roku potwierdzają rolę aPL jako czynnika ryzyka udaru niedokrwiennego (u 62% badanych) [18].

Od 4 do 14% udarów mózgowych u młodych ludzi związanych jest z zaburzeniami hematologicznymi [3].

Przyczyną udarów mogą być zaburzenia hemostazy wyrażające się między innymi niedoborami stężenia lub aktywności białek C, S i antytrombiny III. Wiele z tych badań poświęconych jest osobom dorosłym, szczególnie młodym, mniej natomiast dzieciom [39]. O roli i znaczeniu czynników krzepnięcia w powstawaniu udaru donosiła Higgins i wsp., van Kuijk i wsp., Schöning, Riikonen i Santavuori oraz Göbel (1991, 1994, 1996 rok) [96, 110, 145, 208, 223]. W niektórych pracach zwrócono uwagę na współistnienie zespołu antyfosfolipidowego z nieprawidłowościami w zakresie czynników układu krzepnięcia. Takie spostrzeżenia poczynił w 1993 roku Devilat i wsp. w swoim doniesieniu o obecności pierwotnego zespołu antyfosfolipidowego i nieprawidłowości w zakresie wartości białka C u 22 miesięcznej dziewczynki, oraz wolnego białka S i komplementu C4b u 12 letniej – również dziewczynki [63]. Vrethem i wsp. wśród 53 chorych z udarem niedokrwiennym, u 4 z obniżonym stężeniem wolnego białka stwierdzili podwyższone miana przeciwciał antykardiolipinowych [249]. Podobne spostrzeżenia poczynili Reyes-Iglesias i wsp. [206]. W 2003 roku Kazibutowska i wsp. przedstawiła przypadek 50 letniego mężczyzny z dwukrotnym udarem niedokrwiennym mózgu, u którego rozpoznano pierwotny zespół antyfosfolipidowy i niedobór białka S [127].

W grupie badanych 30 dzieci z udarem niedokrwiennym, deficyt białka S Kopyta i wsp. stwierdziła u 20 % badanych [138].

Odnosnie przeciwciał antyfosfolipidowych i ich roli w migrenie istnieje wiele niejasności i kontrowersji. Pierwsza praca mówiąca o związku aPL z migreną pochodzi z 1978 roku i jest autorstwa Brandta i Lessella [36]. Analizując

kolejne, dotyczące tego zagadnienia doniesienia, wydaje się, że rola przeciwciał antyfosfolipidowych w migrenie dalej pozostaje niewyjaśniona [51, 173, 257, 258]. Podobnego zdania jest Hering i wsp. uważając, że obecność aPL w migrenie jest przypadkowa [108]. Robbins w grupie 68 pacjentów z migreną u 16 stwierdził wzrost wartości aCL [227]. Verrotti i wsp. w swojej pracy dotyczącej 40 dzieci z migreną nie potwierdza związku aCL z migreną [248].

Patogeneza zarówno udarów, jak i migreny nie jest jednoznacznie określona. Niektórzy autorzy podkreślają podobny mechanizm ich występowania [246]. W ostatnich latach coraz częściej podkreślana jest rola czynników sprzyjających rozwojowi zmian w mikro- i makrokrążeniu; poszukiwane są wykładniki mającego miejsce procesu zapalenia naczyń krwionośnych, badane są mechanizmy wywierane na śródbłonki naczyń w procesie aktywacji układu hemostazy [51]. Opisywane dotąd znaczniki toczącego się procesu chorobowego dotyczą zwykle populacji osób dorosłych, rzadziej dzieci, a wyniki badań są zmienne, być może z powodu różnego doboru grup pacjentów. W nielicznych ośrodkach badawczych obserwowano wzrost stężenia rozpuszczalnej trombomoduliny w udarze mózgu, uznanego wskaźnika uszkodzenia naczyń oraz stanu prozakrzepowego [125, 250]. Brak jest również prac, w których oznaczano wartości β 2-glikoproteiny I w udarze lub migrenie u dzieci. W dostępnym piśmiennictwie obecne są jedynie informacje dotyczące ich działania i związku z zespołem antyfosfolipidowym [44, 136].

3. CELE PRACY

Ze względu na to, że etiologia udarów niedokrwiennych u dzieci w większości (30–50%) pozostaje nieustalona, w pracy swojej postanowiłam ocenić, które – oprócz podawanych w piśmiennictwie – czynników ryzyka mogą stanowić przyczynę udarów. Jednocześnie chciałam sprawdzić czy te same czynniki, które występują w udarach, występują również w migrenie.

Pomimo wzrastającej liczby opracowań, brak jest powszechnej zgodności, co do roli takich czynników, jak przeciwciała antykardiolipinowe, trombomodulina i β 2-glikoproteiny I w powstawaniu udaru i migreny. Otrzymywane wyniki są często odmienne. Wiele zagadnień pozostaje nierozstrzygniętych, a opracowania oparte są zwykle na badaniach małych grup pacjentów. Dokładniej poznanymi czynnikami są przeciwciała antykardiolipinowe, uznane jako niezależny czynnik ryzyka udarów niedokrwiennych u osób dorosłych. U dzieci natomiast problem ten nadal zostaje nierozstrzygnięty.

W dostępnym piśmiennictwie znalazłam tylko pojedyncze prace dotyczące udziału trombomoduliny i β 2-glikoproteiny I w migrenie i udarze niedokrwiennym mózgu u dzieci. Opieranie się na wynikach uzyskanych w populacji dorosłych nie zawsze jest słuszne i miarodajne. Spostrzeżenia te skłoniły mnie do podjęcia niniejszych badań.

Celem mojej pracy była zatem próba ustalenia odpowiedzi na pytanie, czy przeciwciała antykardiolipinowe, trombomodulina i β 2-glikoproteina I stanowią u dzieci czynnik ryzyka udaru niedokrwiennego lub predysponują do występowania migreny.

Postanowiłam więc przeanalizować:

1. Czy istnieją różnice wartości przeciwciał antykardiolipinowych, trombomoduliny i β 2-glikoproteiny I u dzieci z udarem niedokrwiennym z migreną oraz u dzieci zdrowych.

2. Czy w udarze niedokrwiennym i migrenie występuje podwyższenie wartości przeciwciał antykardiolipinowych, trombomoduliny i β 2-glikoproteiny I, a jeśli tak, to których klas immunoglobulin.
3. Czy rodzaj migreny (z aurą i bez aury) wpływa na wartość badanych zmiennych.
4. Czy istnieje zależność wartości przeciwciał antykardiolipinowych, trombomoduliny i β 2-glikoproteiny I od zmian w badaniach neuroobrazowych.

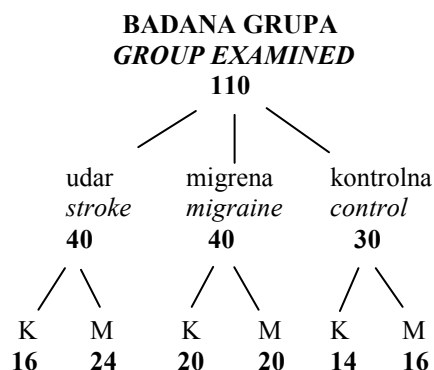
4. MATERIAŁ

Badaniem objęto 110 pacjentów, w tym 80 dzieci z udarem niedokrwienym mózgu i migreną hospitalizowanych od stycznia 1993 roku do grudnia 2003 roku w Klinice Neurologii Rozwojowej Katedry Neurologii Akademii Medycznej w Gdańsku oraz 30 zdrowych ochotników. Średni wiek wszystkich badanych osób wynosił 10,9 lat (SD=3,29).

Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Niezależnej Komisji Bioetycznej przy Akademii Medycznej w Gdańsku.

Rodzice dzieci zostali dokładnie poinformowani odnośnie prowadzonych badań i wyrazili zgodę na udział dzieci w badaniach.

Ogólną charakterystykę badanej grupy przedstawia rycina 2.



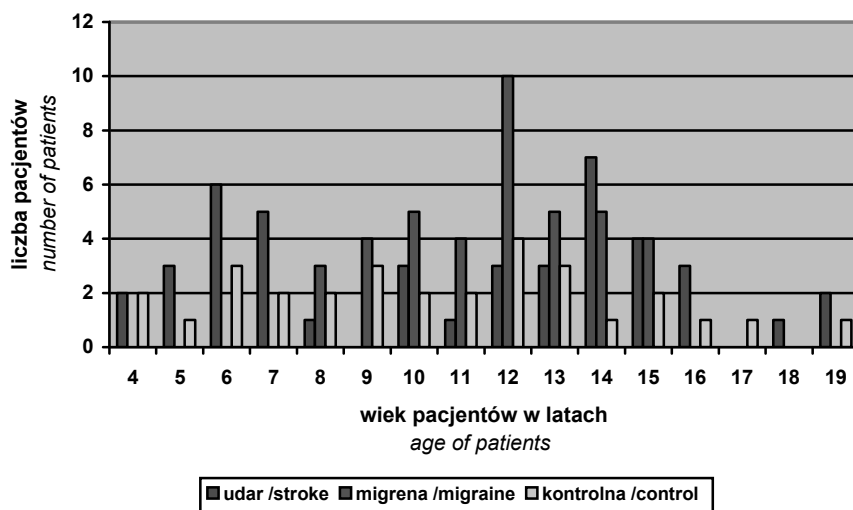
Ryc. 2. Ogólna charakterystyka badanej grupy

Fig. 2. *General characteristics of group*

W badaniu uczestniczyło 40 pacjentów (16 dziewczynek i 24 chłopców) w wieku od 4 do 19 lat (M=11,4; SD=4,34) po przebytych udarze niedokrwienym mózgu, u których nie ustalono etiologii udaru oraz 40 dzieci (20 dziewczynek i 20 chłopców) w wieku od 8 do 15 lat (M=11,7; SD=2,06) z migreną (15 z migreną bez aury i 25 z aurą). Grupa kontrolna składała się z 30 dzieci (14 dziewczynek i 16 chłopców) w wieku od 4 do 15 lat (M=9,7; SD=3,29) zdrowych

dzieci (bez chorób autoimmunologicznych i bólów głowy w wywiadzie). Wyodróżnione grupy są homogeniczne pod względem wieku, co sprawdzono za pomocą testu rang Kruskala-Wallisa ($H_{(2;N=110)}=5,79$; $p=0,06$).

Charakterystykę ogólną pacjentów z uwzględnieniem wieku w czasie badania przedstawia rycina 3.



Ryc. 3. Charakterystyka ogólna pacjentów z uwzględnieniem wieku w czasie badania
 Fig. 3. General characteristics of patients in compliance with their age at the time of the study

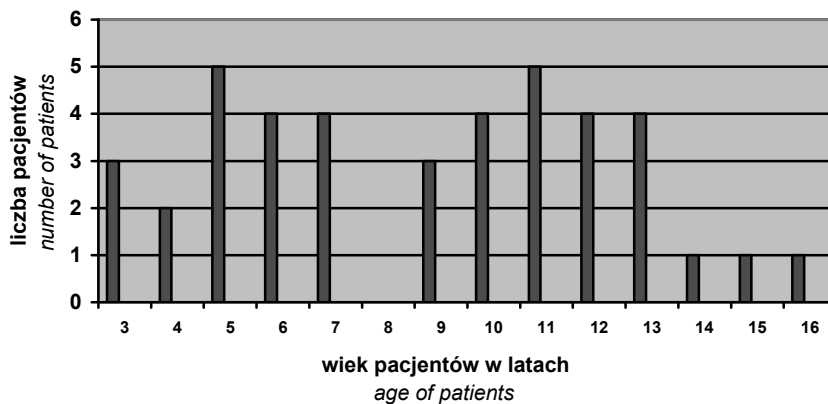
4.1. Grupa z udarem

Rozpoznanie udaru niedokrwinnego mózgu ustalono na podstawie wywiadu, objawów klinicznych i badań neuroobrazowych (tomografii komputerowej – TK, obrazowania rezonansem magnetycznym – MRI i/lub obrazowania rezonansem magnetycznym z programem naczyniowym – MRA oraz angiografii naczyń mózgowych – AEG), a także badania dopplerowskiego tętnic zewnątrzczaszkowych i wewnątrzczaszkowych – TCD. U dzieci tych wykluczono choroby serca (EKG, ECHO i/lub w koniecznych przypadkach przezprzełykowe), choroby

tkanki łącznej (brak objawów klinicznych, negatywny wywiad rodzinny odnośnie chorób układowych, ujemne były przeciwciała przeciwjądrowe, prawidłowe stężenie składowych komplementu C3 i C4) oraz zmiany przepływu w naczyniach wewnątrzczaszkowych (met. TCD). U wszystkich przeprowadzono podstawowe badania biochemiczne w Zakładzie Biochemii Klinicznej Akademii Medycznej w Gdańsku, obejmujące również oznaczenie lipidogramu, stężenia fibrynogenu, antytrombiny III oraz białek C i S. Wyniki tych badań nie pozwoliły na pewne ustalenie etiologii udaru w grupie badanych dzieci.

Do analizy dzieci z przebyłym udarem niedokrwiennym posłużyła własnej konstrukcji *Karta dziecka w ostrym okresie choroby* (zał. 1).

Charakterystykę pacjentów z udarem niedokrwiennym z uwzględnieniem wieku w czasie zachorowania przedstawia rycina 4. Najwięcej było pacjentów w 5 i 11 roku życia.



Ryc. 4. Charakterystyka pacjentów z udarem niedokrwiennym ze względu na wiek w czasie zachorowania

Fig. 4. Characteristics of patients with ischemic stroke with age at the time of falling ill

Objawy neurologiczne w ostrym okresie choroby przedstawia tabela 1. U poszczególnych pacjentów występował więcej niż jeden objaw.

Tab. 1. Objawy neurologiczne w ostrym okresie choroby u pacjentów z udarem mózgu
Table 1. Neurological symptoms of acute phase of the disease in patients with cerebral stroke

Objawy neurologiczne <i>Neurological symptoms</i>	Liczba badanych <i>Number of examined</i>
Niedowład połowiczny <i>Hemiparesis</i>	40*
Niedoczulica połowicza <i>Hemihyphaesthesia</i>	7
Niedowład n.VI <i>Paresis of the n.VII centr.</i>	19
Niedowład n.XII <i>Paresis of the n.XII centr.</i>	6
Objawy pozapiramidowe <i>Extrapyramidal symptoms</i>	1
Afazja / <i>Aphasia</i>	4
Bez odchyłeń / <i>Without changes</i>	0

* w tym 9 z porażeniem połowicznym / *including 9 patients with hemiparesis*

Objawy niedowładności połowicznej na początku zachorowania obserwowano u wszystkich 40 dzieci, w tym u 9 było to porażenie połowiczne. Niedoczulicę połowiczną stwierdzono u 7 dzieci z niedowładem połowicznym. Niedowładowi połowiczemu u 19 pacjentów towarzyszył tożstronny niedowład ośrodkowy n. VII, a u 6 niedowład ośrodkowy n. XII. Jedno dziecko miało również ruchy płasawicze w niedowładnej kończynie, a 4 dzieci afazję (w 1 przypadku typu ekspresyjnego, a w 3 – mieszaną).

U wszystkich 40 pacjentów przeprowadzono badanie TK w ostrej fazie udaru. W badaniu wykonanym do 12 godzin od wystąpienia objawów udaru (TK-I), u 36 chorych stwierdzono ogniska hypodensyjne odpowiadające zawałowi niedokrwiennemu. W 4 przypadkach wynik badania był prawidłowy i u tych pacjentów wykonano ponownie badanie w 3 dobie (TK-II), stwierdzając u wszystkich ogniska niedokrwiennie.

Charakterystykę zmian w tomografii komputerowej przedstawia tabela 2.

Tab. 2. Lokalizacja ognisk niedokrwiennych w obrazie tomokomputerowym
 Table 2. Localization of ischemic foci in CT scans

Lokalizacja ognisk <i>Localization of foci</i>	Liczba badanych <i>Number of examined</i>	
	n	%
Korowe / <i>Cortical</i>	16	40
Podkorowe* / <i>Subcortical</i>	11	27,5
Korowo-podkorowe** <i>Cortical-subcortical</i>	13	32,5

* u 1 pacjenta – zmiany stwierdzono dopiero w drugim badaniu TK wykonanym w trzeciej dobie / *in 1 patient - the changes were estimated in the second CT in the third day*

** u 3 pacjentów – zmiany stwierdzono dopiero w drugim badaniu TK wykonanym w trzeciej dobie / *in 3 patients - the changes were estimated in the second CT in the third day*

Ogniska korowe zaobserwowano w 16 przypadkach (40%), w 11 przypadkach (27,5%) w obszarze istoty białej podkorowej, a w 13 – korowo-podkorowe (32,5%). Ogniska niedokrwienne miały różną wielkość, od 0,5cm do 6,5cm, a u 2 dzieci ognisko to obejmowało prawie całą półkulę mózgu.

Przeanalizowano także zmiany w badaniu MRI i MRA, które przedstawiono w tabeli 3. Badanie MRA wykonano u 33, a MRI u 7 dzieci.

Tab. 3. Wyniki badań MRI i/lub MRA
 Table 3. Results in MRI and /or MRA examinations

Charakterystyka zmian MRI/MRA <i>Charactreistics of changes</i>	Liczba badanych <i>Number of examined</i>
Korowe / <i>Cortical</i>	16
Podkorowe / <i>Subcortical</i>	11
Korowo-podkorowe / <i>Cortical-subcortical</i>	12
Zmiany w naczyniach* / <i>Changes in vessels</i>	7

* – zamknięcie t.mózgu środkowej lewej oraz t.mózgu przedniej lewej – 1 / *closure of left middle cerebral artery and left anterior cerebral artery*

– zwężenie t. szyjnej wewnętrznej i środkowej prawej – 2 / *stenosis of right internal carotid artery and middle cerebral artery right*

– zwężenie t. szyjnej wewnętrznej prawej – 1 / *stenosis of right internal carotid artery*

– zwężenie t. mózgu środkowej lewej – 2 / *stenosis of left middle cerebral arter)*

– zwężenie t. mózgu środkowej prawej – 1/ *stenosis of right middle cerebral artery*

W badaniach MRI lub MRA wykonanych u chorych w ciągu 2–4 dni od wystąpienia objawów udaru. Ogniska hypodensyjne lokalizowały się w korze mózgowej u 16 pacjentów, w istocie białej podkorowej u 11 chorych i u 12 – korowo-podkorowo. U 7 pacjentów w badaniu MRA stwierdzono nieprawidłowości w obrębie naczyń mózgowych.

Klasyczną angiografię naczyń mózgowych (AEG) wykonano u 16 pacjentów. U 7 z nich nie stwierdzono zmian. U 9 stwierdzono następujące zmiany: nieprawidłowości tętnic mózgowych w 2 przypadkach (w 1 – słabo rozwinięty pień tętnicy mózgu środkowej prawej oraz w 1 – niedorozwój naczyń tętnicznych lewej półkuli mózgu), w 3 przypadkach zwężenie tętnicy mózgu środkowej lewej, w 2 – zwężenie tętnicy szyjnej wewnętrznej prawej, w 1 – zwężenie tętnicy szyjnej wewnętrznej i środkowej prawej, w 1 – zwężenie szczytu tętnicy szyjnej wewnętrznej prawej i jej drobne nierówności. Rodzaje zmian w badaniu AEG ujęto w tabeli 4.

Tab. 4. Wyniki badań AEG
Table 4. Results in AEG examinations

Charakterystyka zmian AEG <i>Characteristics of changes AEG</i>	Liczba badanych <i>Number of examined</i> n=16
Nieprawidłowości w rozwoju tt <i>Abnormal development of cerebral arteries</i>	2
Zwężenie t.mózgu środkowej lewej / <i>Stenosis o left middle CA</i>	2
Zwężenie t.szyjnej wewnętrznej prawej 50% <i>Stenosis of right internal carotid artery 50%</i>	1
Zwężenie t.szyjnej wewnętrznej prawej 90% <i>Stenosis of right internal carotid artery 90%</i>	2
Zwężenie t.szyjnej wewnętrznej i środkowej prawej / <i>Stenosis of right internal carotid artery and middle right cerebral artery</i>	1
Zwężenie szczytu t.szyjnej wewnętrznej prawej <i>Stenosis of right internal carotid artery</i>	1
Bez zmian / <i>Without changes</i>	7

W okresie do 14 dni od zachorowania u wszystkich dzieci wykonano badanie elektroencefalograficzne (EEG). Rodzaje zmian w zapisie EEG przedstawia tabela 5.

Tab. 5. Zmiany w zapisie EEG w grupie z udarem
Table 5. Changes in EEG recordings in the group with stroke

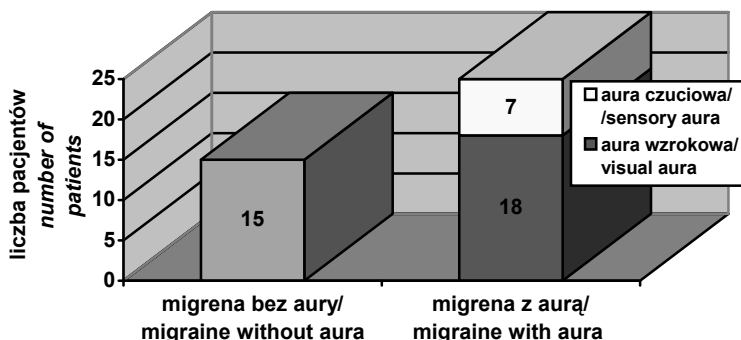
Rodzaje zmian w zapisie EEG <i>Kinds of EEG changes</i>	Liczba badanych <i>Number of examined</i>
Bez zmian / <i>Without changes</i>	0
Zlokalizowane / <i>Localized</i>	28
Zlateralizowane / <i>Lateralized</i>	11
Uogólnione / <i>Generalized</i>	1
Czynność napadowa / <i>Paroxysmal activity</i>	0

Najczęściej, bo aż w 28 przypadkach, stwierdzono zmiany zlokalizowane, odpowiadające umiejscowieniu ogniska niedokrwiennego w badaniu tomografii komputerowej i rezonansie magnetycznym. U 11 dzieci występowały zmiany zlateralizowane w zajętej półkuli. Zmiany te wyrażały się występowaniem głównie fal wolnych delta. W jednym przypadku obserwowano zmiany uogólnione.

4.2. Grupa z migreną

Rozpoznanie migreny ustalono w oparciu o Międzynarodową Klasyfikację Bólów Głowy z 2004 roku [105].

Wśród 40 badanych dzieci u 15 rozpoznano migrenę bez aury, a u 25 migrenę z aurą, w tym 18 z aurą wzrokową i 7 z aurą czuciową. Charakterystykę grupy z migreną przedstawia rycina 5.



Ryc. 5. Charakterystyka grupy z migreną
 Fig. 5. Characteristics of group with migraine

U 10 dzieci stwierdzono obciążenie rodzinne migreną (u 6 matek i 4 ojców), u 4 objawy alergii pokarmowej. Współistnienie bólów głowy typu napięciowego (TTH) miało miejsce u 10 pacjentów z obu rodzajami migreny.

Dzieci były badane pediatrycznie, laryngologicznie, okulistycznie, a także przeprowadzono u nich badanie psychologiczne. Ich stan somatyczny nie odbiegał od normy, nie rozpoznano u nich chorób laryngologicznych i narządu wzroku. Badaniem neurologicznym nie stwierdzono objawów ogniskowych. U wszystkich wykonane badania neuroobrazowe (TK, MRI lub MRA), które były konieczne dla wykluczenia objawowych bólów głowy były prawidłowe.

Analizowano także zapisy elektroencefalograficzne (EEG) wykonane w okresach międzynapadowych. Zmiany te obrazuje tabela 6.

Tab. 6. Zmiany w zapisie EEG w grupie z migreną
 Table 6. Changes in EEG recordings in group with migraine

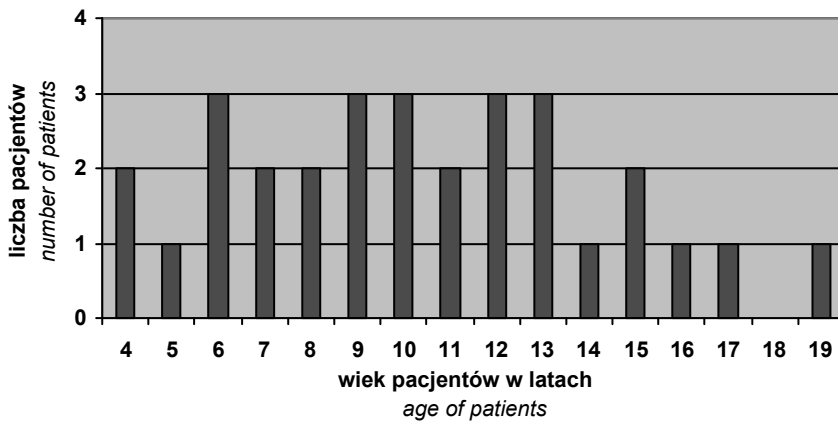
Rodzaje zmian w zapisie EEG <i>Kinds of EEG changes</i>	Liczba badanych <i>Number of examined</i>
Bez zmian / <i>Without changes</i>	13
Zlokalizowane / <i>Localized</i>	5
Zlateralizowane / <i>Lateralized</i>	6
Uogólnione / <i>Generalized</i>	1
Czynność napadowa / <i>Paroxysmal activity</i>	15

Najczęściej stwierdzano zmiany w postaci napadowych wysokonapięciowych fal wolnych aktywowanych przez hiperwentylację. Żadne dziecko nie miało padaczki.

4.3. Grupa kontrolna

Grupę kontrolną stanowiło 30 zdrowych dzieci (14 dziewczynek i 16 chłopców) w od wieku 4–15 lat (średnia 9,7 lat), u których nie występowały bóle głowy. Nie były one także leczone z powodu chorób przewlekłych, szczególnie autoimmunologicznych. Doбору pacjentów do grupy kontrolnej dokonano odpowiednio pod względem wieku i płci do pacjentów z grupy z udarem oraz z migreną.

Charakterystykę grupy kontrolnej ze względu na wiek przedstawia rycina 6.



Ryc. 6. Grupa kontrolna z uwzględnieniem wieku

Fig. 6. Control group in compliance with age

5. METODY BADAŃ

5.1. Grupa z udarem

U 40 dzieci po przebytych udarach niedokrwiennym mózgu przeprowadzono badania katamnesticzne w okresie od 6 miesięcy do 9 lat od ostrego okresu choroby. Badania przeciwciał kardiolipinowych, β 2-glikoproteiny I i trombomoduliny w ostrej fazie wykonano tylko u 7 dzieci, następnie powtórzono je w okresie 6–12 miesięcy.

Do oceny pacjentów posłużyła własnej konstrukcji *Karta badania katamnesticznego – udar mózgu* (zał. 2), mająca na celu ustalenie przebytych chorób w okresie prowadzonej obserwacji, ocenę stanu neurologicznego, internistycznego z uwzględnieniem oceny kardiologicznej oraz wykonanych badań dodatkowych.

Wyniki kontrolnego badania neurologicznego przedstawia tabela 7.

Tab. 7. Objawy neurologiczne w badaniu kontrolnym u pacjentów z udarem mózgu
Table 7. Neurological symptoms in contral examinations in patients with cerebral stroke

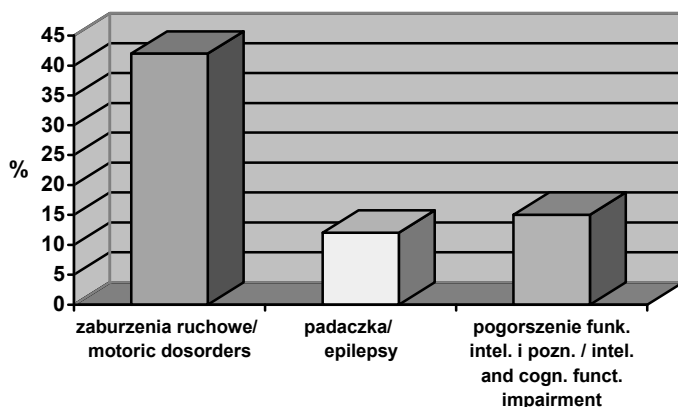
Objawy neurologiczne <i>Neurological symptoms</i>	Liczba pacjentów <i>Number of patients</i>
Niedowład połowiczny / <i>Hemiparesis</i>	17
Objawy pozapiramidowe <i>Extrapyramidal symptoms</i>	3
Afazja / <i>Aphasia</i>	1
Objawy piramidowe / <i>Pyramidal symptoms</i>	20*
Bez odchyleń / <i>Without changes</i>	3

*bez obniżenia sprawności ruchowej / *unimpaired motor skills*

Utrwalone objawy niedowładu połowicznego stwierdzono u 17 dzieci. U 3 z nich stwierdzono również objawy pozapiramidowe. Objawy piramidowe, bez niedowładu obserwowano u 20 pacjentów. Nie stwierdzono odchyleń w badaniu neurologicznym u 3 pacjentów. U jednego afazja była utrwalona.

W wyniku przeprowadzonych badań ustalono, że w grupie 40 badanych następstwami udaru niedokrwiennego mózgu są: u 17 (42%) zaburzenia ruchowe, u 5 (12%) padaczka, u 7 (15%) pogorszenie funkcjonowania intelektualnego i poznawczego, w tym szczególnie zaburzeń koncentracji uwagi i pamięci.

Wyniki przedstawiono na rycinie 7.



Ryc. 7. Następstwa udaru niedokrwiennego

Fig. 7. Results of ischemic stroke

Krew do badania pobierano w godzinach rannych, na czczo. Przed jej pobraniem badaniem wykluczano obecność ostrych chorób zapalnych u dzieci. Oznaczano stężenie przeciwciał antykardiolipinowych (aCL) i przeciw β 2-glikoproteinie I (β 2-GPI) w klasie A, M, G immunoglobulin oraz stężenie trombomoduliny (Thm). Badania wykonano w Zakładzie Immunopatologii Akademii Medycznej w Gdańsku. Oznaczeń dokonano metodą immunoenzymatyczną (ELISA) przy zastosowaniu testów komercyjnych (Verelisa/Pharmacia&Upjohn – aCL, β 2-GPI; Diagnostoca Stago – Thm), stosując się ściśle do zaleceń producentów. Wszystkie oznaczenia przeprowadzono dwukrotnie, uzyskując wskaźniki zmienności $<10\%$ (CV: aCL IgA – 5%, aCL IgM – 6%, aCL IgG – 4%, β 2-GPI IgA – 4%, β 2-GPI IgM – 8%, β 2-GPI IgG – 6%, Thm – 4%).

Wartości aCL przyjęto jako negatywne dla IgA<10 U/ml, IgM<6 U/ml, IgG<12 U/ml. Jako pozytywne przyjęto wartości: IgA≥ 10 U/ml, IgM ≥6 U/ml, IgG≥12 U/ml.

Dla Thm przyjęto wartości negatywne <30 ng/ml, a pozytywne ≥30 ng/ml.

Wartości <10 U/ml przyjęto jako negatywne dla β2-GPI, a ≥10 U/ml jako pozytywne.

W Zakładzie Biochemii Klinicznej Akademii Medycznej w Gdańsku oznaczano: czas protrombinowy, współczynnik INR, czas częściowej tromboplastyny po aktywacji, współczynnik APTT, czas trombinowy, fibrynogen, antytrombinę III, białko C, białko S, współczynnik APC-R.

5.2. Grupa z migreną

Dla dzieci z migreną ułożono ankietę *Karta badania katamnesticznego – migrena* (zał. 3), zawierającą pytania o częstość bólu głowy, intensywność bólu (łagodny, średni, silny), objawy poprzedzające i towarzyszące bólom, czas ich trwania i natężenie, a także stosowanie leków przeciwbólowych oraz inne choroby przebyte w czasie obserwacji.

U wszystkich pacjentów w godzinach porannych, na czczo, po wykluczeniu ostrej choroby zapalnej, w okresie bez bólu głowy, określano stężenia parametrów: przeciwciał antykardiolipinowych (aCL) i przeciw β2-glikoproteinie I (β2-GPI) w klasie A, M i G immunoglobulin oraz stężenia trombomoduliny (Thm).

5.3. Grupa kontrolna

U 30 dzieci z grupy kontrolnej dokonano oznaczeń przeciwciał antykardiolipinowych, przeciw β2-glikoproteinie I oraz stężenie trombomoduliny. Sposób wykonania był taki sam, jak u pacjentów z udarem i migreną.

5.4. Metody analizy statystycznej

Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej z użyciem programu STATISTIC 7.0. Analizowane dane miały charakter danych ilościowych i jakościowych. Opisu statystycznego zmiennych ilościowych dokonano z użyciem średniej arytmetycznej (miary tendencji centralnej) i odchylenia standardowego (miary rozproszenia). Zmienne jakościowe zostały scharakteryzowane za pomocą częstości. W celu zastosowania odpowiednich statystyk sprawdzono normalność rozkładu zmiennych za pomocą testu Kołmogorowa-Smirnowa z poprawką Lillieforsa. Oceny jednorodności wariancji dokonano w oparciu o test Levene'a. Analizowane zmienne ilościowe, spełniające założenie jednorodności wariancji poddano wnioskowaniu statystycznemu w oparciu o analizę wariancji ANOVA, natomiast zmienne niespełniające tego założenia o nieparametryczny odpowiednik analizy wariancji ANOVA Kruskala-Wallisa. Porównania średnich arytmetycznych zmiennych ilościowych mających rozkład normalny dokonano za pomocą testu dla dwóch prób niezależnych t Studenta. Zmienne jakościowe ujęte w tabelach dwudzielczych porównywano za pomocą testu χ^2 Pearsona. Siłę związku parametrów mierzalnych, określano za pomocą współczynnika korelacji r-Pearsona. W analizie ograniczonej liczby przypadków powtórzonych pomiarów zastosowano test t Studenta dla prób zależnych.

Przy weryfikacji wszystkich hipotez przyjęto poziomy istotności $p \leq 0,05$.

6. WYNIKI BADAŃ

6.1. Analiza średnich wartości aCL, Thm i β 2-GPI w badanych grupach

Opracowanie statystyczne otrzymanych wyników rozpoczęto od analizy wartości stężeń przeciwciał antykardiolipinowych (aCL) w trzech badanych grupach: z udarem, migreną i w grupie kontrolnej. Uzyskane wyniki przedstawione zostały w tabeli 8.

Tab. 8. Różnice średnich stężeń aCL (U/ml) pomiędzy badanymi grupami
 Table 8. Differences of mean values of aCL (U/ml) among examined groups

Badana grupa <i>Examined group</i>	ACL					
	A		M		G	
	M	SD	M	SD	M	SD
Udar / <i>Stroke</i>	2,79	2,25	5,11	3,49	10,25	8,77
Migrena / <i>Migraine</i>	1,88	1,39	4,38	2,55	8,7	7,27
Grupa kontrolna <i>Control group</i>	1,33	0,79	3,05	1,27	3,81	1,74
F _(2,107) *	7,11		3,04		9,17	
p	0,002		0,06		0,0002	

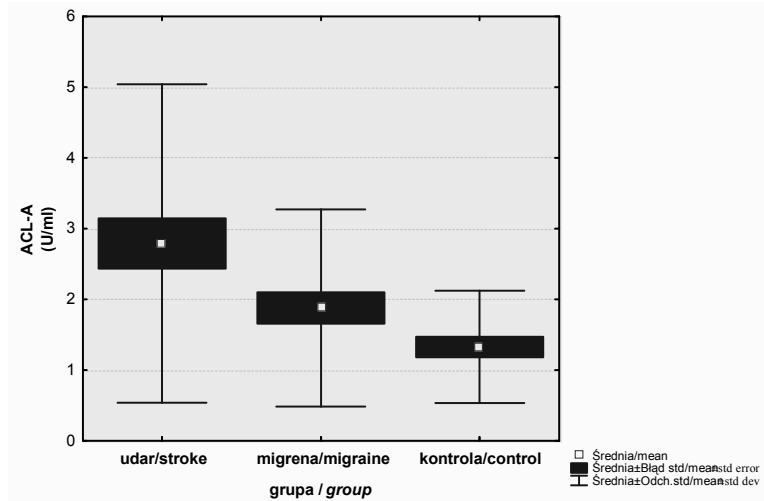
*ANOVA

M – średnia arytmetyczna / *arithmetical mean*

SD – odchylenie standardowe / *standard deviation*

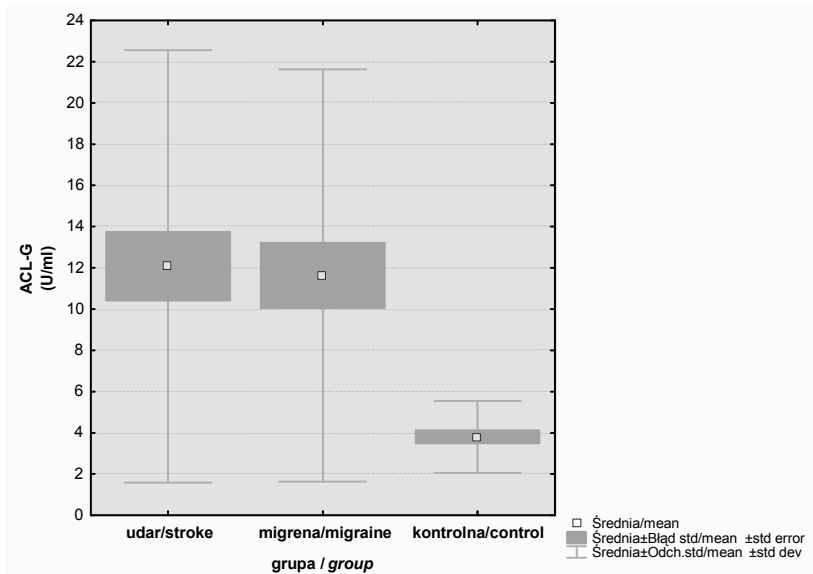
Wyniki zastosowanego testu statystycznego pokazały, że badane grupy różniły się istotnie ze względu na średnie wartości przeciwciał antykardiolipinowych w klasie A oraz klasie G immunoglobulin (odpowiednio: $p < 0,01$ i $p < 0,001$). Przeciwciała aCL w klasie M immunoglobulin przyjmują podobne wartości we wszystkich grupach. W żadnej z grup średnie wartości nie osiągały poziomu wartości pozytywnych.

Graficzną interpretację średnich wartości stężeń przeciwciał antykardiolipinowych w klasie A immunoglobulin w badanych grupach zaprezentowano na rycinie 8, a przeciwciał w klasie G na rycinie 9.



Ryc. 8. aCL-A w grupie z udarem, migreną i kontrolnej

Fig. 8. aCL-A in stroke, migraine and control group



Ryc. 9. aCL-G w grupie z udarem, migreną i kontrolnej

Fig. 9. aCL-G in stroke, migraine and control group

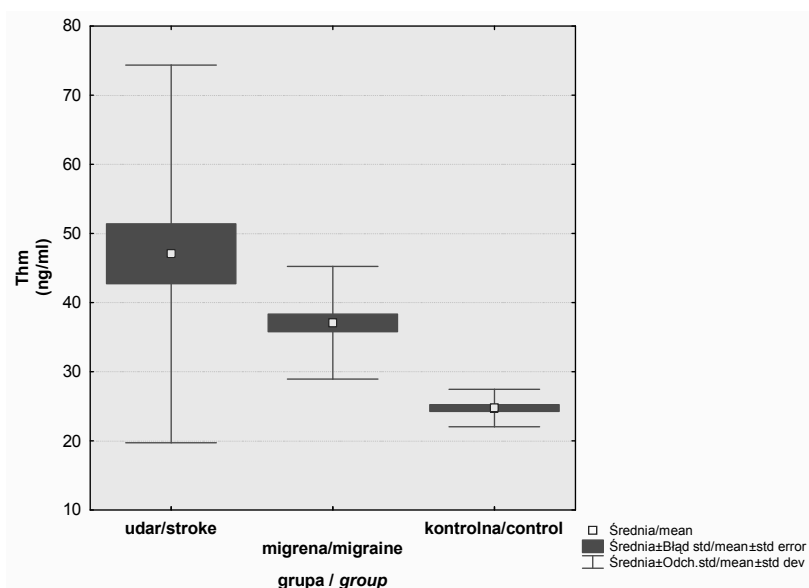
Drugą analizowaną cechą była trombomodulina (Thm). Porównania dotyczyły trzech badanych grup (tab. 9).

Tab. 9. Różnice średnich stężeń trombomoduliny (ng/ml) w badanych grupach
Table 9. Differences of mean values of thrombomodulin (ng/ml) in examined groups

Badana grupa <i>Group examined</i>	Thm	
	M	SD
Udar / <i>Stroke</i>	47,07	27,3
Migrena / <i>Migraine</i>	37,08	8,15
Grupa kontrolna / <i>Control group</i>	24,77	2,71
F (2,107)*	14,31	
p	0,000001	

*ANOVA

Przeprowadzona analiza wariancji wykazała, że średnie wartości stężeń trombomoduliny u pacjentów z udarem, migreną i z grupy kontrolnej różniły się istotnie ($p < 0,001$). Ilustrację uzyskanych wyników różnic stanowi rycina 10.



Ryc. 10. Trombomodulina w grupie z udarem, migreną i kontrolnej
Fig. 10. Thrombomodulin in stroke, migraine and control group

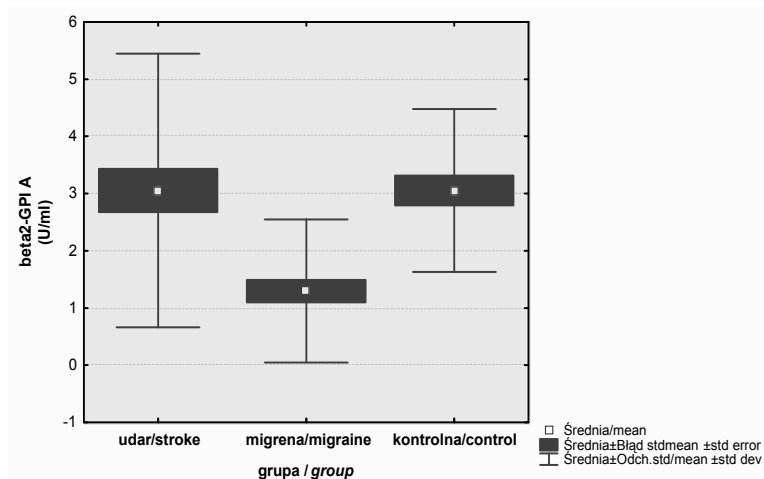
Kolejną cechą analizowaną w trzech badanych grupach była β 2-glikoproteina I (β 2-GPI). Dokonano również analizy jej wartości w poszczególnych klasach immunoglobulin. Wyniki przedstawiono w tabeli 10.

Tab. 10. Różnice średnich wartości stężeń β 2-GPI (U/ml) w badanych grupach
Table 10. Differences of mean values of β 2-GPI (U/ml) in examined groups

Badana grupa Group examined	β 2-GPI					
	A		M		G	
	M	SD	M	SD	M	SD
Udar / Stroke	3,05	2,39	1,21	0,85	1,54	1,59
Migrena / Migraine	1,29	1,25	1,25	0,98	1,22	0,9
Grupa kontrolna Control group	3,05	1,42	1,52	0,99	1,6	0,9
F _(2,107) *	12,3		1,05		1,07	
p	0,00002		0,35		0,35	

*ANOVA

Przeprowadzenie analizy pozwoliło na stwierdzenie istotności statystycznej różnic ($p < 0,001$) średnich wartości β 2-glikoproteiny w klasie IgA pomiędzy badanymi grupami. Wartości β 2-GPI M i β 2-GPI G nie różniły się istotnie. Ilustrację wyników stanowi rycina 11.



Ryc. 11. β 2-GPI A w grupie z udarem, migreną i kontrolnej
Fig. 11. β 2-GPI A in stroke, migraine and control group

Ze względu na uzyskane za pomocą analizy statystycznej istotne różnice wyników w badanych grupach, dokonano pogłębionej analizy i porównania kolejno wartości poszczególnych parametrów pomiędzy grupami.

Przeanalizowano średnie wartości stężeń badanych parametrów w grupie z udarem i migreną. Wyniki analizy statystycznej przedstawiono w tabeli 11.

Tab. 11. Wartości testów statystycznych porównujących średnie aCL (U/ml), Thm (ng/ml) i β 2-GPI (U/ml) pomiędzy grupą z udarem i migreną

Table 11. Value of statistical tests comparing means of aCL (U/ml), Thm (ng/ml) and β 2-GPI (U/ml) between groups with stroke and migraine

Wartości testu statystycznego / Value of statistical test*	ACL			Thm	β 2-GPI		
	IgA	IgM	IgG		IgA	IgM	IgG
t(68)**	2,18	1,06	0,20	2,02	4,12	-0,19	1,09
p	0,03	0,29	0,84	0,06	0,00001	0,84	0,27

* porównanie grupy z udarem i migreną / comparison in stroke and migraine

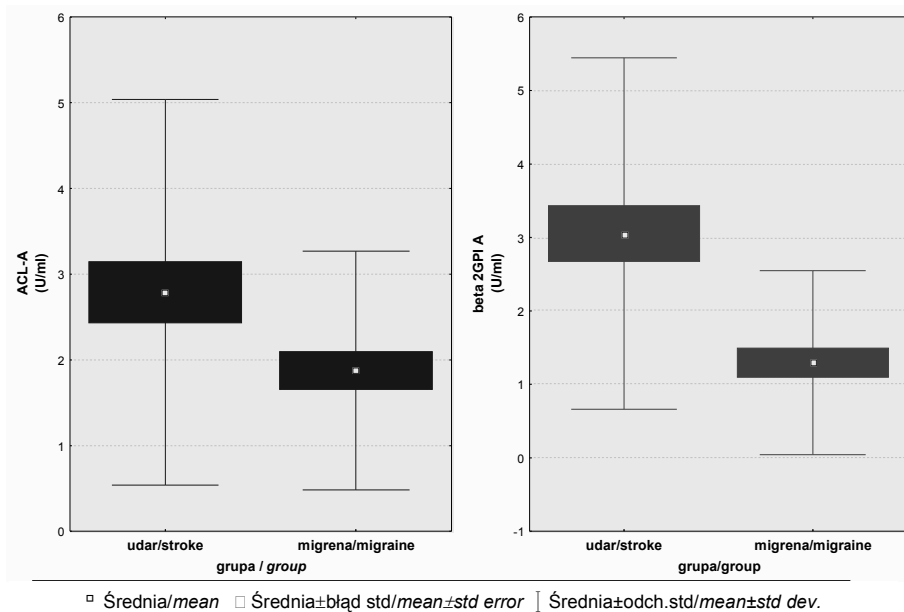
** test t dla prób niezależnych / t-test for independent samples

W oparciu o zastosowaną statystykę wykazano istotność różnic średnich wartości aCL w klasie IgA na poziomie $p < 0,05$ pomiędzy grupą udaru a migreną. Pacjenci z udarem charakteryzują się istotnie wyższymi wartościami aCL-A w porównaniu z pacjentami z migreną.

Wartości trombomoduliny nie różnicują istotnie grupy z udarem i migreną. Średnie stężenia w obu grupach są podobne i w obu grupach przekraczają przyjęte normy.

Natomiast wartości β 2-GPI w obu grupach są znamienne różne tylko w klasie IgA na poziomie $p < 0,001$. W grupie z udarem są one znacząco wyższe.

Zestawienie istotnie różniących się średnich w rozpatrywanych grupach przedstawiono na rycinie 12.



Ryc. 12. Średnie wartości aCL (U/ml) i β 2-GPI (U/ml) istotnie różniące się w grupie udaru i migreny

Fig. 12. Mean values of aCL (U/ml) and β 2-GPI (U/ml) differed significantly in stroke and migraine group

Na dalszym etapie badań przeprowadzono porównanie grupy z udarem i grupy kontrolnej pod względem średnich wartości aCL, β 2-GPI oraz trombomoduliny. Zestawienie wyników analizy statystycznej prezentuje tabela 12.

Tab. 12. Wartości testów statystycznych porównujących średnie aCL (U/ml), Thm (ng/ml) i β 2-GPI (U/ml) w grupie z udarem i kontrolnej

Table 12. Value of statistical tests comparing means of aCL (U/ml), Thm (ng/ml) and β 2-GPI (U/ml) in stroke and control group

Wartości testu statystycznego / Value of statistical test*	ACL			Thm	β 2-GPI		
	IgA	IgM	IgG		IgA	IgM	IgG
t(68)**	3,39	1,79	4,27	4,45	-0,01	-1,40	-1,9
p	0,001	0,06	0,0001	0,00001	0,95	0,17	0,85

* porównanie grupy z udarem i kontrolnej / comparison in stroke and control

** test t dla prób niezależnych / t-test for independent samples

Za pomocą przeprowadzonej analizy ustalono występowanie istotnych różnic przeciwciał aCL w klasie IgA na poziomie $p=0,001$ oraz w klasie IgG na poziomie $p<0,001$ pomiędzy grupą z udarem a grupą kontrolną. W obu klasach znacznie wyższe wartości zarejestrowano w grupie z udarem. Podobnie średnie wartości trombomoduliny w analizowanych grupach różniły się istotnie ($p<0,001$), ze znaczącą przewagą w grupie z udarem. Natomiast $\beta 2$ -GPI u pacjentów z udarem osiąga podobne poziomy jak u dzieci zdrowych. Uzyskane istotne statystycznie różnice średnich przedstawiono na rycinie 13.

Podobna analiza porównawcza średnich wartości badanych zmiennych w oparciu o metody analizy statystycznej została przeprowadzona pomiędzy pacjentami z migreną i z grupy kontrolnej (tab. 13).

Tab. 13. Wartości testów statystycznych porównujących średnie aCL (U/ml), Thm (ng/ml) i $\beta 2$ -GPI (U/ml) w grupie z migreną i kontrolnej

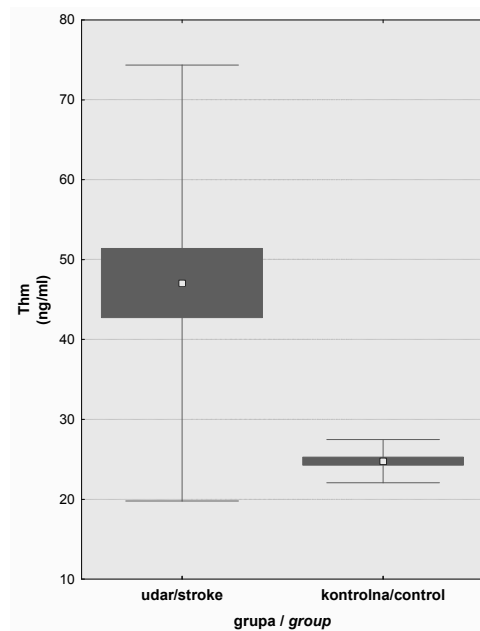
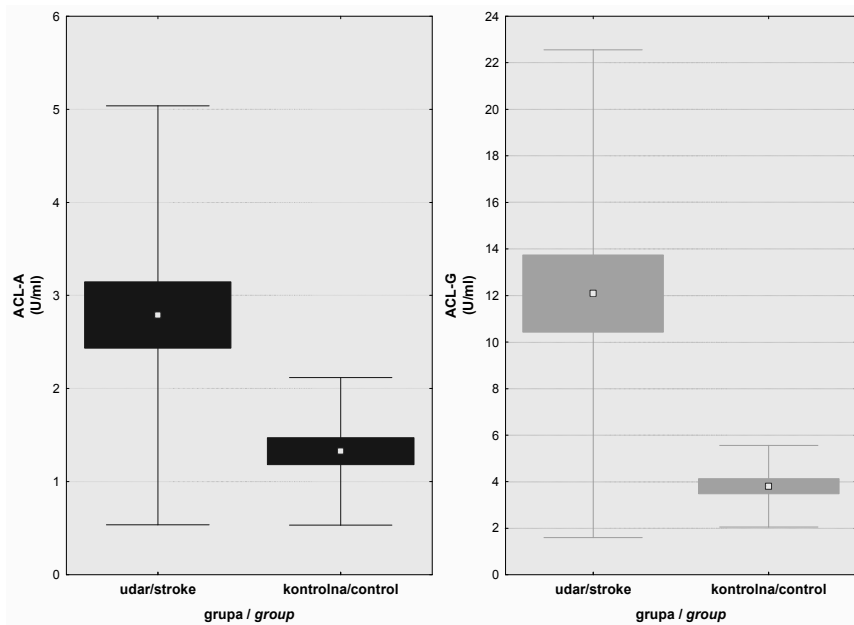
Table 13. Value of statistical tests comparing means of aCL (U/ml), Thm (ng/ml), $\beta 2$ -GPI (U/ml) in migraine and control group

Wartości testu statystycznego Value of statistical test*	ACL			Thm	$\beta 2$ -GPI		
	IgA	IgM	IgG		IgA	IgM	IgG
t(68)**	1,93	2,06	4,23	7,94	-5,49	-1,13	-1,74
p	0,07	0,06	0,0002	0,00001	0,00001	0,26	0,09

* porównanie w grupie z migreną i kontrolnej / comparison in migraine and control

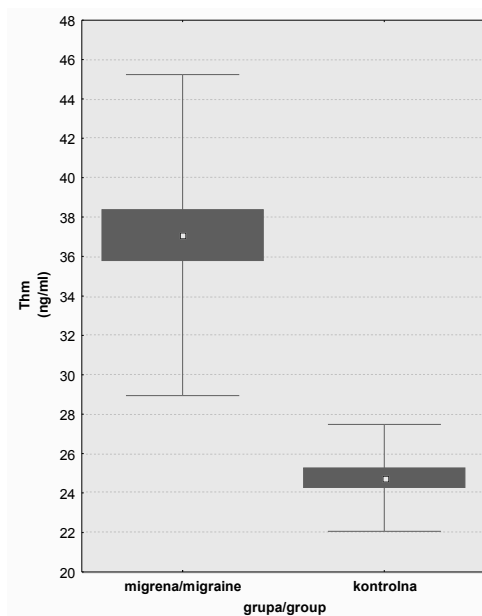
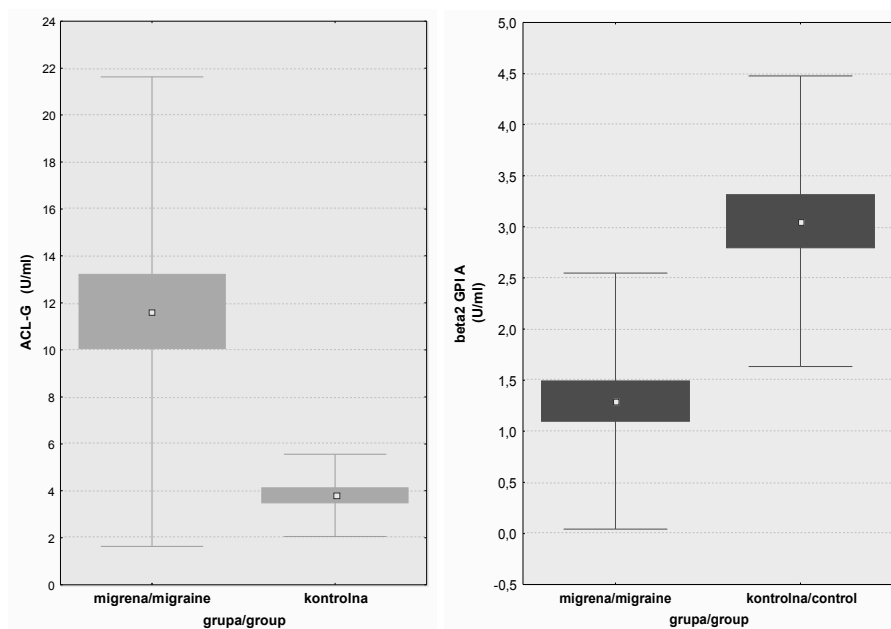
** test t dla prób niezależnych / t-test for independent samples

W zakresie analizowanej zmiennej aCL tylko w klasie IgG zarejestrowano istotne różnice. Dotyczą one znacznie wyższych wartości IgG w grupie z migreną. Podobnie wartości trombomoduliny są istotnie wyższe, na poziomie $p<0,001$ u osób z migreną. Natomiast zmienna $\beta 2$ -GPI istotnie różnicuje grupę z migreną i kontrolną na poziomie $p<0,001$, ale tylko w klasie IgA. Relacje te zobrazowano na rycinie 14.



□ Średnia/mean □ Średnia±błąd std/mean±std error] Średnia±odch.std/mean±std dev.

Ryc. 13. Średnie wartości aCL i Thm istotnie różniące się w grupie udaru i kontrolnej
 Fig. 13. Mean values of aCL and Thm differed significantly in stroke and control group



□ Średnia/mean □ Średnia±błąd std/mean±std error | Średnia±odch.std/mean±std dev.

Ryc. 14. Średnie wartości stężeń aCL, Thm i $\beta 2$ -GPI istotnie różniące się w grupie z migreną i kontrolną

Fig. 14. Mean values of aCL, Thm and $\beta 2$ -GPI differed significantly in migraine and a control group

6.2. Analiza częstości występowania pozytywnych i negatywnych aCL, Thm i β 2-GPI w badanych grupach

Z punktu widzenia celów pracy istotnym było prześledzenie częstości występowania pozytywnych wartości stężeń badanych zmiennych w poszczególnych grupach.

Analiza procentowa wykazała, że najczęściej pozytywne wartości stężeń aCL uzyskano w klasie G immunoglobulin w grupie z udarem – 17 dzieci (43%), nieco rzadziej w migrenie – 14 dzieci (35%). Podobny rozkład częstości uzyskano dla przeciwciał w klasie M immunoglobulin – 16 dzieci (40%) z udarem i 8 (20%) dzieci z migreną. W żadnej z badanych grup nie występowały podwyższone przeciwciała w klasie A. W grupie kontrolnej nie występowały pozytywne wartości stężeń aCL w żadnej z klas immunoglobulin. Wyniki zbiorcze przedstawiono w tabeli 14 i zobrazowano na rycinie 15.

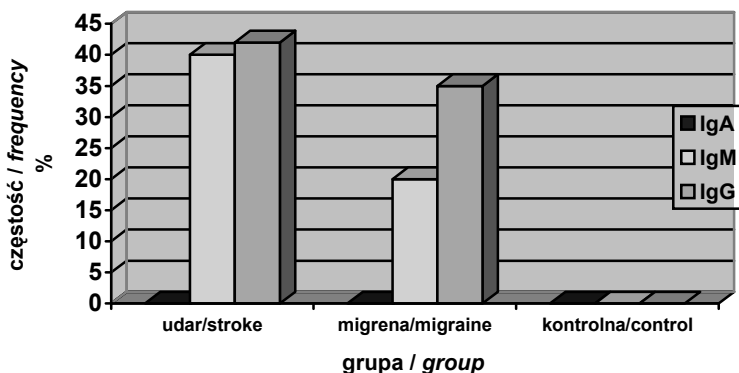
Tab. 14. Częstość występowania wartości pozytywnych i negatywnych aCl w badanych grupach

Table 14. Frequency of occurrence of positive and negative values of aCL in examined groups

Badana grupa <i>Group examined</i>	ACL n (%)					
	A		M		G	
	negatywne <i>negative</i>	pozytywne <i>positive</i>	negatywne <i>negative</i>	pozytywne <i>positive</i>	negatywne <i>negative</i>	pozytywne <i>positive</i>
Udar <i>Stroke</i>	40 (100)	0	24 (60)	16 (40)	23 (57)	17 (43)
Migrena <i>Migraine</i>	40 (100)	0	32 (80)	8 (20)	26 (65)	14 (35)
z aurą / <i>with aura</i>	25 (100)	0	18 (72)	7 (28)	19 (76)	6 (24)
bez aury / <i>without aura</i>	15 (100)	0	14 (93)	1(7)	7 (47)	8 (53)
Grupa kontrolna <i>Control group</i>	30 (100)	0	30 (100)	0	30 (100)	0

n – liczebność / *number of patients*

% – częstość procentowa / *percentage frequency*



Ryc. 15. Częstość występowania pozytywnych wartości stężeń aCL w klasach IgA, IgM, IgG w udarze, migrenie i kontrolnej

Fig. 15. Frequency of occurrence of positive values of aCL in IgA, IgM, IgG class in stroke, migraine and control group

Podobnie dokonano zestawienia częstości występowania poszczególnych poziomów trombomoduliny u pacjentów we wszystkich trzech grupach. Zamieszczone ono zostało w tabeli 15 oraz zobrazowane na rycinie 16.

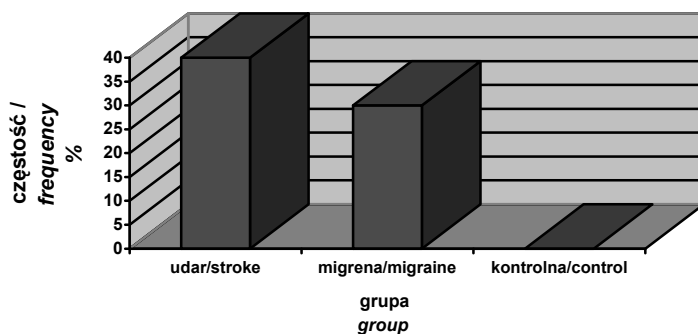
Tab. 15. Częstość występowania pozytywnych i negatywnych wartości trombomoduliny w badanych grupach

Table 15. Frequency of occurrence of positive and negative values of thrombomodulin in examined group

Badana grupa Group examined	N	Trombomodulina n (%)	
		negatywne negative	pozytywne positive
Udar / Stroke	40	24 (60)	16 (40)
Migrena / Migraine z aurą /with aura bez aury /without aura	40	28 (70)	12 (30)
	25	13 (52)	12 (48)
	15	15 (100)	0
Grupa kontrolna / Control group	30	30 (100)	0

n – liczebność / number of patients

% – częstość procentowa / percentage frequency



Ryc. 16. Częstość występowania pozytywnych wartości trombomoduliny w poszczególnych grupach

Fig. 16. Frequency of occurrence of positive values of thrombomodulin in examined groups

Przeprowadzona analiza częstości pokazała, że wysokie wartości stężeń trombomoduliny najczęściej występują w udarze – 16 dzieci (40%), a nieco rzadziej w migrenie – 12 dzieci (30%). Nie obserwowano wysokich wartości w grupie kontrolnej.

Podobnej analizy we wszystkich trzech grupach dokonano odnośnie zmiennej $\beta 2$ -GPI (tab. 16).

Tab. 16. Częstość występowania wartości pozytywnych i negatywnych $\beta 2$ -GPI w badanych grupach

Table 16. Frequency of occurrence of positive and negative values of $\beta 2$ -GPI in examined group

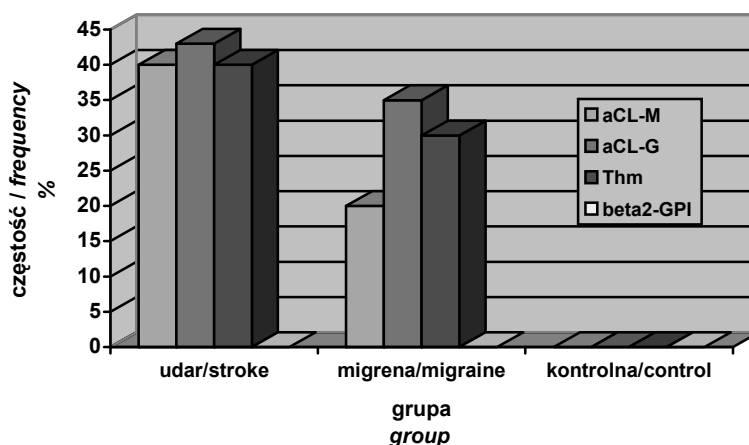
Badana grupa Group examined	N	$\beta 2$ -GPI					
		A n (%)		M n		G n	
		negatywne negative	pozytywne positive	negatywne negative	pozytywne positive	negatywne negative	pozytywne positive
Udar / Stroke	40	39(98)	1(2)	40	0	40	0
Migrena / Migraine z aurą/with aura bez aury/without aura	40	40	0	40	0	40	0
	25	25	0	25	0	25	0
	15	15	0	15	0	15	0
Grupa kontrolna Control group	30	30	0	30	0	30	0

n – liczebność / number of patients

% – częstość procentowa / percentage frequency

Nie stwierdzono obecności pozytywnych wartości stężeń $\beta 2$ -GPI zarówno w grupie z udarem, migreną, jak i kontrolnej.

Rycina 17 stanowi podsumowanie uzyskanych wyników częstości występowania pozytywnych wartości stężeń badanych parametrów w trzech badanych grupach.



Ryc. 17. Częstość występowania pozytywnych wartości aCL, Thm i $\beta 2$ -GPI w grupie z udarem z migreną i kontrolnej

Fig. 17. Frequency of occurrence of positive values of aCL, Thm and $\beta 2$ -GPI in stroke, migraine and control groups

W następnej kolejności dokonano statystycznej analizy istotności różnic częstości występowania pozytywnych wartości badanych zmiennych w poszczególnych grupach.

Ze względu na brak pozytywnych wartości aCL w klasie IgA oraz $\beta 2$ -GPI w każdej z badanych klas we wszystkich badanych grupach – zostały one pominięte w dalszej analizie.

Tabela 17 zawiera zestawienie częstości występowania pozytywnych wartości aCL w klasach M i G oraz trombomoduliny w grupie z udarem i migreną.

Tab. 17. Częstość występowania pozytywnych wartości stężeń aCL i Thm w grupie z udarem i migreną

Table 17. Frequency of occurrence of positive values in aCL and Thm in stroke and migraine group

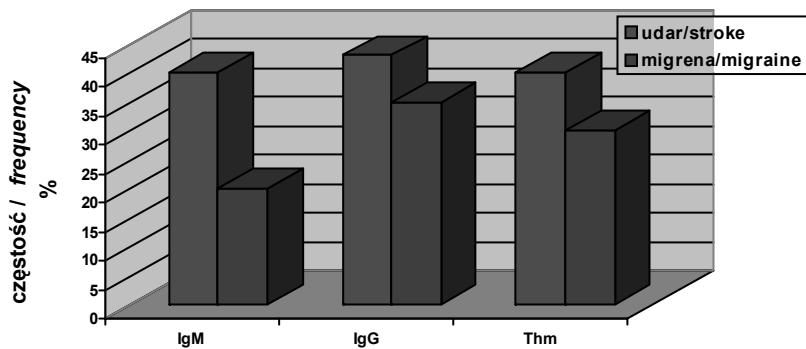
Badana grupa <i>Group examined</i>	ACL-M n (%)		ACL-G n (%)		Thm n (%)	
	negatywne <i>negative</i>	pozytywne <i>positive</i>	negatywne <i>negative</i>	pozytywne <i>positive</i>	negatywne <i>negative</i>	pozytywne <i>positive</i>
Udar / <i>Stroke</i>	24(60)	16(40)	23(58)	17(43)	24(60)	16(40)
Migrena / <i>Migraine</i>	32(80)	8(20)	26(65)	14(35)	28(70)	12(30)
χ^2 *	2,92		0,41		0,49	
p	0,09		0,49		0,48	

n – liczebność / *number of patients*

% – częstość procentowa / *percentage frequency*

*test χ^2 / χ^2 test

Z przeprowadzonej analizy wynika, że choć największa częstość pozytywnych wartości aCL i Thm wystąpiła w grupie z udarem, to jednak różnice wynikające z porównania jej z grupą migreny, nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej. Rozkłady częstości tych parametrów w obu grupach ilustruje rycina 18.



Ryc. 18. Różnice częstości występowania pozytywnych wartości stężeń aCL-M i -G oraz Thm pomiędzy udarem a migreną

Fig. 18. Differences of frequency of occurrence of positive values of aCL-M, -G and Thm between stroke and migraine

W następnym etapie badań porównano grupę z udarem z grupą kontrolną. Zestawiono częstość występowania pozytywnych i negatywnych wartości prze-

ciwciał antykardiolipinowych i trombomoduliny. Rozkład częstości badanych parametrów oraz wyniki zastosowanej statystyki przedstawiono w tabeli 18.

Tab. 18. Częstość występowania pozytywnych wartości stężeń aCL i Thm w grupie z udarem i kontrolnej

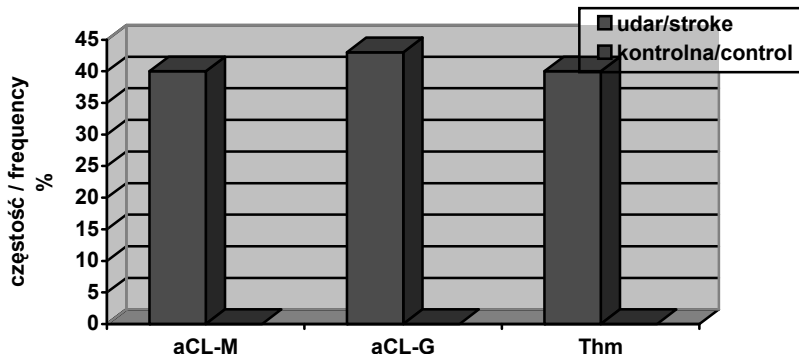
Table 18. Frequency of occurrence of positive values of aCL and Thm in stroke and control group

Badana grupa <i>Group examined</i>	ACL-M n (%)		ACL-G n (%)		Thm n (%)	
	negatywne <i>negative</i>	pozytywne <i>positive</i>	negatywne <i>negative</i>	pozytywne <i>positive</i>	negatywne <i>negative</i>	pozytywne <i>positive</i>
Udar / <i>Stroke</i>	24(60)	16(40)	23(58)	17(43)	24(60)	16(40)
Kontrolna <i>Control</i>	30(100)	0	30(100)	0	30(100)	0
χ^2^*	13,37		14,61		13,37	
p	0,0003		0,0001		0,0003	

n – liczebność / *number of patients* % – częstość procentowa / *percentage frequency*

*test χ^2 z poprawką Yatesa / χ^2 test with Yates correction

Przeprowadzona analiza statystyczna dla badanych parametrów wykazała, że pacjenci z udarem, w porównaniu ze zdrowymi dziećmi charakteryzowali się znacząco częściej ($p < 0,001$) występowaniem pozytywnych wartości stężeń przeciwciał antykardiolipinowych w klasie M oraz G immunoglobulin, a także pozytywnych wartości trombomoduliny. W grupie z udarem, u ok. 40% pacjentów stwierdzono pozytywne wartości wszystkich badanych parametrów. Uzyskane istotne różnice w częstości pozytywnych wartości prezentuje rycina 19.



Ryc. 19. Różnice częstości występowania pozytywnych wartości stężeń aCL-M, -G i Thm pomiędzy grupą z udarem a kontrolną

Fig. 19. Differences of frequency of occurrence of positive values of aCL-M, -G and Thm between stroke and control group

W dalszej części przeprowadzono podobne do powyższego porównanie częstości występowania pozytywnych wartości analizowanych zmiennych w grupie z migreną i kontrolnej. Zestawienie częstości i wartości statystyk zawiera tabela 19.

Tab. 19. Częstość występowania pozytywnych wartości stężeń aCL i Thm w grupie z migreną i kontrolnej

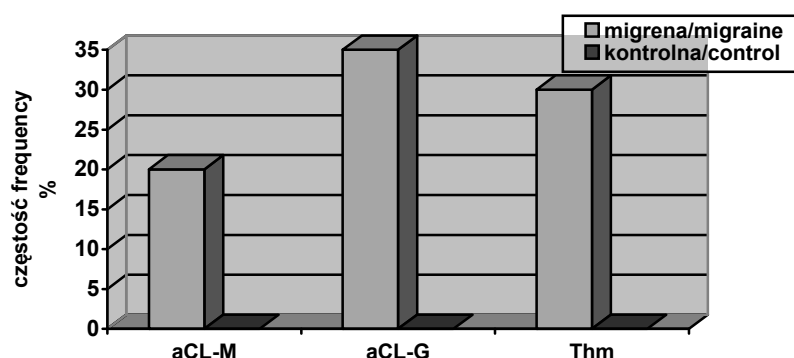
Table 19. Frequency of occurrence of positive values of aCL and Thm in migraine and control group

Badana grupa <i>Group examined</i>	ACL-M n (%)		ACL-G n (%)		Thm n (%)	
	negatywne negative	pozytywne positive	negatywne negative	pozytywne positive	negatywne negative	pozytywne positive
Migrena / <i>Migraine</i>	32(80)	8(20)	26(65)	14(35)	28(70)	12(30)
Kontrolna <i>Control</i>	30(100)	0	30(100)	0	30(100)	0
χ^2 *	4,94		11,03		8,85	
p	0,03		0,0009		0,003	

n – liczebność / *number of patients* % – częstość procentowa / *percentage frequency*

*test χ^2 z poprawką Yatesa / χ^2 test with Yates correction

Wszystkie analizowane zmienne różniły się istotnie. Wyniki analizy, pozwalają stwierdzić na poziomie istotności $p < 0,05$, że w grupie z migreną istotnie częściej występowały pozytywne wartości przeciwciał antykardiolipinowych w klasie M immunoglobulin, a na poziomie $p < 0,001$ – przeciwciał aCL w klasie G immunoglobulin. Poziom istotności różnic dotyczący trombomoduliny wynosił $p < 0,01$. Pozytywne wartości występowały tylko u pacjentów z migreną. Rozkład częstości ilustruje rycina 20.



Ryc. 20. Różnice częstości występowania pozytywnych wartości aCL-G i Thm pomiędzy migreną a grupą kontrolną

Fig. 20. Differences of frequency of occurrence of positive values of aCL-G and Thm between migraine and control group

6.3. Analiza występowania pozytywnych i negatywnych aCL i Thm w zależności od rodzaju migreny

Przedmiotem pogłębionej dalszej analizy stała się grupa z migreną.

W pierwszym etapie sprawdzano prawdopodobieństwo istnienia związku pomiędzy występowaniem pozytywnych wartości badanych parametrów a rodzajem migreny. Rozkład analizowanych częstości w grupie migreny z aurą i bez aury oraz wyniki zastosowanej analizy statystycznej prezentuje tabela 20.

Tab. 20. Częstość występowania pozytywnych wartości aCL i Thm w grupie migreny z aurą i bez aury
 Table 20. Frequency of occurrence of positive values of aCL and Thm in migraine with aura and migraine without aura

Badana grupa <i>Group examined</i>	ACL-M n (%)		ACL-G n (%)		Thm n (%)	
	negatywne negative	pozytywne positive	negatywne negative	pozytywne positive	negatywne negative	pozytywne positive
Migrena z aurą <i>Migraine with aura</i>	18(72)	7(28)	19(76)	6(24)	12(48)	13(52)
Migrena bez aury / <i>Migraine without aura</i>	14(93)	1(7)	7(46,7)	8(53,3)	15(100)	0
χ^2 *	1,5		3,55		9,31	
p	0,22		0,06		0,002	

n – liczebność / *number of patients* % – częstość procentowa / *percentage frequency*

*test χ^2 lub z poprawką Yatesa / χ^2 test with Yates correction

Rozróżnienie typu migreny na – z aurą i bez aury, nie miało istotnego znaczenia dla wartości przeciwciał antykardiolipinowych w klasie M i G immunoglobulin. Stwierdzone różnice częstości pozytywnych i negatywnych wartości parametrów pomiędzy oboma rodzajami migreny nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej. Natomiast pozytywne wartości trombomoduliny występowały tylko w migrenie z aurą, co różniło istotnie statystycznie obie grupy ($p < 0,01$).

W dalszej kolejności prześledzono wpływ rodzaju aury na badane zmienne. Zestawiono częstości parametrów w migrenie z aurą wzrokową i z aurą czuciową. Wyniki analizy wraz z rozkładem częstości zawarte zostały w tabeli 21.

Otrzymane wartości zastosowanego testu w analizie statystycznej i jego poziomu istotności, pozwoliły na stwierdzenie, że rodzaj aury nie ma istotnego wpływu na częstość występowania pozytywnych wartości zarówno przeciwciał aCL, jak i trombomoduliny w grupie migreny z aurą.

Tab. 21. Częstość występowania pozytywnych wartości aCL i Thm w grupie migreny z aurą wzrokową i czuciową
 Table 21. Frequency of occurrence of positive values of aCL and Thm with migraine with visual and sensual aura

Migrena <i>Migraine</i>	ACL-M n (%)		ACL-G n (%)		Thm n (%)	
	negatywne <i>negative</i>	pozytywne <i>positive</i>	negatywne <i>negative</i>	pozytywne <i>positive</i>	negatywne <i>negative</i>	pozytywne <i>positive</i>
Z aurą wzrokową <i>Visual aura</i>	12(66,7)	6(33,3)	10(55,6)	8(44,4)	9(50)	9(50)
Z aurą czuciową <i>Sensual aura</i>	6(85,7)	1(14,3)	2(28,6)	5(71,4)	4(57,1)	3(42,9)
χ^2 *	0,21		0,59		0,02	
p	0,65		0,44		0,90	

n – liczebność / *number of patients*

% – częstość procentowa / *percentage frequency*

* test χ^2 z poprawką Yatesa / χ^2 test with Yates correction

6.4. Analiza występowania pozytywnych i negatywnych aCL i Thm w zależności od płci i wieku

Sprawdzono także istnienie zależności pomiędzy płcią a częstością występowania wysokich wartości aCL w udarze i migrenie. Rozkłady częstości pozytywnych i negatywnych wartości parametrów w poszczególnych grupach z uwzględnieniem płci oraz wyniki zastosowanych testów statystycznych zawiera tabela 22.

Przeprowadzona analiza nie wykazała istotnych różnic pomiędzy płciami w częstości występowania wysokich wartości przeciwciał antykardiolipinowych w klasie M i G immunoglobulin w żadnej z badanych grup. U dziewczynek z grupy udaru podobnie często występowały pozytywne wartości badanych parametrów jak u chłopców z tej grupy. Podobnie nieistotne okazały się te różnice z uwzględnieniem płci w grupie z migreną.

Tab. 22. Częstości występowania pozytywnych wartości aCL u dziewczynek i chłopców z udarem i migreną

Table 22. Frequency of occurrence of positive values of aCL in girls and boys with stroke and migraine

Badana grupa Group examined	Płeć Gender	ACL-M n (%)		χ^2 *	p	ACL-G n (%)		χ^2 *	p
		negatywne negative	pozytywne positive			negatywne negative	pozytywne positive		
Udar Stroke	M/M	16 (66,7)	8 (33,3)	1,11	0,29	15 (62,5)	9 (37,5)	0,61	0,43
	K/F	8 (50)	8 (50)			8 (50)	8 (50)		
Migrena Migraine	M/M	16 (80)	4 (20)	0,16	0,69	12 (60)	8 (40)	0,44	0,51
	K/F	16 (80)	4 (20)			14 (70)	6 (30)		

M – mężczyźni / male

K – kobiety / female

n – liczebność / number of patients

% – częstość procentowa / percentage frequency

* test χ^2 z poprawką Yatesa / χ^2 test with Yates correction

Analizę częstości pozytywnych wartości trombomoduliny w zależności od płci w obu grupach przedstawiono w tabeli 23.

Tab. 23. Częstość występowania pozytywnych wartości trombomoduliny u dziewczynek i chłopców z udarem i migreną

Table 23. Frequency of occurrence of positive values Thm in girls and boys with stroke and migraine

Badana grupa Group examined	Płeć Gender	Thm n (%)		χ^2 *	p
		negatywne negative	pozytywne positive		
Udar / Stroke	M/M	12(50)	12(50)	1,57	0,21
	K/F	12(75)	4(25)		
Migrena / Migraine	M/M	15(75)	5(25)	0,99	0,32
	K/F	11(55)	9(45)		

M – mężczyźni / male

K – kobiety / female

n – liczebność / number of patients

% – częstość procentowa / percentage frequency

* test χ^2 z poprawką Yatesa / χ^2 test with Yates correction

Zastosowane testy analizy statystycznej nie wykazały istotnych różnic pomiędzy płciami odnośnie częstości występowania wysokich wartości trombotomoduliny. Częstość pozytywnych i negatywnych wartości trombotomoduliny u dziewczynek w grupie z udarem była podobna jak u chłopców. Podobnie brak zależności pomiędzy częstością wartości pozytywnych od płci stwierdzono w grupie z migreną.

Przeanalizowano również wpływ wieku na osiągnięte wartości przeciwciał antykardiolipinowych i trombotomoduliny w grupie z udarem i migreną. Uzyskane wyniki obliczeń współczynników korelacji wieku z poszczególnymi badanymi parametrami przedstawia tabela 24.

Tab. 24. Korelacje wieku i obecności występowania pozytywnych wartości wybranych przeciwciał u osób z udarem i migreną

Table 24. Correlation of age and appearance of positive values of selected antibodies in patients with stroke and migraine

Korelacja <i>Correlation</i>	Grupa <i>Group</i>			
	Udar / <i>Stroke</i>		Migrena / <i>Migraine</i>	
	r	p	r	p
ACL-M pozytywne / wiek <i>ACL-M positive / age</i>	-0,28	0,37	-0,35	0,26
ACL-G pozytywne / wiek <i>ACL-G positive / age</i>	-0,18	0,58	0,15	0,61
Thm pozytywne / wiek <i>Thm positive / age</i>	0,07	0,84	-0,17	0,60

* współczynnik korelacji r-Pearsona / *Pearson coefficient of correlation*

Żadna z testowanych korelacji nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej. Można więc stwierdzić, że wiek pacjentów nie miał wpływu na częstość występowania podwyższonych wartości aCL oraz trombotomoduliny w żadnej z badanych grup.

6.5. Analiza występowania pozytywnych i negatywnych aCL i Thm w zależności od zmian w badaniach neuroobrazowych

Istotnym dla prowadzonych badań była analiza zmian w badaniach neuroobrazowych i ich związek z wartościami badanych zmiennych. Tabela 25 przedstawia takie zestawienie w odniesieniu do występowania zmian w badaniu MRA.

Nie wykazano zależności pomiędzy częstością występowania podwyższonych wartości aCL-M i aCL-G a istnieniem zmian w badaniu MRA. Istotność różnic ($p < 0,05$) uzyskano dla trombomoduliny. U 23 pacjentów (70%), u których nie stwierdzono zmian w naczyniach notowano pozytywne wartości Thm, w porównaniu z 1 (14%) pacjentem ze zmianami naczyniowymi.

Tab. 25. Związek częstości występowania pozytywnych wartości aCL i Thm ze zmianami w badaniu MRI/MRA u osób z udarem
 Table 25. Correlation of frequency of occurrence of positive values of aCL and Thm with changes in MRI/MRA examination in patients with stroke

MRI/MRA	N	ACL-M n (%)		ACL-G n (%)		Thm n (%)	
		negatywne <i>negative</i>	pozytywne <i>positive</i>	negatywne <i>negative</i>	pozytywne <i>positive</i>	negatywne <i>negative</i>	pozytywne <i>positive</i>
Bez zmian w naczyniach <i>Without vessels changes in</i>	33	14 (42)	19 (58)	13 (39)	20 (61)	10(30)	23 (70)
Zmiany naczyniowe <i>Vessells changes in</i>	7	2 (29)	5 (71)	4 (57)	3 (43)	6 (86)	1 (14)
χ^2^*		0,06		0,20		5,27	
p		0,79		0,66		0,02	

n – liczebność / *number of patients* % – częstość procentowa / *percentage frequency*

N – liczebność grupy / *number of patients in group*

* test χ^2 z poprawką Yatesa / χ^2 test with Yates correction

Podobnej analizy dokonano u pacjentów, u których wykonano tradycyjną angiografię mózgową (AEG) (tab. 26).

Analiza statystyczna wykazała różnice w częstości występowania pozytywnych wartości przeciwciał antykaroliolinowych w klasie G ($p=0,01$) oraz trombomoduliny ($p<0,01$) u osób z udarem ze zmianami i bez zmian w badaniu AEG. Wśród osób ze zwężeniami tętnic w badaniu AEG wszyscy (7) mieli pozytywne miana aCL w klasie G i wszyscy, z wyjątkiem jednego, pozytywne w klasie M oraz trombomoduliny.

Wszyscy pacjenci (7), u których nie stwierdzono w badaniu AEG zmian w naczyniach mieli negatywne miana trombomoduliny, tylko jeden pacjent miał pozytywne miana aCL w klasie G i dwóch w klasie M.

Tab. 26. Częstość występowania pozytywnych wartości aCL i Thm w zależności od wyniku badania AEG u osób z udarem

Table 26. Occurrence of positive values of aCL and Thm in correlation with result of AEG examination in patients with stroke

AEG	N	ACL-M n (%)		ACL-G n (%)		Thm n (%)	
		negatywne negative	pozytywne positive	negatywne negative	pozytywne positive	negatywne negative	pozytywne positive
Bez zmian w naczyniach <i>Without vessels changes</i>	7	5(71)	2(29)	6(86)	1(14)	7(100)	0
Zwężenie <i>Stenosis</i>	7	1(14)	6(86)	0	7(100)	1(14)	6(86)
Nieprawidłowości <i>Anomalies</i>	2	0	2(100)	1(50)	1(50)	0	2(100)
χ^2 *		3,81		6,13		9,14	
p		0,06		0,01		0,003	

n – liczebność / number of patients % – częstość procentowa / percentage frequency

N – liczebność grupy / number of patients in group

* test χ^2 z poprawką Yatesa / χ^2 test with Yates correction

Badania takie przeprowadzono również analizując wyniki badań tomografii komputerowej mózgu (TK) (tab. 27).

W oparciu o zastosowane metody analizy statystycznej nie znaleziono istotnego związku pomiędzy wynikami badań tomografii komputerowej a częstością występowania pozytywnych wartości badanych parametrów.

Tab. 27. Występowanie pozytywnych wartości aCL i Thm w zależności od wyniku badania TK u osób z udarem

Table 27. Occurrence of positive values of aCL and Thm in correlation with the result of CT examination in patients with stroke

TK/CT	N	ACL-M n (%)		ACL-G n (%)		Thm n (%)	
		negatywne <i>negative</i>	pozytywne <i>positive</i>	negatywne <i>negative</i>	pozytywne <i>positive</i>	negatywne <i>negative</i>	pozytywne <i>positive</i>
Ognisko podkorowe <i>Subcortical focus</i>	11	4(36)	7(64)	5(45)	6(55)	6(55)	5(45)
Ognisko korowe <i>Cortical focus</i>	16	8(50)	8(50)	5(31)	11(69)	4(25)	12(75)
Ognisko korowo- podkorowe <i>Cortico-subcortical focus</i>	13	4(31)	9(69)	7(54)	6(46)	6(46)	7(54)
χ^2^*		1,19		1,55		2,67	
p		0,55		0,46		0,27	

n – liczebność / *number of patients* % – częstość procentowa / *percentage frequency*

N – liczebność grupy / *number of patients in group*

* test χ^2 / χ^2 test

U wszystkich badanych z przebyłym udarem niedokrwiennym wykonano oznaczenia wartości następujących czynników krzepnięcia: współczynnik aPTT, fibrynogen, antytrombina III (ATIII) białko C (PC) białko S (PS), oporność na aktywność białka C (APC-R). Uzyskane średnie wartości analizowanych zmiennych wraz zakresem norm dla poszczególnych czynników przedstawione zostały w tabeli 38.

Uzyskane średnie wartości tych pomiarów mieściły się w granicach normy. Niewielkie nieprawidłowości wartości czynników układu krzepnięcia obserwowano u nielicznych pacjentów. U 3 spośród 40 badanych stwierdzono nieznacz-

nie obniżony współczynnik APC-R, u 2 – obniżoną wartość białka C oraz również u 2 – białka S.

Tab. 28. Średnie wartości czynników krzepnięcia w grupie z udarem
Table 28. Mean values of coagulation factors in stroke group

	1 %	2 INR	3 sek	4	5 sek	6 g/l	7 %	8 %	9 %	10
M	92,3	1,12	35,9	1,09	19,75	2,52	109,25	95,72	102,73	3,03
SD	7,37	0,08	3,91	0,12	1,21	0,35	8,55	17,99	10,82	0,72
Norma <i>norm</i>	80-120	0,9-1,3	28-36	0,8-1,2	16-21	1,8-3,5	75-125	70-140	70-130	>2

1 – czas protrombinowy / *prothrombin time*

2 – INR

3 – czas częściowej tromboplastyny po aktywacji / *activated partial thrombotin time*

4 – współczynnik APTT / *APTT coefficient*

5 – czas trombinowy / *trombin time*

6 – fibrynogen / *fibrinogen*

7 – Antytrombina III / *Anit-thrombin III*

8 – Białko C / *Protein C*

9 – Białko S / *Protein S*

10 – współczynnik APC-R / *APC-R coefficient*

6.6. Wyniki średnich wartości aCL, Thm i β 2-GPI w chwili zachorowania i w badaniu kontrolnym

Istotnym dla prowadzonych badań byłoby wykazanie jak kształtują się wartości badanych cech: przeciwciał antykardiolipinowych, β 2-glikoproteiny I, trombomoduliny – na początku zachorowania i po kilku miesiącach obserwacji.

Badania takie wykonano tylko w grupie 7 dzieci (wcześniej nie było możliwości ich wykonywania), zatem mała liczebność grupy nie pozwoliła na wyciągnięcie wniosków. Niemniej otrzymane wyniki ujęto w tabeli 29, 30 i 31.

Zastosowanie odpowiednich testów statystycznych dla powtórzonych pomiarów nie wykazało istotnych statystycznie zmian w zakresie żadnego parametru.

Tab. 29. Porównanie średnich wartości stężeń przeciwciał aCL (U/ml) w klasach IgA, IgM i IgG w chwili zachorowania i w badaniu kontrolnym

Table 29. Comparison of mean values of aCL (U/ml) antibodies in IgA, IgM, IgG class at the onset of disease and at the control examination

	ACL					
	A ¹	A ²	M ¹	M ²	G ¹	G ²
M	2,45	1,15	6,27	3,00	4,67	7,48
SD	2,06	0,77	3,29	2,24	4,32	7,86
t*	1,56		4,00		8,00	
p	0,17		0,09		0,31	

M – średnia arytmetyczna / *arithmetical mean* SD – odchylenie standardowe / *standard deviation*

*test t dla prób zależnych / *t-test for dependent samples*

¹ – wartość stężenia przeciwciał aCL w chwili zachorowania / *value of aCL antibodies at the onset of disease*

² – wartość stężenia przeciwciał aCL po ustąpieniu objawów / *value of aCL antibodies after disappearing of symptoms*

Tab. 30. Porównanie średnich wartości stężeń przeciwciał β2-GPI (U/ml) w klasach IgA, IgM i IgG w chwili zachorowania i w badaniu kontrolnym

Table 30. Comparison of mean values of β2-GPI (U/ml) antibodies IgA, IgM, IgG class at the onset of disease and at the control examination

	β2-GPI					
	A ¹	A ²	M ¹	M ²	G ¹	G ²
M	3,16	2,89	1,13	1,01	0,72	1,36
SD	1,81	2,84	0,47	0,59	0,54	1,53
t*	9,00		10,00		9,00	
p	0,39		0,92		0,75	

M – średnia arytmetyczna / *arithmetical mean* SD – odchylenie standardowe / *standard deviation*

* test t dla prób zależnych / *t-test for dependent samples*

¹ – wartość stężenia przeciwciał β2-GPI w chwili zachorowania / *value of β2-GPI antibodies at the onset of disease*

² – wartość stężenia przeciwciał β2-GPI po ustąpieniu objawów / *value of β2-GPI antibodies after disappearing of symptoms*

Tab. 31. Porównanie średnich wartości stężeń przeciwciał trombomoduliny (ng/ml) w chwili zachorowania i w badaniu kontrolnym

Table 31. Comparison of mean values of thrombomodulin antibodies (ng/ml) at the onset of disease and at the control examination

	Thm ¹	Thm ²
M	36,09	43,58
SD	8,95	17,65
t*	8,00	
p	0,31	

M – średnia arytmetyczna / *arithmetical mean*

SD – odchylenie standardowe / *standard deviation*

* test t dla prób zależnych / *t-test for dependent samples*

¹ – wartość stężenia przeciwciał Thm w chwili zachorowania
value of thrombomodulin antibodies at the onset of disease

² – wartość stężenia przeciwciał Thm po ustąpieniu objawów
value of thrombomodulin antibodies after disappearing of symptoms

Podsumowanie wyników badań

- Średnie stężenia przeciwciał antykardiolipinowych w klasie A i G immunoglobulin, średnie wartości trombomoduliny i β 2-GPI w klasie A różniły się istotnie pomiędzy trzema badanymi grupami.
- U pacjentów z udarem i migreną występują istotne różnice w średnich wartościach stężenia przeciwciał antykardiolipinowych w klasie A immunoglobulin oraz wartościach β 2-GPI w klasie A.
- Pacjentów z udarem w porównaniu ze zdrowymi charakteryzują istotnie wyższe wartości stężeń aCL w klasie A i G immunoglobulin oraz Thm.
- Pacjenci z migreną w porównaniu z grupą kontrolną wykazują wyższe wartości stężeń aCL w klasie G immunoglobulin, trombomoduliny.
- Analiza procentowa wykazała, że najczęściej pozytywne wartości stężeń aCL stwierdzono w klasie G immunoglobulin w grupie z udarem.

- W grupie zdrowych osób nie występowały pozytywne wartości przeciwciał antykardiolipinowych w żadnej z klas immunoglobulin.
- Pozytywne wartości trombomoduliny występują najczęściej w udarze, a nieco rzadziej w migrenie. W grupie kontrolnej nie obserwowano wysokich wartości.
- Nie stwierdzono obecności pozytywnych wartości $\beta 2$ -GPI w żadnej z badanych grup.
- Liczba chorych z pozytywnymi wartościami aCL i Thm w udarze, w porównaniu z migreną nie różniła się istotnie.
- W migrenie z aurą częściej występowały pozytywne wartości Thm.
- Stężenia aCL oraz trombomoduliny nie były zależne od wieku i płci pacjentów w żadnej z badanych grup.
- Pacjenci ze zmianami w naczyniach mózgowych, w badaniach neuroobrazowych (MRA i AEG), mieli częściej pozytywne wartości trombomoduliny i pozytywne wartości aCL w klasie G.
- U wszystkich pacjentów z udarem średnie wartości badanych czynników krzepnięcia mieściły się w granicach normy.
- Średnie wartości aCL, Thm oraz $\beta 2$ -GPI u 7 badanych chorych w chwili zachorowania, nie różniły się istotnie od tych uzyskanych w badaniu kontrolnym.

Najistotniejsze zależności przedstawiono na schemacie (ryc. 21):

aCL
<p>Średnie stężenia:</p> <p style="text-align: center;">UDAR > MIGRENA*</p> <p style="text-align: center;">UDAR > KONTROLNA** MIGRENA > KONTROLNA***</p> <p>Częstość pozytywnych wartości:</p> <p style="text-align: center;">UDAR = MIGRENA KONTROLNA = 0</p> <p>* w klasie A immunoglobulin **w klasie A i G immunoglobulin *** w klasie G immunoglobulin</p>
Thm
<p>Średnie stężenia:</p> <p style="text-align: center;">UDAR = MIGRENA UDAR > KONTROLNA MIGRENA > KONTROLNA</p> <p>Częstość pozytywnych wartości:</p> <p style="text-align: center;">UDAR = MIGRENA KONTROLNA = 0</p>
β2-GP I
<p>Średnie stężenia:</p> <p style="text-align: center;">UDAR > MIGRENA*</p> <p style="text-align: center;">UDAR = KONTROLNA MIGRENA < KONTROLNA*</p> <p>Częstość pozytywnych wartości:</p> <p style="text-align: center;">UDAR = 0 MIGRENA = 0 KONTROLNA = 0</p> <p>* w klasie A immunoglobulin</p>

Ryc. 21. Schemat najistotniejszych zależności pomiędzy grupami w zakresie zmiennych
 Fig. 21. Scheme of the most important implications between groups in examined variables

7. OMÓWIENIE WYNIKÓW I Dyskusja

W populacji dziecięcej częstość występowania ostrych chorób naczyniowych mózgu oceniana jest, według pierwszych przeprowadzonych i opublikowanych badań przez Schoenberga, na 2,52 na 100 000/rok do 13,0 na 100 000/rok według Giroud i wsp. [95, 222]. Te rozbieżności wynikają przede wszystkim z uwzględnienia różnych typów udarów (niedokrwiennego i krwotocznego), z różnej liczebności badanych grup, wieku badanych pacjentów oraz różnych grup etnicznych, do których należą dzieci. Natomiast występowanie udarów niedokrwiennych mózgu obserwowano z częstością 0,63/ 100 000/ rok według badań prowadzonych przez Schoenberga i wsp. w Rochester w 1978 roku [222]. Przegląd piśmiennictwa kolejnych lat wskazuje na ich występowanie od 0,58 do 7,9 na 100 000/ rok [211]. W przedstawionym materiale wystąpiły u 0,67% spośród 6000 dzieci hospitalizowanych w Klinice Neurologii Rozwojowej w ciągu 10 lat. Brak jest danych epidemiologicznych w Polsce pozwalających na porównanie moich wyników.

W chwili wystąpienia udaru najczęściej było dzieci w wieku 5 lat (5 dzieci) oraz 11 lat (5 dzieci). Częściej byli to chłopcy niż dziewczynki (7:3), podobnie jak w badaniach innych autorów [71, 82, 210, 214]. Odnośnie wieku, to obserwowane są one najczęściej między 1 a 6 rokiem życia, chociaż w niektórych pracach częściej byli to nastolatki [59]. Wynika to prawdopodobnie z częstszego występowania u dzieci starszych chorób zasadniczych predysponujących do wystąpienia udaru, takich jak choroby układowe, szczególnie guzkowe zapalenie tętnic. Prac zajmujących się taką analizę jest jednak niewiele.

Przeprowadzone przeze mnie badania katamnesticzne u dzieci po przebytym udarze niedokrwiennym mózgu wykazały utrwalone objawy niedowładu połowiczego u 17 (42,5%) badanych. Lynch w dużej grupie obserwowanych pacjentów u połowy stwierdził zaburzenia ruchowe [155]. Podobne spostrzeżenia

poczyniła Steinlin i wsp., bowiem w grupie 20 dzieci, u 11 utrzymywały się objawy niedowładu połowiczego [234].

Padaczka w grupie badanych dzieci z udarem wystąpiła w 12,5% (5 dzieci). W piśmiennictwie jest niewiele prac dotyczących jej występowania po przebytym udarze niedokrwiennym. Zwykle prowadzone były one na małej grupie pacjentów, a problem padaczki nie był w nich szeroko omawiany. Jej występowanie ocenia się na 17, a nawet do 50 % [61, 83, 160, 224]. Yang i wsp. w grupie 75 dzieci rozpoznali napady nawracające u 28,8% [257]. W badaniach autorki z 1996 roku w grupie 56 dzieci po przebyciu ostrych chorób naczyniowych mózgu padaczka wystąpiła u 26,8%, a wśród 41 badanych w 2007 roku z udarem niedokrwiennym mózgu, padaczkę rozpoznano u 14,6% (6 dzieci) [193, 195]. Należy zaznaczyć, że w pierwszej pracy do badania były włączone wszystkie dzieci, zarówno z udarami niedokrwiennymi, jak i krwotocznymi, w drugim, tylko z udarami niedokrwiennymi, stąd różnice w otrzymanych wynikach.

U 7 (15%) dzieci stwierdzono pogorszenie funkcjonowania intelektualnego i funkcji poznawczych – 3 z nich uczęszcza do szkoły specjalnej, u 4 obserwuje się trudności w nauce wynikające z zaburzeń pamięci i koncentracji uwagi. U 1 dziecka obserwuje się nadpobudliwość i zaburzenia snu. Analizę neuropsychologicznych zaburzeń wynikających z przebytego udaru mózgu przeprowadził Mancini i wsp. w 1997 roku oraz Guimaraes i wsp. w 2002 roku, a także Pavlovic i wsp. w 2006 [104, 160, 191]. Jedno z ostatnich prezentowanych na ten temat badań to doniesienie Simma i wsp. z 2007 roku [231]. Autorzy tych doniesień zwrócili uwagę, że dzieci, u których rozwinęła się padaczka, mają więcej problemów neuropsychologicznych niż te, które przebyły udar i nie mają padaczki. Na częstość problemów neuropsychologicznych wynikających z przebycia udaru mózgu u dzieci zwraca uwagę również Steinlin i wsp. w pracy z 2004 roku [234]. 13 spośród 16 badanych dzieci miało zaburzenia koncentracji uwagi, zaburzenia zachowania i emocji, a także zaburzenia snu. Wszystkie te wyniki

wskazują na konieczność objęcia dzieci po przebytych udarach nie tylko opieką neurologiczną, ale także psychologiczno-pedagogiczną.

W analizowanej przeze mnie grupie u 5 dzieci, u których wystąpiła padaczka, napady pojawiły się od 2 do 3 miesięcy od ostrego zachorowania, u 1 stwierdza się upośledzenie umysłowe w stopniu lekkim, u pozostałych rozwój intelektualny jest prawidłowy, dzieci te mają trudności szkolne (zaburzenia koncentracji uwagi).

Stwierdzono związek ciężkości tych następstw z wiekiem dzieci, bowiem 3 dzieci z obniżonym rozwojem intelektualnym zachorowało w wieku 3 i 4 lat. Podobne wyniki uzyskano w badaniach publikowanych przez Ganesan i wsp. w 2000 roku [83]. Im młodsze dziecko w chwili wystąpienia udaru, szczególnie poniżej roku, tym możliwość wystąpienia padaczki i upośledzenia umysłowego jest większa. Inaczej wygląda problem zaburzeń mowy. Udary mające miejsce przed 1 rokiem życia, w mniejszym stopniu wpływają na zaburzenia mowy, niż uszkodzenia, które występują w późniejszym okresie życia. Problem afazji podarowej w zależności od wieku dziecka poruszył w swojej pracy Gout i wsp. [98]. W mojej pracy u jednego chłopca utrzymywały się objawy afazji mieszanej, w chwili zachorowania miał 14 lat.

Odnośnie lokalizacji ogniska uszkodzenia – korowe czy podkorowe – i wpływu na prognozowanie, zdania autorów są podzielone. Część uważa, że lepsze są rokowania w uszkodzeniach podkorowych, inni, że w korowych [64, 296]. DeVeber i wsp. nie stwierdzili żadnego związku [61]. W mojej pracy z 1996 roku stwierdzałam częstsze występowanie padaczki u dzieci z ogniskiem w korze mózgu [193]. Natomiast badania prowadzone w grupie dzieci z udarem niedokrwinnym w 2007 roku wykazały u trójga ogniska korowo-podkorowe [195]. Przebieg udaru u tych dzieci był ciężki, w późniejszym okresie stwierdzono u nich upośledzenie umysłowe. U dzieci, u których ogniska lokalizowały się w korze lub istocie podkorowej, napady występowały rzadziej, dzieci te miały problemy szkolne.

Trudno na podstawie opublikowanych badań wnioskować, od czego zależą następstwa udarów mózgu. Wynika to przede wszystkim z małej liczebności grup badanych dzieci. Wyniki przedstawione przeze mnie wskazują, że następstwa udarów mózgu bez wątpienia w znacznym stopniu zależą od wieku dziecka w czasie zachorowania. Po udarach w okresie wczesnego dzieciństwa rokowanie, zwłaszcza co do rozwoju umysłowego, jest znacznie gorsze. Oczywiście nie bez znaczenia jest lokalizacja ogniska niedokrwiennego – lewa czy prawa półkula – co w istotny sposób wpływa w przyszłości na wyniki w nauce i wystąpienie zaburzeń mowy.

Zgodnie z postawionym celem dokonałam porównania badanych grup – z udarem niedokrwiennym, migreną i kontrolną – porównanie to wykazało, że różnią one istotnie ze względu na wartości stężeń zarówno przeciwciał antykardioproteinowych, trombomoduliny, i w mniejszym stopniu – β 2-glikoproteiny I. Różnice te widoczne są przede wszystkim w klasie G i A immunoglobulin. Przeprowadzone badania wykazały, że średnie wartości stężeń przeciwciał antykardioproteinowych (aCL) w klasie A i G immunoglobulin są najwyższe w grupie z udarem (2,79; SD=2,25), w migrenie wynoszą 1,88; SD=1,39, najniższe zanotowano w grupie kontrolnej (1,33; SD=0,79). Jednak średnie w żadnej z tych grup nie osiągnęły wartości pozytywnych. Porównanie średnich wartości stężeń aCL pomiędzy grupą z udarem i migreną, wykazało istotnie wyższe wartości w klasie A u pacjentów z udarem. Różnice te są bardziej widoczne przy porównaniu grupy z udarem z grupą kontrolną. Uzyskano bowiem znacznie wyższe wartości aCL w klasie A i G w grupie z udarem. Również porównanie grupy z migreną i kontrolną wykazało wyższe wartości IgG w grupie z migreną. Grupa kontrolna zatem charakteryzowała się najniższymi średnimi wartościami aCL.

Istotnym było prześledzenie częstości występowania pozytywnych wartości badanych zmiennych w poszczególnych grupach. Najczęściej pozytywne wartości aCL wystąpiły w klasie G immunoglobulin w grupie z udarem u 17 dzieci (43%), z migreną u 14 (35%). Wysokich wartości nie uzyskano w grupie kontro-

Inej. Podobne wyniki uzyskano w klasie M immunoglobulin – 16 dzieci (40%) z udarem i 8 (20%) z migreną. W klasie A nie obserwowano podwyższonych przeciwciał w żadnej z badanych grup.

Interpretacja uzyskanych wyników jest trudna z wielu powodów, m.in. z braku międzynarodowej standaryzacji badań, ustalonych norm dla poszczególnych grup wiekowych, badań na dużych grupach dzieci w różnym czasie od zachorowania, a przede wszystkim badań parametrów określanych w niniejszej pracy z udziałem dzieci w różnych przedziałach wiekowych. W dzieciństwie układ krzepnięcia dynamicznie się zmienia, co powoduje zmiany wartości czynników biorących udział w procesie hemostazy. Uwzględnienie zatem wieku dziecka jest ważne przy interpretacji wyników badań laboratoryjnych układu krzepnięcia.

W dostępnym piśmiennictwie brak jest jednoznacznie określonych norm wartości IgG, IgA, IgM aCL u dzieci, co powoduje, że nie jest możliwe porównanie otrzymanych wyników badań. W badaniach przeprowadzonych przez Sherry i wsp. oraz Malleson i wsp., a także Molta i wsp., grupę kontrolną stanowiły zdrowe osoby dorosłe [cyt. za 12]. Natomiast w badaniach, w których uczestniczyły dzieci jako grupa kontrolna, nie jest jasno określone, że były to dzieci zdrowe [cyt. za 12]. Prezentowane w piśmiennictwie badania różnią się również metodami testów immunoenzymatycznych ELISA oraz metodą przeprowadzonej analizy statystycznej.

Najbardziej rzetelne i wiarygodne są badania przeprowadzone przez Avcin i wsp. w 2001 roku w grupie dzieci zdrowych – 29 dzieci w wieku przedszkolnym i 32 nastolatków [12]. Autorzy oznaczali przeciwciała antykardiolipinowe, a także przeciw β 2-glikoproteinie I. Badania te wykazały nieco większe wartości aCL u nastolatków w porównaniu z dziećmi młodszymi.

W wielu badaniach prowadzonych w latach dziewięćdziesiątych, zarówno na świecie, a także w Polsce, wykazano podwyższone miano przeciwciał aCL u chorych z udarem mózgu. W badaniach Zielińskiej i wsp. w grupie 194 pacjen-

tów 25,3% miało wysokie miano przeciwciał aCL w ostrej fazie udaru, natomiast w grupie 100 osób zdrowych – tylko 6% [266]. W badaniach Krześniak-Bohdan i wsp. u 53 młodych osób po udarze niedokrwiennym u 1/3 stwierdzono obecność przeciwciał aCL [144]. Z piśmiennictwa wynika, że rola przeciwciał antykardiolipinowych w udarach niedokrwiennych u osób dorosłych jest niepodważalna [52].

W tych samych latach ukazały się również artykuły mówiące o występowaniu przeciwciał antyfosfolipidowych w chorobach neurologicznych, w tym również w udarach u dzieci. Jak już pisałam we wstępie, pierwsze takie doniesienie pochodzi z 1991 roku i przedstawia opis przypadku 8 miesięcznego chłopca z zespołem antyfosfolipidowym i udarem niedokrwiennym.

Od tego czasu pojawiły się kolejne prace. Zawierają one jednak opisy pojedynczych przypadków lub badania na małych grupach pacjentów, często z różnymi chorobami naczyniowymi mózgu lub w różnych innych chorobach neurologicznych u dzieci. Najczęściej doniesienia dotyczą występowania aCL w chorobach układowych [33, 91].

Przegląd piśmiennictwa dotyczącego przeciwciał antykardiofosfolipidowych wskazuje na częstsze występowanie wysokich wartości w udarach mózgu u osób dorosłych, szczególnie u młodych dorosłych, niż u dzieci. Badania w grupie młodych dorosłych przeprowadzali między innymi Nencini i wsp. oraz Brey i wsp. [40, 180]. W 2002 roku Brey i wsp. przeprowadzili po raz pierwszy takie badania u młodych kobiet [41]. Otrzymane wyniki wskazują na częstsze dodatnie wyniki aCL w udarach u młodych kobiet niż w grupie kontrolnej. Autorzy zwrócili uwagę, że pacjenci nie mieli infekcji ani też zaburzeń dotyczących układu krzepnięcia. Podkreśla się bowiem, wzrost wartości aCL w infekcjach oraz w gorączce [166, 205, 260]. Dzieci objęte badaniem w niniejszej pracy były zdrowe i nie miały objawów infekcji w czasie wykonywania badania. Jedne z wcześniejszych prac dotyczących obecności aCL w udarach u dzieci są autorstwa Angeliniego i wsp. [7]. Aż 10 (76%) dzieci (średnia wieku 10 lat) z udarem

niedokrwinnym uważanym za idiopatyczny wykazywało nieprawidłowości w zakresie przeciwciał antykardiolipinowych, bądź tocznia układowego. Podwyższone wartości obserwowano głównie w klasie G immunoglobulin, co pokrywa się z wynikami autorki. Uzyskano bowiem najwyższe wartości w klasie G i A immunoglobulin. Schöning i wsp. stwierdzili u 9 dzieci obecność aCL jako przyczynę udarów [223]. Kirkham i wsp. w pracy w 2000 roku analizują między innymi udział aCL w udarach u dzieci [134]. Podkreślają, że wyższe wartości przeciwciał antykardiolipinowych notowano u 1/3 dzieci z udarami. Wyniki badań z Great Ormond Street Hospital są podobne – 37 na 100 dzieci miało podwyższone wartości IgG lub IgM lub obie, oznaczane w ostrym okresie choroby [134]. U 14 z nich stwierdzono również podwyższenie tych klas immunoglobulin w badaniach kontrolnych, chociaż w większość były to wartości poniżej 40GPL jednostek. Według tych autorów, nie ma ewidentnych danych na to, aby dzieci z obecnością aCL, w ostrej fazie udaru poddane były terapii antykoagulantami, choć u dorosłych takie postępowanie jest zalecane by zredukować ryzyko nawrotu incydentów.

Analizując otrzymane przez różnych badaczy wyniki, należy podkreślić, że nie zawsze wiemy, czy udar u tych dzieci był idiopatyczny, a zatem wyższe wartości przeciwciał antykardiolipinowych były jego przyczyną. U dzieci objętych badaniem w niniejszej pracy nie ustalono etiologii udaru, podobnie jak w badaniach Angeliniego. Można sądzić zatem, że przeciwciała antykardiolipinowe stanowiły przyczynę udarów u tych pacjentów. Nie można traktować tego spostrzeżenia jako wniosku, bowiem uzyskane wartości nie przekroczyły norm, były jednak wyższe niż w grupie kontrolnej.

Nie bez znaczenia jest czas wykonywanych badań w zależności od ostrego zachorowania. W grupie 40 badanych dzieci z udarem, tylko 7 (wcześniej nie było możliwości wykonania tego badania) miało wykonane badanie w ostrym okresie choroby a następnie po ustąpieniu udaru. Zmiany w zakresie żadnego parametru tj. aCL, Thm i β 2-GPI nie okazały się istotne statystycznie.

Obecność przeciwciał antykardiolipinowych zwiększa tendencję do nawrotów udarów, których częstość wzrasta 8-krotnie w porównaniu z osobami, u których te przeciwciała nie występują [127, 189]. Badania na dużej grupie 301 pacjentów przeprowadzili Lanthier i wsp. [149]. Ich wyniki nie potwierdziły tego spostrzeżenia, bowiem nawroty obserwowano u 38% dzieci z ujemnymi aCL i u 26% z dodatnimi. Odnośnie nawrotów, wiele prac wskazuje, że najczęściej mają one miejsce u dzieci chorobą moyamoya, niedokrwistością sierpowatą oraz arteriopatią po przebyciu ospy wietrznej i dodatnimi aCL. Nie bez znaczenia jest wysokość poziomu wartości aCL. Nieliczne badania, przeprowadzające taką analizę, wskazują, że najczęściej u pacjentów z wysokimi wartościami aCL dochodzi do nawrotów udaru [152]. U żadnego badanego przeze mnie dziecka nie było ponownego wystąpienia udaru i nie miały one wysokich wartości aCL. Można zatem sądzić, że poziomy aCL w ostrej fazie udaru mogą mieć znaczenie prognostyczne, co powinno zachęcać do wykonywania tych badań.

Ważnym zagadnieniem, chociaż rzadko rozpoznawanym u dzieci, jest pierwotny zespół antyfosfolipidowy. Badania przeprowadzone przez Cervera i wsp. na dużej grupie pacjentów poniżej 15 r.ż. wykazały jego obecność tylko u 2,8% [cyt. za 91]. Berkun i wsp. przeprowadzili w grupie 28 dzieci z zespołem antyfosfolipidowym analizę objawów klinicznych i wyników badań laboratoryjnych [22]. Najczęstszymi początkowymi objawami tego zespołu był udar mózgu lub zator żylny. Pacjenci obserwowani przez autorkę nie spełniali kryteriów dla rozpoznania pierwotnego zespołu antyfosfolipidowego. Niemniej, ze względu na możliwości wystąpienia udaru na podłożu tego zespołu i konieczności zastosowania następnie terapii antykoagulantami, jego diagnostyka winna być uwzględniona u dzieci z udarem.

Większość chorych dorosłych obarczona jest wieloma czynnikami ryzyka udaru mózgu jak nadciśnienie, hypercholesterolemia, zaburzenia rytmu serca, miażdżyca, palenie papierosów. Dzieci objęte moim badaniem były wolne od

tych obciążeń, zatem istnieje większe prawdopodobieństwo roli aCL w wystąpieniu u nich udaru.

Wykluczenie zespołów nadkrzepliwości (badania ATIII, PC, PS, APC-R) jako przyczyny udarów niedokrwiennych w grupie badanych przez mnie pacjentów oraz wartości aCL, które nie przekroczyły granic normy, nie pozwalają jednoznacznie stwierdzić, czy obecność przeciwciał kardiolipinowych ma charakter koincydentalny, czy przyczynowo-skutkowy. Na razie bardzo trudno jest na to pytanie odpowiedzieć.

Nasi pacjenci byli zdrowi, wykluczono u nich choroby autoimmunologiczne, zaburzenia dotyczące układu krzepnięcia – zatem przeciwciała antykardiolipinowe mogły stanowić mechanizm – inicjujący uszkodzenie komórek śródbłónka i doprowadzać do udaru.

Pierwsza praca mówiąca o związku aCL z migreną pochodzi z 1978 roku i jest autorstwa Brandta i Lessela [36]. Kolejne prace, które ukazały się w następnych latach nie dały odpowiedzi na pytanie, jaka jest rola aCL w migrenie [228, 242, 245].

Tsakiris i wsp. nie stwierdzili istotnych różnic dotyczących wartości aCL u osób dorosłych z migreną i zdrowych [245]. Hering i wsp. obserwowali 94 pacjentów z migreną i nie stwierdzili u nich dodatnich wartości przeciwciał antykardiolipinowych [108]. Autorzy uważają, że obecność aCL w migrenie jest zjawiskiem przypadkowym.

W badaniach przeprowadzonych przez autorkę w 2006 roku u dzieci z rozpoznaną migreną średnie wartości aCL nie przekroczyły norm [193].

Podobnie w badaniach przeprowadzonych w niniejszej pracy średnie stężenie aCL w klasie G immunoglobulin w grupie z migreną było znamienne wyższe niż w grupie kontrolnej, niższe natomiast niż w grupie z udarem. U 14 (35%) spośród 40 badanych dzieci wystąpiły pozytywne wartości aCL w klasie IgG oraz u 8 (20%) w klasie M immunoglobulin. Ponieważ jednak średnie wartości nie przekroczyły normy, ich udział w patogenezie migreny wydaje się wątpliwy.

Różnicowanie typu migreny na migrenę z aurą i bez aury nie miało istotnego znaczenia dla wartości aCL w klasie M i G immunoglobulin. Również rodzaj aury (wzrokowa, czuciowa) nie miał wpływu na ich wartość. Zatem, żaden z rozpatrywanych czynników nie wpływał na wartości aCL.

Verotti i wsp. w swojej pracy dotyczącej 40 dzieci, w tym 22 z migreną (z aurą i bez aury) oraz 18 z migreną z przedłużoną aurą i tzw. zawałem migrenowym, nie potwierdzili również związku aCL z migreną [248]. Także badania Avcin i wsp. z 2004 r. nie wykazały istotnych różnic wartości aCL między dziećmi z migreną, napięciowymi bólami głowy oraz dziećmi zdrowymi [13].

Natomiast Angelini i wsp. w grupie 17 dzieci z migreną z aurą u 6 (35,5%) stwierdzili dodatnie wartości aCL [7]. Niektórzy autorzy wnioskują, że u pacjentów z migreną z aurą i dodatnimi aCL obserwuje się częściej aurę wzrokową i czuciową [244].

Trudno jak widać na podstawie cytowanych prac, a także uzyskanych przez mnie wyników, wnioskować o znaczeniu aCL w migrenie. Ich obecność wskazuje, co należy podkreślić, na potrzebę obserwacji pacjentów z dodatnimi aCL i migreną w aspekcie występowania chorób autoimmunologicznych, zwłaszcza tocznia układowego.

Istotnym zagadnieniem wydaje się być związek migreny z udarem i zawałem migrenowym. Jednak dokładne zależności pomiędzy migreną a ryzykiem udarów u dzieci nie są znane [211]. Badania wskazują, na częste wystąpienie udaru u młodych dorosłych, którzy w dzieciństwie mieli migrenę [207]. Riikonen i wsp. w 1994 roku stwierdzili zawał migrenowy u 6 pacjentów [208]. Autor nie podaje, jakie były wartości aCL u tych dzieci. Wöber-Bingöl i wsp. opisali dwa przypadki zawału migrenowego u dzieci [256]. Również udar mózgu w przebiegu napadu migreny u dwójki dzieci opisał Ebinger i wsp. w 1999 roku [74]. Autorzy większości prac uważają, że związek pomiędzy migreną a udarem jest przypadkowy.

Przeprowadziłam analizę bólów głowy u dzieci z chorobami naczyniowymi mózgu u dzieci (praca w druku), z której wynika, że część dzieci z udarem niedokrwiennym miała przed wystąpieniem objawów ogniskowych bóle głowy, nie miały one jednak typowych objawów migreny z aurą, a więc nie spełniały wszystkich kryteriów (szczególnie kryterium A-1 lub więcej objawów aury utrzymuje się powyżej 60 min) wg klasyfikacji IHS z 2004 roku [105].

Ponieważ sądzimy, że aCL mogą być czynnikiem ryzyka udaru, a udar może wystąpić w migrenie z aurą, pacjenci z migreną i dodatkimi aCL powinni być obserwowani w aspekcie istnienia u nich chorób naczyniowych.

Wyraźne różnice pomiędzy badanymi grupami a kontrolną widoczne są w odniesieniu do średnich wartości Thm. Najwyższe wartości średnich stężeń obserwowano w grupie z udarem ($M=47,07$; $SD=27,3$), grupa z migreną charakteryzowała się niższymi wartościami ($M=37,08$; $SD=8,15$). W kontrolnej były one wyraźnie niskie ($M=24,77$; $SD=2,71$). Wysokie wartości Thm występują podobnie często u dzieci z udarem (14 dzieci – 40%), jak i migreną (12 dzieci – 30%). W kontrolnej grupie nie obserwowano wysokich wartości u żadnego dziecka.

W piśmiennictwie brak jest prac dotyczących udziału Thm w udarach i migrenie u dzieci. Pojedyncze doniesienia dotyczą osób dorosłych. Tylko w nielicznych ośrodkach badawczych obserwowano wzrost stężenia rozpuszczalnej trombomoduliny w udarze mózgu [32, 128]. Pacjenci dorośli często byli obarczeni miażdżycą, nadciśnieniem czy cukrzycą, stąd porównanie tych wyników z wynikami otrzymanymi u naszych pacjentów nie wydaje się słuszne. Doniesienia związane z obecnością Thm dotyczą głównie chorób przebiegających z zapaleniem naczyń jak: ziarniniak Wegnera, choroba Takayashu, guzkowe zapalenie tętnic, toczeń układu trzewny. Nie zostało jasno zdefiniowane jaki jest związek Thm z udarem mózgu, jego przebiegiem, a szczególnie etiologią. Uzyskuje się różne wyniki – w zależności od czasu dokonania pomiaru – w ostrej fazie udaru – czy też po 1 czy 2 miesiącach po zachorowaniu [29, 30, 182, 185].

Gerdes i wsp. przeprowadzili badania w grupie 269 pacjentów: 90 po przebytych udarach mózgu, 86 - po zawale mięśnia sercowego i 93 z chorobą tętnic obwodowych [92]. Pacjenci ci byli obarczeni nadciśnieniem, cukrzycą, hypercholesterolemią i paleniem papierosów. Oznaczenie poziomu rozpuszczalnej Thm dokonano 3 miesiące po udarze. Podczas katamnezy trwającej średnio 3,5 lat 28 pacjentów miało nowy zawał mięśnia sercowego, a 25 miało udar niedokrwieny. Pacjenci z udarem niedokrwienym mieli wyższy poziom Thm niż z zawałem mięśnia sercowego. Te wyniki wg autorów potwierdzają, że Thm jest markerem uszkodzeń lub aktywacji komórek śródbłonna u tych pacjentów.

Obserwowane przeze mnie dzieci nie były obarczone ww. czynnikami ryzyka.

Nomuro i wsp. dokonali oznaczeń poziomu Thm w ostrej fazie udaru, a następnie po miesiącu od zachorowania [182]. Badania przeprowadzili też w grupie kontrolnej. Dokonali ciekawego spostrzeżenia, obserwowali bowiem niewielki wzrost wartości Thm w badaniach kontrolnych. Największy wzrost odnotowali u pacjentów, u których udar spowodowany był zatorami blaszek miażdżycowych, niższy w przypadku zatoru pochodzenia sercowego. Udowodnionym jest, że poziom rozpuszczalnej trombomoduliny wzrasta w przypadku uszkodzenia komórek śródbłonna. Nie jest jednak jasno sprecyzowane, czy zależy to od ciężkości udaru, czy też jego patomechanizmu. Nomuro i wsp. dokonali ważnego spostrzeżenia. Nie zaobserwowali wzrostu poziomu Thm w ostrej fazie udaru; wyniki nie różniły się znacząco w porównaniu z grupą kontrolną. W mojej pracy u 7 dzieci, u których wykonano badanie na początku i po ustąpieniu udaru poziom Thm nie różnił się. Potwierdza to hipotezę, że poziom Thm w naczyniach mózgowych jest niski.

Ciekawe badania odnośnie Thm przeprowadzili Olivot i wsp. [185]. Obserwacji poddali pacjentów z udarem mózgu i zawałem serca i dokonali analizy stężenia Thm, jej korelacji z ciężkością udaru i ostrością zawału serca. Wysoki

poziom Thm wg autorów jest złym wskaźnikiem prognostycznym u osób z obciążonym wywiadem dotyczącym chorób naczyniowych.

Johansson i wsp. nie znajdują związku pomiędzy Thm a wystąpieniem udaru [125]. Zważywszy jednak na funkcje i działanie Thm, zwłaszcza na śródbłonki naczyń, wysuwanie wniosków w tym zakresie powinno być ostrożne zwłaszcza, że zwykle nie wiemy jaki jest obraz ściany naczynia, bowiem badań patologicznych dotyczących tej kwestii jest niewiele.

Trzecia analizowana cecha, jaką była β -2 glikoproteina I w trzech badanych grupach wykazała najwyższe średnie wartości w klasie A immunoglobulin u pacjentów z udarem ($M=3,05$; $SD=2,39$), podobnie w grupie kontrolnej ($M=3,05$; $SD=1,42$). Najniższe zanotowano w migrenie ($M=1,29$; $SD=1,25$). W piśmiennictwie polskim brak jest publikacji dotyczących β 2-GPI w chorobach naczyniowych mózgu u dzieci. Nieliczne prace dotyczące tego zagadnienia przeprowadzone były u osób dorosłych. Białko to zostało wykryte stosunkowo niedawno stąd prac dotyczących β 2-GPI w różnych grupach schorzeń jest niewiele. W piśmiennictwie zagranicznym znajdujemy doniesienia o przeciwciałach przeciwko β 2-GPI w toczniu układowym i zespole antyfosfolipidowym u dzieci autorstwa von Scheven i wsp. oraz Avcin i wsp. [12, 221]. Pierwsze doniesienie dotyczące obecności przeciwciał przeciw- β 2-GPI w udarze u dziecka, to praca Katsarou i wsp pochodząca z 2003 roku. [126]. Autorzy opisali przypadek 20 miesięcznego chłopca z przebyłym udarem niedokrwiennym mózgu, u którego stwierdzono wysokie stężenie immunoglobuliny G przeciw β 2-GPI w pierwszym badaniu i znacznie wyższe po 6 tygodniach. Nie stwierdzono obecności innych przeciwciał związanych z zespołem antyfosfolipidowym. Chłopiec był leczony niskimi dawkami aspiryny. W 2003 roku Ebeling i wsp. opisała sześćoro dzieci z udarem mózgu spowodowanym zakrzepem naczyń mózgowych, u których stwierdzono przeciwciała skierowane przeciw β 2-GPI [72]. W grupie pacjentów, zarówno z udarem jak i migreną, opisanych w niniejszej pracy nie stwierdzono pozytywnych wartości β 2-GPI.

Biorąc pod uwagę rodzaj zmian, tj. zwężenie naczyń mózgowych, w badaniach MRA i angiografii u badanych przeze mnie dzieci, można przepuszczać, że mieliśmy do czynienia z patomechanizmem zakrzepowym udaru, a jak wynika z piśmiennictwa przeciwciała β 2-GPI mają związek z zakrzepicą. Moje badania nie wykazały jednak wzrostu β 2-GPI.

Ważną wydaje się analiza wyników częstości występowania badanych zmiennych w poszczególnych typach migreny – z aurą i bez aury, bowiem ciągle toczą się dyskusje czy te dwa typy migreny to dwie różne jednostki chorobowe [216].

Moje badania wykazały tylko istotnie różne wartości Thm w migrenie z aurą. Inne badane zmienne, jak β 2-GPI, a szczególnie aCL, których wzrostu można byłoby się spodziewać w migrenie z aurą, nie wykazały istotnych zmian. Nie miał również znaczenia rodzaj aury migrenowej. Wiek, a także płeć nie miały wpływu na wystąpienie pozytywnych wartości badanych zmiennych.

Poszukiwałam zależności pomiędzy zmianami w badaniach neuroobrazowych a badanymi zmiennymi. U chorych z udarem, u których uwidoczniono w badaniu AEG zwężenie w naczyniach, istotnie częściej występowały pozytywne miana aCL – u 7 (100%) dzieci w klasie G immunoglobulin oraz u 6 (86%) w klasie M. Stwierdzono również pozytywne wartości Thm u 6 (86%) dzieci ze zwężeniem i 2 (100%) z nieprawidłowościami w przebiegu naczyń.

Mechanizmy, w których przeciwciała antykardiolipinowe mogą prowadzić do udarów, jak wiemy, są różne [47, 262, 265]. Interpretując uzyskane wyniki można przypuszczać, że wskutek interakcji z fosfolipidami błon komórkowych, zwłaszcza komórek śródbłonna naczyń i krwinek płytkowych, mogłyby one naruszać równowagę mechanizmu hemostazy i przyczyniać się do powstania zakrzepu.

Kontrola czynników krzepnięcia takich jak: współczynnik PTT, fibrynogen, AT III, PC, PS, oporność na aktywne białko C, których nieprawidłowości mogą mieć wpływ na powstanie zakrzepu, nie wykazała w grupie badanych z udarem

dzieci znaczących nieprawidłowości. Średnie wartości pomiarów mieściły się w granicach normy. Przegląd piśmiennictwa wskazuje, że oporność na aktywne białko C jest najważniejszą wrodzoną przyczyną zakrzepicy żyłnej a także tętniczej [183, 207]. Inne wymienione czynniki związane z koagulopatiami również odgrywają znaczącą rolę w powstawaniu udaru u dzieci [129, 148]. Niektórzy autorzy są zdania, że zaburzenia układu krzepnięcia, a szczególnie dziedziczny niedobór naturalnych antykoagulantów jest rzadko spotykany [139, 164]. Pomimo uzyskania prawidłowych wyników w niniejszej pracy, badania te należy jednak wykonywać, szczególnie u dzieci z udarami o niejasnej etiologii. Leczenie bowiem może zapobiegać ich nawrotom, co jest szczególnie ważne, ze względu na następstwa, jakie wywołują.

Istotnym dla prowadzonych badań są wyniki badanych zmiennych w ostrej fazie udaru i po kilku miesiącach obserwacji. Zbyt mała liczba pacjentów (7) nie pozwala na wyciągnięcie wiążących wniosków. W naszym przypadku wyniki te były porównywalne.

Pomimo, że znaczeniu i roli takich czynników jak przeciwciała kardiolipinowe i trombomodulina poświęca się coraz więcej uwagi i miejsca, to jednak, jak wskazuje dokonana przeze mnie analiza piśmiennictwa, nie udało się badaczom określić czy wzrost poziomu ich wartości w udarach i migrenie u dorosłych, a szczególnie u dzieci, ma charakter raczej koincydentalny czy przyczynowo-skutkowy.

Moje badania przeprowadzone na dużej grupie pacjentów, zarówno z udarem jak i migreną, nie dały również pewnej odpowiedzi w tej kwestii. Ponieważ jednak średnie wartości badanych zmiennych nie przekroczyły norm, można wnioskować, że nie stanowią one niezależnego czynnika ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu oraz migreny u dzieci. Niemniej wykazanie przeze mnie po raz pierwszy w piśmiennictwie wzrostu trombomoduliny oraz przeciwciał kardiolipinowych zarówno w udarach jak i migrenie u dzieci w porównaniu z grupą kontrolną, jest zachętą do prowadzenia dalszych badań i rozstrzygnięcia czy ten

wzrost jest zjawiskiem pierwotnym, odzwierciedlającym być może nie uwidocz-
niony w badaniach naczyniowych (AEG, MRA) proces zapalny w naczyniach
mózgowych, czy też jest reakcją układu odpornościowego na ten proces.

8. WNIOSKI

Uzyskane wyniki pozwoliły na wysunięcie następujących wniosków:

1. W oparciu o zastosowaną analizę statystyczną stwierdzono, że u dzieci z udarem niedokrwiennym oraz z migreną w porównaniu ze zdrowymi istnieją istotnie statystycznie różne wartości przeciwciał kardiolipinowych, trombomoduliny i β 2-glikoproteiny I.
2. Stwierdzono występowanie istotnie statystycznie częściej podwyższonych wartości przeciwciał antykardiolipinowych w klasie A i G immunoglobulin u pacjentów z udarem. Pacjenci z migreną wykazują wyższe wartości aCL w klasie G immunoglobulin, a także β 2-glikoproteiny I w klasie A immunoglobulin. W obu grupach były częściej podwyższone wartości trombomoduliny.
3. Wyniki przeprowadzonej analizy wykazały istotnie statystycznie częstsze występowanie podwyższonych wartości Thm w migrenie z aurą.
4. Stwierdzono występowanie istotnie częściej podwyższonych wartości przeciwciał antykardiolipinowych w klasie G i M oraz trombomoduliny u osób z udarem ze stwierdzonymi zmianami w badaniach neuroobrazowych.

Wątpliwości i niejasności wynikające z pracy wskazują na potrzebę dalszych badań i poszukiwania mechanizmów, jakie u niektórych dzieci doprowadzają do wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu, bądź predysponują do migreny.

9. STRESZCZENIE

Udar niedokrwienny jest chorobą rzadko występującą u dzieci. Obserwowany jest z częstością od 0,63 do 7,9 na 100 000 populacji dziecięcej w ciągu roku. Pomimo wykonywania wielu nowych badań (badania neuroobrazowe, genetyczne, metaboliczne), etiologia udaru u dzieci pozostaje nieustalona w około 30-50% zachorowań.

W pracy oceniano, które – oprócz podawanych w piśmiennictwie – czynników ryzyka mogą stanowić przyczynę udarów, oraz czy czynniki te predysponują do występowania migreny u dzieci.

Badania dotyczyły przeciwciał antykardiolipinowych (aCL), trombomoduliny (Thm) oraz β 2-glikoproteiny I (β 2-GPI)

Celem badań było przeanalizowanie:

1. Czy istnieją różnice wartości aCL, Thm i β 2-GPI u dzieci z udarem niedokrwiennym, z migreną oraz u dzieci zdrowych.
2. Czy w udarze niedokrwiennym i migrenie występuje podwyższenie wartości aCL, Thm i β 2-GPI, a jeśli tak, to których klas immunoglobulin.
3. Czy rodzaj migreny (z aurą i bez aury) wpływa na wartość badanych zmiennych.
4. Czy istnieje zależność wartości aCL, Thm i β 2-GPI od zmian w badaniach neuroobrazowych.

Badaniem objęto 110 pacjentów, w tym 80 dzieci hospitalizowanych od stycznia 1993 roku do grudnia 2003 roku w Klinice Neurologii Rozwojowej Katedry Neurologii Akademii Medycznej w Gdańsku oraz 30 zdrowych ochotników.

W grupie tej było 40 pacjentów po przebytych udarze niedokrwiennym mózgu, u których nie ustalono etiologii udaru oraz 40 dzieci z migreną (15 z migreną bez aury i 25 z aurą). Grupa kontrolna składała się z 30 dzieci (14 dziewczy-

nek i 16 chłopców) – zdrowych ochotników (bez chorób autoimmunologicznych i bólów głowy w wywiadzie).

U 40 dzieci po przebytych udarach niedokrwiennym mózgu przeprowadzono badania katamnesticzne w okresie od 6 miesięcy do 9 lat od ostrego okresu choroby. Badania aCL, β 2-GPI i Thm w ostrej fazie wykonano tylko u 7 dzieci, następnie powtórzono je w okresie 6–12 miesięcy.

Krew do badania pobierano w godzinach rannych, na czczo. Przed jej pobraniem wykluczano obecność ostrych chorób zapalnych u dzieci. Oznaczano stężenie przeciwciał antykardiolipinowych (aCL) i przeciw β 2-glikoproteinie I (β 2-GPI) w klasie A, M, G immunoglobulin oraz stężenie trombomoduliny (Thm). Oznaczeń dokonano metodą immunoenzymatyczną (ELISA). Określenia tych parametrów dokonano również u dzieci z migreną (w okresie bez bólu głowy) i w grupie kontrolnej. Najważniejsze wyniki przeprowadzonych badań przedstawiają się następująco:

Średnie stężenia aCL w klasie A i G immunoglobulin, średnie wartości Thm i β 2-GPI w klasie A różniły się istotnie pomiędzy trzema badanymi grupami.

U pacjentów z udarem i migreną występują istotne różnice w średnich wartościach stężenia aCL w klasie A immunoglobulin oraz wartościach β 2-GPI w klasie A.

Pacjentów z udarem w porównaniu ze zdrowymi charakteryzują istotnie wyższe wartości stężeń aCL w klasie A i G immunoglobulin oraz Thm.

Pacjenci z migreną w porównaniu z grupą kontrolną wykazują wyższe wartości stężeń aCL w klasie G immunoglobulin, trombomoduliny.

Analiza procentowa wykazała, że najczęściej pozytywne wartości stężeń aCL stwierdzono w klasie G immunoglobulin w grupie z udarem, nieco rzadziej w migrenie.

W grupie zdrowych osób nie występowały pozytywne wartości przeciwciał antykardiolipinowych w żadnej z klas immunoglobulin.

Podobnie – pozytywne wartości Thm występują najczęściej w udarze, nieco rzadziej w migrenie. W grupie kontrolnej nie obserwowano wysokich wartości trombomoduliny.

Nie stwierdzono obecności pozytywnych wartości $\beta 2$ -GPI w żadnej z badanych grup.

Liczba chorych z pozytywnymi wartościami aCL i Thm w udarze, jak i w migrenie nie różniła się istotnie.

Stężenia aCL oraz Thm nie były zależne od wieku i płci pacjentów w żadnej z badanych grup.

Pacjenci ze zmianami w naczyniach mózgowych, w badaniach neuroobrazowych (MRA i AEG), mieli częściej pozytywne wartości trombomoduliny i pozytywne wartości aCL w klasie G.

Średnie wartości aCL, Thm oraz $\beta 2$ -GPI u 7 badanych chorych w chwili zachorowania, nie różniły się istotnie od wartości uzyskanych w badaniu po ustąpieniu ostrych objawów udaru.

10. SUMMARY

Ischemic stroke is a rare disease in children. It is observed with a frequency of 0.63–7.9 per 100000 children /year. Despite carrying out many new researches (neuroradiological, genetic, metabolic), etiology of the stroke in children remains still unknown in about 30–50% cases.

In this study, I try to evaluate, which of the risk factors – among these known from the literature – can be cause of the stroke and if any of them predispose to migraine in children.

Research contains the concentration of anticardiolipin antibodies (aCL), thrombomodulin (Thm) and β 2-glycoprotein I (β 2-GPI).

The aim of the study was to analyse:

1. If there is a difference in the values of aCL, Thm and β 2-GPI in children with ischemic stroke, with migraine and control group.
2. If higher values of aCL, Thm and β 2-GPI are noticed in ischemic stroke and migraine and if it is true, in what class of immunoglobulin.
3. If the kind of migraine (with aura and without aura) has an influence on the studied values.
4. If there is a dependence of values for aCL, Thm and β 2-GPI on changes in neuroradiological examination

One hundred and ten patients were included in the study, comprising 80 children hospitalized from January 1993 till December 2003 in the Department of Developmental Neurology, Chair of Neurology Medical University of Gdańsk and 30 healthy volunteers.

In this group there were 40 patients after an ischemic stroke of an unknown etiology and 40 children with migraine (15 – migraine without aura and 25 – with aura). Control group consists of 30 children (14 girls and 16 boys) – healthy volunteers (no autoimmune disease and headaches in interview).

In 40 children after ischemic stroke the examinations in the period from 6 months to 9 years from the acute onset of stroke were carried out. The concentration of aCL, β 2-GPI and Thm in acute phase was established only in 7 children, then they were repeated in the period of 6–12 months.

The blood for the study was taken in the morning, on empty stomach. Acute inflammatory diseases were excluded before collecting samples. The concentration of anticardiolipin antibodies (aCL), anti β 2-glycoprotein I (β 2-GPI) in A, M, G classes of immunoglobulins and thrombomodulin (Thm) was determined according to an immunoenzyme method (ELISA). Examinations of all the above mentioned parameters were carried out in migrainous patients (in the interparoxysmal period) and in the control group. The most important results of the study are the following:

The mean values of aCL-A, aCL-G, mean values of Thm and β 2-GPI-A differed significantly among these three examined groups.

Patients with stroke differed significantly from the migraine group in the mean values of aCL-A and β 2-GPI-A.

Patients with stroke in comparison with the healthy group characterised significantly higher values of aCL-A, a-CL-G and Thm.

Patients with migraine had higher values of aCL-G, Thm and in comparison with the control group.

Proportional analysis showed the most often positive values of aCL in the group the stroke in class A, than in migraine patients and they were absent in the control group.

Similarly – the positive values of Thm occur most frequently in stroke patients, rarely in migraine. In the control group the high values were not noticed.

The positive values of β 2-GPI have not been revealed in none of the group.

The amount of patients with positive values of aCL and Thm in stroke and migraine groups did not differ significantly.

The concentration of aCL and Thm did not depend on age and gender of patients in all groups.

Patients with changes in cerebral vessels in neuroradiological examinations (MRA and AEG) showed more often the positive values of Thm and aCL-G.

The mean values of aCL, Thm and β 2-GPI in 7 patients at the onset of the disease did not differ significantly from the values obtained after the acute symptoms of the stroke.

11. PIŚMIENNICTWO

1. Adams G.T., Snieder H., McKie V.C., Clair B., Brambilla D., Adams R.J., Kutlar F., Kutlar A.: Genetic risk factors for cerebrovascular disease in children with sickle cell disease: design of case-control association study and genomewide screen. *BMC Med. Genet.* 2003, 4, 6-16.
2. Ahmed E., Stegmayr B., Trifunovic J., Weinehall L., Hallmans G., Lefvert A.K.: Anticardiolipin antibodies are not an independent risk factor for stroke: a incident case-referent study nested within the MONICA and Vasterbotten cohort project. *Stroke* 2000, 31, 1289-1293.
3. Aicardi J.: Cerebrovascular disorders. W: Diseases of the nervous system in childhood. J.Aicardi. London: Mac Keith Press, 1998, s.534-571.
4. Amlie-Lefond C., Sébire G., Fullerton H.J.: Recent developments in childhood arterial ischaemic stroke. *Lancet Neurol.* 2008, 7, 425-435.
5. Andrew P.A., Frampton C., Cameron J.S.: Antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1993, 342, 988-989.
6. Angelini L., Granata T., Zibordi F., Binelli S., Zorzi G., Besana C.: Partial seizures associated with antiphospholipid antibodies in childhood. *Neuropediatrics* 1998, 29, 249-253.
7. Angelini L., Ravelli A., Caporali R., Rumi V., Nardocci N., Martini A.: High prevalence antiphospholipid antibodies in children with idiopathic cerebral ischemia. *Pediatrics* 1994, 94, 500-503.
8. Angelini L., Zibordi F., Zorzi G., Nardocci N., Caporali R., Ravelli A., Martini A.: Neurological disorders, other than stroke, associated with antiphospholipid antibodies in childhood. *Neuropediatrics* 1996, 27, 149-153.
9. Annequin D., Tourniaire B., Massiou H.: Migraine and headache in childhood and adolescence. *Pediatr. Clin. North Am.* 2000, 47, 617-631.
10. Arboix A., Massons J., Garcia-Eroles L., Oliveres M., Balcells M., Targa C.: Migrainous cerebral infarction in the Sagrat Cor Hospital of Barcelona stroke registry. *Cephalalgia* 2003, 23, 389-394.
11. Asherson R.A.: A "primary" antiphospholipid syndrome? *J. Rheumatol.* 1988, 15, 1742-1752.

12. Avcin T., Ambrozic A., Kuhar M., Kveder T., Rozman B.: Anticardiolipin and anti- β 2 glycoprotein I antibodies in sera of 61 apparently healthy children at regular preventive visits. *Rheumatology* 2001, 40, 565-573.
13. Avcin T., Markelj G., Niksic V., Rener-Primec Z., Cucnik S., Zupancic M., Rozman B., Neubauer D.: Estimation of antiphospholipid antibodies in prospective longitudinal study of children with migraine. *Cephalalgia* 2004, 24, 831-837.
14. Aydinli N., Tatli B., Caliskan M., Ozmen M., Citak A., Unuvar A., Baykal T., Omeroglu R.E., Aydin K., Sencer S., Sencer A., Kiris T.: Stroke in childhood: experience in Istanbul, Turkey. *J. Trop. Pediatr.* 2006, 52, 158-162.
15. Barnes C., deVeber G.: Prothrombotic abnormalities in childhood ischaemic stroke. *Thromb. Res.* 2006, 118, 67-74.
16. Barnes C., Newall F., Chan A., Monagle P.: MTHFR mutation in childhood stroke. *Blood* 2001, 98, 95-98.
17. Barnes C., Newall F., Furnedge J., Mackay M., Monagle P.: Arterial ischaemic stroke in children. *J. Paediatr. Child Health* 2004, 40, 384-387.
18. Barreirinho S., Ferro A., Santos M., Costa E., Pinto-Basto J., Sousa A., Sequeiros J., Maciel P., Barbot C., Barbot J.: Inherited and acquired risk factors and their combined effects in pediatric stroke. *Pediatr. Neurol.* 2003, 28, 134-138.
19. Baumer J.H.: Childhood arterial stroke. *Arch. Dis. Child Ed. Pract.* 2004, 89, 50-53.
20. Baun M.R. de, Derdeyn C.P., McKinstry R.C.: Etiology of strokes in children with sickle cell anemia. *Ment. Retard. Dev. Disabil. Res. Rev.* 2006, 12, 192-199.
21. Bener A., Uduman S.A., Quassimi E.M., Khalaily G., Sztrihá L., Kilpelainen H., Obineche E.: Genetic and environmental factors associated with migraine in schoolchildren. *Headache* 2000, 40, 152-157.
22. Berkun Y., Padeh S., Barash J., Uziel Y., Harel L., Mukamel M., Revel-Vilk S., Kenet G.: Antiphospholipid syndrome and recurrent thrombosis in children. *Arthritis Rheum.* 2006, 55, 850-855.

23. Beynum van I.M., Smeitink J.A., den Heijer M., te Poele Pothoff M.T., Blom H.J.: Hyperhomocysteinemia: a risk factor for ischemic stroke in children. *Circulation* 1999, 99, 2070-2072.
24. Bille B.: Migraine in childhood and its prognosis. *Cephalalgia* 1981, 1, 71-75.
25. Bille B.: Migraine in school children. A study of the incidence and short-term prognosis, and a clinical, psychological and electroencephalographic comparison between children with migraine and matched controls. *Acta Paediatr.* 1962, 51, suppl.136, 1-151.
26. Biller J., Love B.B.: Cardiac disorders and stroke in children and young adults. W: *Stroke in children and young adults.* J.Biller, K.D. Mathews, B.B. Love (red.). Boston: Butterworth-Heinemann, 1994, s.83-101.
27. Biller J.: Hemostatic disorders presenting as cerebral infarction. W: *Stroke in children and young adults.* J.Biller, K.D.Mathews, B.B.Love (red.). Boston: Butterworth-Heinemann, 1994, s.113-131.
28. Biller J.: Atherosclerotic cerebral infarction in young adults. W: *Stroke in children and young adults.* J.Biller, K.D. Mathews, B.B. Love (red.). Boston: Butterworth-Heinemann, 1994, s. 45-57.
29. Blann A.D., Seigneur M., Steiner M., Boisseau M.R., McCollum C.N.: Circulating endothelial cell markers in peripheral vascular disease: relationship to the location and extent of atherosclerotic disease. *Eur. J. Clin. Invest.* 1997, 27, 916-921.
30. Blann A.D., McCollum C.N.: von Willebrand factor and soluble thrombomodulin as predictors of adverse events among subjects with peripheral or coronary atherosclerosis. *Blood Coagul. Fibrinolysis* 1999, 10, 375-380.
31. Blohorn A., Guegan-Massardier E., Triquenot A., Onnient Y., Tron F., Borg J.Y., Mihout B.: Antiphospholipid antibodies in the acute phase of cerebral ischaemia in young adults: a descriptive study of 139 patients. *Cerebrovasc. Dis.* 2002, 13, 156-162.
32. Boehme M.W., Schmitt W.H., Youinou P., Stremmel W.R., Gross W.L.: Clinical relevance of elevated serum thrombomodulin and soluble E-selectin in patients with Wegener's granulomatosis and other systemic vasculitides. *Am. J. Med.* 1996, 101, 387-394.

33. Boffa M., Lachassinne E.: Infant perinatal thrombosis and antiphospholipid antibodies: a review. *Lupus* 2007, 16, 634-641.
34. Bogousslavsky J., Regli F., van Melle G., Payot M., Uske A.: Migraine stroke. *Neurology* 1988, 38, 223-227.
35. Bonduel M., Sciuccati G., Hepner M., Torres A.F., Pieroni G., Frontroth J.P.: Prothrombotic disorders in children with arterial ischemic stroke and sinovenous thrombosis. *Arch. Neurol.* 1999, 56, 967-971.
36. Brandt K.D., Lessell S.: Migrainous phenomena in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1978, 21, 7-16.
37. Braun K.P., Kappelle L.J., Kirkham F., deVeber G.: Diagnostic pitfalls in paediatric ischaemic stroke. *Dev. Med. Child Neurol.* 2006, 48, 985-990.
38. Braun K.P., Rafay M.F., Uiterwaal C.S., Pontigon A.M., deVeber G.: Mode of onset predicts etiological diagnosis of arterial ischemic stroke in children. *Stroke* 2007, 38, 298-302.
39. Brey R.L., Abbott R.D., Curb D., Sharp D.S., Ross G.W., Stallworth C.L., Kittner S.J.: β 2-glycoprotein 1-dependent anticardiolipin antibodies and risk of ischemic stroke and myocardial infarction: the Honolulu Heart Program. *Stroke* 2001, 32, 1701-1706.
40. Brey R.L., Hart R.G., Sherman D.G., Tegeler C.H.: Antiphospholipid antibodies and cerebral ischemia in young people. *Neurology* 1990, 40, 1190-1196.
41. Brey R.L., Stallworth C.L., McGlasson D.L., Wozniak M.A., Wityk R.J., Stern B.J., Sloan M.A., Sherwin R., Price T.R., Macko R.F., Johnson C.J., Earley C.J., Buchholz D.W., Hebel J. R., Kittner S.J.: Antiphospholipid antibodies and stroke in young women. *Stroke* 2002, 33, 2396-2400.
42. Cardo E., Monros E., Colome C., Artuch R., Campistol J., Pineda M., Vilaseca M.A.: Children with stroke: polymorphism of the MTHFR gene, mild hyperhomocysteinemia, and vitamin status. *J. Child Neurol.* 2000, 15, 295-298.
43. Carolei A., Marini C., deMatteis G.: History of migraine and risk of cerebral ischaemia in young adults. *Lancet* 1996, 347, 1503-1506.
44. Celli C.M., Gharavi A.E., Chaimovich H.: Opposite β 2-glycoprotein I requirement for the binding of infectious and autoimmune

- antiphospholipid antibodies to cardiolipin liposomes is associated with antibody avidity. *Biochim. Biophys. Acta* 1999, 1416, 225-238.
45. Chabrier S., Husson B., Lasjaunias P., Landrieu P., Tardieu M.: Stroke in childhood: outcome and recurrence risk by mechanism in 59 patients. *J. Child Neurol.* 2000, 15, 290-294.
 46. Chabrier S., Lasjaunias P., Husson B., Landrieu P., Tardieu M.: Ischaemic stroke from dissection of the craniocervical arteries in childhood: report of 12 patients. *Eur. J. Pediatr. Neurol.* 2003, 7, 39-42.
 47. Chamley L.W., McKay E.J., Pattison N.S.: Inhibition of heparin/antithrombin cofactor activity by anticardiolipin antibodies: a mechanism of thrombosis. *Thromb. Res.* 1993, 72, 103-106.
 48. Chamley L.W.: Antiphospholipid antibodies: biological basis and prospects for treatment. *J. Reprod. Immunol.* 2002, 57, 185-202.
 49. Chan A., deVeber G.: Prothrombotic disorders and ischemic stroke in children. *Semin. Pediatr. Neurol.* 2000, 7, 301-308.
 50. Chung B., Wong V.: Pediatric stroke among Hong Kong Chinese subjects. *Pediatrics* 2004, 114, 206-212.
 51. Crassard I., Conard J., Bousser M.G.: Migraine and haemostasis. *Cephalgia* 2001, 21, 630-636.
 52. Członkowska A.: Przeciwciała antyfosfolipidowe – znaczenie w chorobach neurologicznych. *Neurol. Neurochir. Pol.* 1992, 26, 217-223.
 53. Członkowska A., Gromadzka G.: Związek czynników immunologicznych z etiopatogenezą i przebiegiem klinicznym udaru mózgu. *Neur. Neurochir. Pol.* 2000, supl.3, 13-26.
 54. D'Amico D., Moschiano F., Leone M., Ariano C., Ciusani E., Erba N., Grazi L., Ferraris A., Schieroni F., Bussone G.: Genetic abnormalities of the protein C system: shared risk factors in young adults with migraine with aura and with ischemic stroke? *Cephalgia* 1998, 18, 618-621.
 55. Delsing B.J., Catsman-Berrevoets C.E., Appel I.M.: Early prognostic indicators of outcome in ischemic childhood stroke. *Pediatr. Neurol.* 2001, 24, 283-289.

56. Desnick R.J., Brady R.O.: Fabry disease in childhood. *J. Pediatr.* 2004, 144, 20-26.
57. DeVeber G.: Arterial ischemic strokes in infants and children: an overview of current approaches. *Semin. Thromb. Hemost.* 2003, 29, 567-73.
58. DeVeber G.: Risk factors for childhood stroke: little folks have different strokes! *Ann. Neurol.* 2003, 53, 149-150.
59. DeVeber G.: Stroke and the child's brain: an overview of epidemiology, syndromes and risk factors. *Curr. Opin. Neurol.* 2002, 15, 133-138.
60. DeVeber G., Andrew J.: Canadian Paediatric Ischemic Stroke Registry: analysis of children with arterial ischemic stroke. *Ann. Neurol.* 2000, 48, 514-526.
61. DeVeber G., MacGregor D., Curtis R., Mayank S.: Neurologic outcome in survivors of childhood arterial ischemic stroke and sinovenous thrombosis. *J. Child Neurol.* 2000, 15, 316-324.
62. DeVeber G., Monagle P., Chan A., MacGregor D., Curtis R., Lee S., Vegh P., Adams M., Marzinotto V., Leaker M., Massicotte M.P., Lillcrap D., Andrew M.: Prothrombotic disorders in infants and children with cerebral thromboembolism. *Arch. Neurol.* 1998, 55, 1539-1543.
63. Devilat M., Toso M., Morales M.: Childhood stroke associated with protein C or S deficiency and primary antiphospholipid syndrome. *Pediatr. Neurol.* 1993, 9, 67-70.
64. Dilling-Ostrowska E.: Choroby naczyniowe mózgu u dzieci. *Neur. Dziec.* 1999, 8, supl.5, 13-28.
65. Dilling-Ostrowska E. Migrena. W: Zespoły bólowe w neurologii dziecięcej. E. Dilling-Ostrowska (red). Warszawa: PZWL, 2005, s. 18-35.
66. Dilling-Ostrowska E., Konieczna S., Lubińska-Wykrzykowska L., Olszewska A.: Obraz kliniczny migreny u dzieci w zależności od wieku. *Neur. Neurochir. Pol.* 1999, 33, supl.5, 23-35.
67. Dittman W.A.. Thrombomodulin: Biology and potential cardiovascular applications. *Trends Cardiovasc. Med.* 1991, 1, 331-336.

68. Donaghy M., Chang C.L., Poulter N.: Duration, frequency, recency and type of migrene and the risk of ischaemic stroke in women of childbearing age. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2002, 73, 747-750.
69. Ducros A., Tournier-Lasserre E., Bousser M.G.: The genetics of migraine. *Lancet Neurol.* 2002, 1, 285-293.
70. Durrani O.M., Gordon C., Murray P.: Primary anti-phospholipid antibody syndrome (APS): current concepts. *Surv. Ophtalmol.* 2002, 47, 215-238.
71. Dusser A., Goutieres F., Aicardi J.: Ischemic strokes in children. *J. Child Neurol.* 1986, 1, 131-136.
72. Ebeling F., Petäjä J., Alanko S., Hirvasniemi A., Holm T., Lähde M., Nuutila A., Pesonen H., Vahtera E., Rasi V.: Infant stroke and β 2-glycoprotein I antibodies: six cases. *Eur. J. Pediatr.* 2003, 162, 678-681.
73. Ebersberger A., Schaible H.G., Averbeck B., Richter F.: Is there a correlation between spreading depression, neurogenic inflammation and nociception that might cause migraine headache? *Am. Neurol.* 2001, 49, 7-13.
74. Ebinger F., Boor R., Gewehn J., Reitter B.: Ischemic stroke and migraine in childhood: coincidence or causal relation? *J. Child Neurol.* 1999, 14, 451-455.
75. Fernández-Beer E., Biller J.: Cerebral infarction and migraine. W: *Stroke in children and young adults.* J.Biller, K.D.Mathews, B.B.Love (red.). Boston: Butterworth-Heinemann, 1994, s. 103-113.
76. Floßmann E., Schultz U.G., Rothwell P.M.: Systematic review of methods and results of studies of the genetic epidemiology of ischemic stroke. *Stroke* 2004, 35, 212-227.
77. Friedman A.P., Harms E.: *Headaches in children.* Springfield: Charles C. Thomas, 1967.
78. Fullerton H.J., Gardner M., Adams R.J., Lo L.C., Johnston S.C.: Obstacles to primary stroke prevention in children with sickle cell disease. *Neurology* 2006, 67, 1098-1099.
79. Fullerton H.J., Johnston S.C., Smith W.S.: Arterial dissection and stroke in children. *Neurology* 2001, 57, 1155-1160.

80. Fullerton H.J., Wu Y.W., Sidney S., Johnston S.C.: Risk of recurrent childhood arterial ischemic stroke in a population-based cohort: the importance of cerebrovascular imaging. *Pediatrics* 2007, 119, 495-501.
81. Fullerton H.J., Wu Y.W., Zhao S., Johnston S.C.: Risk of stroke in children: ethnic and gender disparities. *Neurology* 2003, 61, 189-194.
82. Gabis L.V., Yangala R., Lenn N.J.: Time lag to diagnosis of stroke in children. *Pediatrics* 2002, 110, 924-928.
83. Ganesan V., Hogan A., Shack N., Gordon A., Isaacs E., Kirkham F.J.: Outcome after ischemic stroke in childhood. *Dev. Med. Child Neurol.* 2000, 42, 455-461.
84. Ganesan V., Kirkham F.J.: Recurrence after ischaemic stroke in childhood. *Dev. Med. Child Neurol.* 1998, 40, 7.
85. Ganesan V., Kirkham F.J.: Stroke due to arterial disease in congenital heart disease. *Arch. Dis. Child.* 1997, 76, 175-179.
86. Ganesan V., McShane M.A., Liesner R., Cookson J., Hann I., Kirkham F.J.: Inherited prothrombotic states and ischaemic stroke in childhood. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 1998, 65, 508-511.
87. Ganesan V., Ng V., Chong W., Kirkham F., Connelly A.: Lesion volume, lesion location and outcome after middle cerebral artery territory stroke. *Arch. Dis. Child.* 1999, 81, 295-300.
88. Ganesan V., Prengler M., McShane M.A., Wade A.M., Kirkham F.J.: Investigation of risk factors in children with arterial ischemic stroke. *Ann. Neurol.* 2003, 53, 167-173.
89. Ganesan V., Savvy L., Chong W.K., Kirkham F.J.: Conventional cerebral angiography in children with ischemic stroke. *Pediatr. Neurol.* 1999, 20, 38-42.
90. Garg B.P., Bruno A., Biller J.: Moyamoya disease and cerebral ischemia. *W: Cerebrovascular disease. H.Hund-Batier (red.). Philadelphia: Lippincott-Raven 1997, s. 489-499.*
91. Gattorno M., Falcini F., Ravelli A., Zulian F., Buoncompagni A., Martini G., Resti M., Picco P., Martini A.: Outcome of primary antiphospholipid syndrome in childhood. *Lupus* 2003, 12, 449-453.

92. Gerdes V.E., Kremer Hovinga J.A., Ten Cate H., Brandjes D.P., Büller H.R., Amsterdam Vascular Medicine Group: Soluble thrombomodulin in patients with established atherosclerosis. *J. Tromb. Haemost.* 2004, 2, 200-201.
93. Gervil M., Ulrich V., Kaprio J., Olesen J., Russell M.B.: The relative role of genetic and environmental factors in migraine without aura. *Neurology* 1999, 53, 995-999.
94. Gherpelli J.L.D., Poetscher L.M.N., Souza M.M.H., Bosse M.B., Rabello G.D., Diamenta A., Scaff M.: Migraine in childhood and adolescence. A critical study of the diagnostic criteria and the influence of age on clinical findings. *Cephalalgia* 1998, 18, 333-341.
95. Giroud M., Lemesle M., Gouyon J.B., Nivelon J.L., Milan C., Dumas R.: Cerebrovascular disease in children under 16 years of age in the city of Dijon, France: a study of incidence and clinical features from 1985 to 1993. *J. Clin. Epidemiol.* 1995, 48, 1343-1348.
96. Göbel U.: Inherited or acquired disorders of blood coagulation in children with neurovascular complications. *Neuropediatrics* 1994, 25, 4-7.
97. Gorelick P.B.: New horizons for stroke prevention: PROGRESS and HOPE. *Lancet Neurol.* 2002, 1, 149-156.
98. Gout A., Seibel N., Rouvière C., Husson B., Hermans B., Laporte N., Kadhim H., Grin C., Landrieu P., Sebire G.: Aphasia owing to subcortical brain infarcts in childhood. *J. Child Neurol.* 2005, 20, 1003-1008.
99. Guidetti V., Galli F.: Evolution of headache in children and adolescence: an 8-year follow-up. *Cephalalgia* 1998, 18, 449-454.
100. Guidi B., Bergonzini P., Crisi G., Frigieri G., Portolani M.: Case of stroke in a 7-year-old male after parvovirus B19 infection. *Pediatr. Neurol.* 2003, 28, 69-71.
101. Guillevin L., Ramanoelina J., Mahr A.: Ośrodkowy układ nerwowy a uogólnione zapalenie naczyń. *Neurol. Prakt.* 2003, 4, 289-295.
102. Guimaraes I.E., Ciasca S.M., Moura-Ribeiro M.V.: Neuropsychological evaluation of children after ischemic cerebrovascular disease. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2002, 60, 386-389.

103. Hagstrom J.N., Walter J., Bluebond-Langner R., Amatniek J.C., Manno C.S., High K.A.: Prevalence of the factor V Leiden mutation in children and neonates with thromboembolic disease. *J. Pediatr* 1998, 133, 777-781.
104. Harris E.N., Baguley E., Asherson R.A., Hughes G.R.V.: Clinical and serological features of the antiphospholipid syndrome (APS). *Br. J. Rheumatol.* 1987, 26, suppl.2, 19-21.
105. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. *The International Classification of Headache Disorders*. 2nd Edit. *Cephalalgia* 2004, 24, 1-160.
106. Heller C., Becker S., Scharrer I., Kreuz W.: Prothrombotic risk factors in childhood stroke and venous thrombosis. *Eur. J. Pediatr.* 1999, 158, suppl.3, 117-121.
107. Hergüner M.Ö., Incecik F., Elkay M., Altunbasak S., Baytok V.: Evaluation of 39 children with stroke regarding etiologic risk factors and treatment. *Turk. J. Pediatr.* 2005, 47, 116-119.
108. Hering R., Couturier E.G., Steiner T.J., Asherson R.A., Clifford Rose F.: Anticardiolipin antibodies in migraine. *Cephalalgia* 1991, 11, 19-21.
109. Hernandez-Latorre M.A., Roig M.: Natural history of migraine in childhood. *Cephalalgia* 2000, 20, 573-579.
110. Higgins J.J., Kammerman L.A., Fitz C.R.: Predictors of survival and characteristics of childhood stroke. *Neuropediatrics* 1991, 22, 190-193.
111. Hirano M., Pavlakis S.G.: Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, stroke-like episodes (MELAS): current concepts. *J. Child Neurol.* 1994, 9, 4-13.
112. Ho J., Pacaud D., Hill M.D., Ross C., Hamiwka L., Mah J.K.: Diabetic ketoacidosis and pediatric stroke. *CMAJ* 2005, 172, 327-328.
113. Hockaday J.M.: Definition, clinical features and diagnosis of childhood migraine. W: *Migraine in childhood and other non-epileptic paroxymal disorders*. J.M.Hockaday (red.). London: Butterworth, 1988, s. 5-24.
114. Hoppe C., Klitz W., D'Harlingue K., Cheng S., Grow M., Steiner L., Noble J., Adams R., Styles L.: Confirmation of an association between the TNF(-308) promoter polymorphism and stroke risk in children with sickle cell anemia. *Stroke* 2007, 38, 2241-2246.

115. Hrycaj P., Mackiewicz S.: Przeciwciała antykardiolipinowe i ich rola w patologii klinicznej. *Post. Nauk Med.* 1993, 4, 160-166.
116. Hughes G.R.: Thrombosis, abortion, cerebral disease, and the lupus anticoagulant. *Br. Med. J.* 1983, 287, 1088-1089.
117. Hunt R.W., Inder T.E.: Perinatal and neonatal ischaemic stroke: a review. *Thromb. Res.* 2006, 118, 39-48.
118. Huxley R.R., Hawkins M.H., Humphries S.E., Karpe F., Neil H.A.: Risk of fatal stroke in patients with treated familial hypercholesterolemia: a prospective registry study. *Stroke* 2003, 34, 22-25.
119. Iizuka T., Sakai F., Suzuki N., Hata T., Tsukahara S., Fukuda M., Takiyama Y.: Neuronal hyperexcitability in stroke-like episodes of MELAS syndrome. *Neurology* 2002, 59, 816-824.
120. Intiso D., Crociani P., Fogli D., Grandone E., Cappucci G., Di Rienzo F., Di Vestri P., Simone P., Tonali P.: Occurrence of factor V Leiden mutation (Arg 506 Gln) and anticardiolipin antibodies in migraine patients. *Neurol. Sci.* 2002, 22, 455-458.
121. Isler W.: Zerebrovaskuläre Krankheiten im Kindersalter. *Pädiat. Fotrbild. K. Praxis* 1986, 60, 52-59.
122. Janardhan V., Wolf P.A., Kase C.S., Massaro J.M., D'Agostino R.B., Franzblau C., Wilson P.W.: Anticardiolipin antibodies and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack: the Framingham cohort and offspring study. *Stroke* 2004, 35, 736-741.
123. Jankowicz E., Drozdowski W.: Samoistne rozwarstwienia tętnic domózgowych. II. Tętnice kręgowie i ich rozgałęzienia. *Neur. Neurochir. Pol.* 1998, 5, 1237-1245.
124. Johal S.C., Garg B.P., Heiny M.E., Williams L.S., Saha C., Walsh L.E., Golomb M.R.: Family history is a poor screen for prothrombotic genes in children with stroke. *J. Pediatr.* 2006, 148, 68-71.
125. Johansson L., Jansson J.H., Boman K., Nilsson T.K., Stegmayr B., Hallmans G.: Prospective study on soluble thrombomodulin and von Willebrand factor and the risk of ischemic and hemorrhagic stroke. *Thromb. Haemost.* 2002, 87, 211-217.

126. Katsarou E., Attilakos A., Fessatou S., Tsapra H., Tzavara V., Dracou C.: Anti- β 2-glycoprotein I antibodies and ischemic stroke in a 20-month-old boy. *Pediatrics* 2003, 112, 188-190.
127. Kazibutowska Z., Motta E., Gołba A., Stelmach-Wawrzyczek M., Rogoż B.: Dwukrotny zawał niedokrwienny mózgu u chorego z pierwotnym zespołem antyfosfolipidowym i niedoborem białka S. *Udar Mózgu* 2003, 5, 31-36.
128. Kazuka K., Kohriyama T., Nomura E., Ikeda J., Kajikawa H., Nakamarura S.: Endothelial markers and adhesion molecules in acute ischemic stroke – sequential change and differences in stroke subtype. *Atherosclerosis* 2002, 161, 161-168.
129. Kenet G., Sadetzki S., Murad H., Martinowitz U., Rosenberg N., Gitel S., Rechavi G., Inabal A.: Factor V Leiden and antiphospholipid antibodies are significant risk factors for ischemic stroke in children. *Stroke* 2000, 31, 1283-1288.
130. Kilpatrick C.J., Davis S.M., Hopper J.L., Rossiter S.C.: Early seizures after acute stroke. Risk of late seizures. *Arch. Neurol.* 1992, 49, 509-511.
131. Kirkham F.: Stroke and cerebrovascular disease in childhood. *Curr Paediatrics* 2003;13:350-359.
132. Kirkham F.: Stroke in childhood. *Arch. Dis. Child.* 1999, 81, 85-89.
133. Kirkham F.J., Hogan A.M.: Risk factors for arterial ischemic stroke in childhood. *CNS Spectr.* 2004, 9, 451-464.
134. Kirkham F.J., Prengler M., Hewes D.K., Ganesan V.: Risk factors for arterial ischemic stroke in children. *J. Child Neurol.* 2000, 15, 299-307.
135. Kittner S.J., Adams R.J.: Stroke in children and young adults. *Curr. Opin. Neurol.* 1996, 9, 53-56.
136. Koike T., Ichikawa K., Atsumi T., Kasahara H., Matsuura E.: β 2-glycoprotein I – anti- β 2-glycoprotein I interaction. *J. Autoimmun.* 2000, 15, 97-100.
137. Konieczna S., Lemka M.: Obraz kliniczny migreny u dzieci w badaniach prospektywnych. *Ann. Acad. Med. Gedan.* 2002, 32, 29-36.

138. Kopyta I., Emich-Widera E., Marszał E.: Brain ischemic stroke in children – case analysis with the focus on risk factors. *Neurol. Dziec.* 2002, 11, 21-27.
139. Kopyta I., Marszał E.: Czynniki ryzyka udaru mózgu u dzieci. I. Wybrane biochemiczne i immunologiczne czynniki ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu u dzieci. *Udar Mózgu* 2004, 6, 47-55.
140. Kopyta I., Marszał E.: Czynniki ryzyka udaru mózgu u dzieci. II. Zaburzenia gospodarki lipidowej w etiopatogenezie udaru niedokrwiennego mózgu u dzieci. *Udar Mózgu* 2004, 6, 57-64.
141. Korte W., Otremba H., Lutz R., Flury R., Schmid L., Weissert M.: Childhood stroke at three years of age with transient protein C deficiency, familial antiphospholipid antibodies and F.XII deficiency – a family study. *Neuropediatrics* 1994, 25, 290-294.
142. Kosch A.K., Koch H.G., Heinecke A., Kurnik K., Heller C., Nowak-Göttl U.: Increased fasting total homocysteine plasma levels as a risk factor for thromboembolism in children. *Thromb. Haemost.* 2004, 91, 308-314.
143. Kristensen B., Malm J., Carlberg B., Stegmayr B., Backmann C., Fagerlund M., Olsson T.: Epidemiology and etiology of ischemic stroke in young adults aged 18 to 44 years in northern Sweden. *Stroke* 1997, 28, 1702-1709.
144. Krześniak-Bohdan M., Dobrzyńska L., Bąkowska A., Banecka-Majkutewicz Z.: Przeciwciała antykardiolipinowe jako czynnik ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu. *Wiad. Lek.* 1998, 51, 414-418.
145. Kuijck M.A.P. van, Rotteveel J.J., Oostrom C.G, van, Novakova I.: Neurological complications in children with protein C deficiency. *Neuropediatrics* 1994, 25, 16-19.
146. Lance W.J., Goadsby P.J.: Migrena: patofizjologia. W: Bóle głowy. Patofizjologia i leczenie. S.Nowak (red.). Cleveland: D.W. Publishing, 1999.
147. Lanthier S., Armstrong D., Domi T., deVeber G.: Post-varicella arteriopathy of childhood: natural history of vascular stenosis. *Neurology* 2005, 64, 660-663.

148. Lanthier S., Carmant I., David M., Larbrisseau A, deVeber G.: Stroke in children. The coexistence of multiple risk factors predicts poor outcome. *Neurology* 2000, 54, 371- 378.
149. Lanthier S., Kirkham F., Mitchell L.G., Laxer R.M., Atenafu E., Male C., Prengler M., Domi T., Chan A.K., Liesner R., deVeber G.: Increased anticardiolipin antibody IgG titers do not predict recurrent stroke or TIA in children. *Neurology* 2004, 62, 194-200.
150. Lauritzen M.: Cortical spreading depression in migraine. *Cephalalgia* 2001, 21, 757-760.
151. Levine S.R., Deegan M.J., Futrell N., Welch K.M.: Cerebrovascular and neurologic disease associated with antiphospholipid antibodies: 48 cases. *Neurology* 1990, 40, 1181-1189.
152. Levine S.R., Welch K.M.: Antiphospholipid antibodies. *Ann. Neurol.* 1989, 26, 386-389.
153. Lipton R.B.: Diagnosis and epidemiology of pediatric migraine. *Curr. Opin. Neurol.* 1997, 10, 231-236.
154. Lockshin M.D., Erkan D.: Treatment of the antiphospholipid syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2003, 349, 1177-1179.
155. Lynch J.K.: Cerebrovascular disorders in children. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2004, 4, 129-138.
156. Lynch J.K., Hirtz D.G., DeVeber G., Nelson K.B.: Report on the National Institute of Neurological Disorders and Stroke workshop on perinatal and childhood stroke. *Pediatrics* 2002, 109, 116-123.
157. Łopaciuk S.: Wrodzona trombofilia. W: *Zakrzepy i zatory*. S. Łopaciuk (red.). Warszawa: PZWL, 2002, s. 65-88.
158. Łopaciuk S., Bykowski K., Windyga J., Schroder W., Herrmann F.H., Członkowska A., Mendel T., Kuczyńska-Zardzewiały A., Kwieciński H., Mickielewicz A., Jędrzejewska H.: Mutacja C677T genu reduktazy metylenotetrahydrofolianowej u osób doznających udaru niedokrwienego mózgu w młodym wieku. *Acta Haemat. Pol.* 1999, 30, supl.2, 239.
159. Madonna P., de Stefano V., Coppola A., Cirillo F., Cerbone A.M., Orefice G., Di Minno G.: Hyperhomocysteinemia and other inherited

- prothrombotic conditions in young adults with history of ischemic stroke. *Stroke* 2002, 33, 51-56.
160. Mancini J., Girard N., Chabrol B., Lamoureux S., Livet M.O., Thuret I., Pinsard N.: Ischemic cerebrovascular disease in children: a retrospective study of 35 patients. *J. Child. Neurol.* 1997, 12, 193-199.
161. Manco-Johnson M.J., Grabowski E.F., Hellgreen M., Kemahli A.S., Massicotte M.P., Muntean W., Peters M., Nowak-Göttl U.: Laboratory testing for thrombophilia in pediatric patients. On behalf of the Subcommittee for Perinatal Pediatric Thrombosis of the Scientific and Standardization Committee of the International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH). *Thromb. Haemost.* 2002, 88, 155-156.
162. Mathews K.D.: Stroke in neonates and children. W: *Stroke in children and young adults*. J.Biller, K.D.Mathews, B.B.Love (red.). Boston: Butterworth-Heinemann, 1994, s. 15-29.
163. Matta A.P., Galvao K.R., Oliveira B.S.: Cerebrovascular disorders in childhood: etiology, clinical presentation, and neuroimaging findings in a case series study. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2006, 64, 181-185.
164. Mayer S.A., Sacco R.L., Hurler-Jensen A., Shi T., Mohr J.P.: Free protein S deficiency in acute ischemic stroke. A case-control study. *Stroke* 1993, 24, 224-227.
165. McColl M.D., Chalmers E.A., Thomas A., Sproul A., Healey C., Rafferty I., McWilliam R., Eunson P.: Factor V Leiden, prothrombin 20210G→A and the MTHFR C677T mutations in childhood stroke. *Thromb. Haemost.* 1999, 81, 690-694.
166. McNally T., Purdy G., Mackie J., Machin S.J., Isenberg D.A. : The use of an anti β 2-glycoprotein-I assay for discrimination between anticardiolipin antibodies associated with infection and increased risk of thrombosis. *Br. J. Haematol.* 1995, 91, 471-473.
167. Mendoza P.L., Conway E.E.: Cerebrovascular events in pediatric patients. *Pediatr. Ann.* 1998;27:665-674.
168. Mercuri E., Rutherford M., Cowan F., Pennock J., Counsell S., Papadimitriou M., Azzopardi D., Bydder G., Dubowitz L.: Early prognostic indicators of outcome in infants with neonatal cerebral infarction: a clinical, electroencephalogram, and magnetic resonance imaging study. *Pediatrics* 1999, 103, 39-46.

169. Merikangas K.R., Fenton B.T., Cheng S.H., Stolar M.J., Risch N.: Association between migraine and stroke in a large-scale epidemiological study of the United States. *Arch. Neurol.* 1997, 54, 362-368.
170. Metsähonkala L., Sillanpää M., Tuominen J.: Outcome of early school-age migraine. *Cephalalgia* 1997, 17, 662-665.
171. Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T., Branch D.W., Brey R.L., Cervera R., Derksen R.H., DeGroot P.G., Koike T., Meroni P.L., Reber G., Shoenfeld Y., Tincani A., Vlachoyiannopoulos P.G., Krilis S.A.: International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J. Thromb. Haemost.* 2006, 4, 295-306.
172. Molofsky W.J.: Managing stroke in children. *Pediatr. Ann.* 2006, 35, 379-384.
173. Montalban J., Cervera R., Font J., Ordi J., Vianna J., Haga H.J., Tintore M., Khamastha M.A., Hughes G.R.: Lack of association between anticardiolipin antibodies and migraine in systemic lupus erythematosus. *Neurology* 1992, 42, 681-682.
174. Moschiano F., D'Amico D., Ciusani E., Erba N., Rigamonti A., Schieronì F., Bussone G.: Coagulation abnormalities in migraine and ischaemic cerebrovascular disease: a link between migraine and ischaemic stroke? *Neurol. Sci.* 2004, 25, 126-128.
175. Musiał J.: Zespół antyfosfolipidowy – soczewka medycyny. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2007, 117, 41-43.
176. Musiał J.: Zespół antyfosfolipidowy. W: *Zakrzepy i zatory*. S.Łopaciuk (red.). Warszawa: PZWL, 1996, s. 89-104.
177. Musiał J., Swadźba J.: Diagnostyka laboratoryjna zespołu antyfosfolipidowego. *Diagn. Lab.* 2000, 36, 165-174.
178. Nagaraja D., Verma A., Taly A.B., Kumar M.V., Jayakumar P.N.: Cerebrovascular disease in children. *Acta Neurol. Scand.* 1994, 90, 251-255.
179. Narbone M.C., Leggiardo N., La Spina P., Rao R., Grugno R., Musolino R.: Migraine stroke: a possible complication of both migraine with and without aura. *Headache* 1996, 36, 481-483.

180. Nencini P., Baruffi M.C., Abbate R., Massai G., Amaducci L., Inzitari D.: Lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in young adults with cerebral ischemia. *Stroke* 1992, 23, 189-193.
181. Nestoridi E., Buonanno F.S., Jones R.M., Krishnamoorthy K., Grant P.E., van Cott E.M., Grabowski E.F.: Arterial ischemic stroke in childhood: the role of plasma-phase risk factors. *Curr. Opin. Neurol.* 2002, 15, 139-144.
182. Nomura E., Kohriyama T., Kozuka K., Kajikawa H., Nakamura S., Matsumoto M.: Significance of serum soluble thrombomodulin level in acute cerebral infarction. *Eur. J. Neurol.* 2004, 11, 329-334.
183. Nowak-Göttl U., Vielhaber H., Grohmann J.: Arginine 506 to glutamin mutation in the factor V gene in infancy and childhood. *Eur. J. Pediatr.* 1997, 156, 195-198.
184. Nowak-Göttl U., Stärter R., Heinecke A., Junker R., Koch H.G., Schuierer G., von Eckardstein A.: Lipoprotein (a) and genetic polymorphism of clotting factor V, prothrombin, and methylenetetrahydrofolate reductase are risk factors of spontaneous ischemic stroke in childhood. *Blood* 1999, 94, 3678-3682.
185. Olivot J.M., Labreuche J., Aiach M., Amarenco P.: Soluble thrombomodulin and brain infarction. Case-control and prospective study. *Stroke* 2004, 35, 1946-1951.
186. Olson J.C., Konkol R.J., Gill J.C., Dobyms W.B., Coull B.M.: Childhood stroke and lupus anticoagulant. *Pediatr. Neurol.* 1994, 10, 54-57.
187. Orzeszko-Spaczyńska A.: Zespół antyfosfolipidowy. *Pediatr. Prakt.* 1998, 6, 53-63.
188. Owecki M., Węgrzyn D., Kozubski W.: Choroba moyamoya z częstymi incydentami niedokrwiennymi – opis przypadku. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2003, 37, 419-427.
189. Palasik W., Meurer M., Palester-Chlebowczyk M., Rosenfeld A., Jura E., Członkowska A.: Przeciwciała antykardiolipinowe u chorych z niedokrwieniem mózgu. *Neur. Neurochir. Pol.* 1993, 27, 499-506.
190. Palester-Chlebowczyk M.: Diagnostyka przeciwciał antyfosfolipidowych i ich kliniczne znaczenie. *Acta Hematol. Pol.* 1994, 25, supl.1, 67-74.

191. Pavlovic J., Kaufmann F., Boltshauser E., Capone Mori A., Gubser Mercati D., Haenggeli C.A., Keller E., Lütschg J., Marcoz J.P., Ramelli G.P., Roulet Perez E., Schmitt-Mechelke T., Weissert M., Steinlin M.: Neuropsychological problems after paediatric stroke: two year follow-up of swiss children. *Neuropediatrics* 2006, 37, 13-19.
192. Pilarska E., Lemka M., Bąkowska A.: Prothrombotic risk factors in ischemic stroke and migraine in children. *Acta Neurol. Scand.* 2006, 114, 13-16.
193. Pilarska E.: Badania dzieci z ostrymi chorobami naczyniowymi mózgu w aspekcie rozwoju padaczki. *Neurol. Dziec.* 1996, 5, 25-36.
194. Pilarska E.: Ostre choroby naczyniowe mózgu w materiale Kliniki Neurologii Rozwojowej w okresie od 1975 do 1998 roku. *Neurol. Dziec.* 1999, 16, supl.5, 67-74.
195. Pilarska E., Lemka M.: Napady padaczkowe i padaczka w udarach niedokrwiennych mózgu u dzieci. *Neurol. Dziec.* 2007, 16, 23-27.
196. Powell F.C., Hanigan W.C., McCluney K.W.: Subcortical infarction in children. *Stroke* 1994, 25, 117-121.
197. Prengler M., Pavlakis S.G., Prohovnik I., Adams R.J.: Sickle cell disease: the neurological complications. *Ann. Neurol.* 2002, 51, 543-552.
198. Prengler M., Sturt N., Krywawych S., Surtees R., Liesner R., Kirkham F.: Homozygous thermolabile variant of the methylenetetrahy-drofolate reductase gene: a potential risk factor for hyperhomocysteinaemia, CVD, and stroke in childhood. *Dev. Med. Child Neurol.* 2001, 43, 220-225.
199. Prusiński A.: Bóle głowy. W: *Choroby układu nerwowego*. W. Kozubski, P. Liberski (red.). Warszawa: PZWL, 2004.
200. Prusiński A.: Aktualne trendy badawcze i kliniczne w dziedzinie bólów głowy. *Migrena* 2008, 1, 3-7.
201. Prusiński A., Domżał T., Kozubski W., Szczudlik A.: *Niedokrwiennie udary mózgu*. Bielsko-Biała: Alfa Medica Press, 1999.
202. Rafay M.F., Armstrong D., deVeber G., Domi T., Chan A., MacGregor D.L.: Craniocervical arterial dissection in children: clinical and radiographic presentation and outcome. *J. Child Neurol.* 2006, 21, 8-16.

203. Raieli V., Raimondo D., Cammalleri R., Camarda R.: Migraine headache in adolescents: a student population-based study in Montreal. *Cephalalgia* 1995, 15, 5-12.
204. Ravelli A., Martini A., Burgio G.R.: Antiphospholipid antibodies in paediatrics. *Eur. J. Pediatr.* 1994, 153, 472-479.
205. Ravelli A., Martini A.: Antiphospholipid antibody syndrome in pediatric patients. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 1997, 23, 657-676.
206. Reyes-Iglesias Y., Ortiz A.A., Goitia D.M., Melendez R.: Coexistence of primary antiphospholipid syndrome and protein S deficiency in a Hispanic man with ischemic stroke. *South Med. J.* 1998, 91, 296-298.
207. Riela A., Roach E.: Etiology of stroke in children. *J. Child Neurol.* 1993, 8, 201-220.
208. Riikonen R., Santavuori P.: Hereditary and acquired risk factors for childhood stroke. *Neuropediatrics* 1994, 25, 227-233.
209. Rivkin M.J., Volpe J.J.: Strokes in children. *Pediatr. Rev.* 1996, 17, 265-278.
210. Roach E.S.: Etiology of stroke in children. *Semin. Pediatr. Neurol.* 2000, 7, 244-260.
211. Roach E.S., Golomb M.R., Adams R., Biller J., Daniels S., deVeber G., Ferriero D., Jones B.V., Kirkham F.J., Scott R.M., Smith E.R.: Management of stroke in infants and children: a scientific statement from a Special Writing Group of the American Heart Association Stroke Council and the Council on Cerebrovascular Disease in the Young. *Stroke* 2008, 39, 2644-2691.
212. Robbins L.: Migraine and anticardiolipin antibodies – case reports of 13 patients and the prevalence of antiphospholipid antibodies in migraineurs. *Headache* 1991, 31, 537-539.
213. Rocha C., Gouvea A.T., Machado D.M., Hornke L., Succi R.C.: Ischaemic stroke in two children with HIV-1. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2003, 61, 1015–1017.
214. Roddy S.M., Giang D.W.: Antiphospholipid antibodies and stroke in an infant. *Pediatrics* 1991, 87, 933-935.

215. Rumi V., Angelini L., Scaioli V.D., D'Angelo A., Besana C.: Primary antiphospholipid syndrome and neurologic events. *Pediatr. Neurol.* 1993, 9, 473-475.
216. Russell M.B., Ulrich V., Gervil M., Olesen J.: Migraine without aura and migraine with aura are distinct disorders. A population-based twin survey. *Headache* 2002, 42, 332-336.
217. Ryglewicz D.: Epidemiologia udaru mózgu. W: *Udar mózgu*. A. Szczudlik, A. Członkowska, H. Kwieciński, A. Słowik (red.). Kraków: Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego, 2007, s. 85-95.
218. Sadler J.E.: Thrombomodulin structure and function. *Thromb. Haemost.* 1997, 78, 392-395.
219. Santamaria A., Oliver A., Borrell M., Mateo J., Belvis R., Marti-Fabregas J., Ortin R., Tirado I., Souto J.C., Fontcuberta J.: Risk of ischemic stroke associated with functional thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor plasma levels. *Stroke* 2003, 34, 2387-2391.
220. Santiago R., Dominquez M., Campos-Castello J.: Cerebral infarct in childhood as a complication of migraine with aura. A cause report. *Rev. Neurol.* 2001, 33, 1143-1148.
221. Scheven E. von, Glidden D., Elder M.: Anti- β 2-Glycoprotein I antibodies in pediatric systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum.* 2002, 47, 414-420.
222. Schoenberg B.S., Mellinger J.F., Schoenberg D.G.: Cerebrovascular disease in infants and children. A study of incidence, clinical features, and survival. *Neurology* 1978, 28, 763-768.
223. Schöning M., Klein R., Krägeloh-Mann I., Falck M., Bien S., Berg P.A., Michaelis R.: Antiphospholipid antibodies in cerebrovascular ischemia and stroke in childhood. *Neuropediatrics* 1994, 25, 8-14.
224. Schryver E.L. de, Kappelle L.J., Jennekens-Schinkel A., Boudewyn Peters A.C.: Prognosis of ischemic stroke in childhood: a long-term follow-up study. *Dev. Med. Child Neurol.* 2000, 42, 313-318.
225. Sebire G., Meyer L., Chabrier S.: Varicella as a risk factor for cerebral infarction in childhood: a case-control study. *Ann. Neurol.* 1999, 45, 679-680.

-
226. Shuaib A., Barkley L., Lee M.A., Suchowersley O.: Migraine and antiphospholipid antibodies. *Headache* 1989, 29, 43-46.
227. Siddiqui T.S., Rehman A., Ahmed B.: Etiology of strokes and hemiplegia in children presenting at Ayub Teaching Hospital, Abbottabad. *J. Ayub. Med. Coll. Abbottabad* 2006, 18, 60-63.
228. Siemens H.J.G., Gutsche S., Brückner S., Bucsky P., Katus H.A.: Antiphospholipid antibodies in children without and in adults with and without thrombophilia. *Tromb. Res.* 2000, 98, 241-247.
229. Silvestrini M., Matteis M., Troisi E., Cupini L.M., Zaccari G., Bernardi G.: Migrainous stroke and the antiphospholipid antibodies. *Eur. Neurol.* 1994, 34, 316-319.
230. Simioni P., de Ronde H., Prandoni P., Saladini M., Bertina R.M., Girolami A.: Ischemic stroke in young patients with activated protein C resistance: a report of three cases belonging to three different kindreds. *Stroke* 1995, 26, 885-890.
231. Simma B., Martin G., Müller T., Huemer M.: Risk factors for pediatric stroke: consequences for therapy and quality of life. *Pediatr. Neurol.* 2007, 37, 121-126.
232. Sirachainan N., Tapanapruksakul P., Visudtibhan A., Chuansumrit A., Cheeramakara C., Atamasirikul K., Chotsuppakarn S., Areekul S.: Homocysteine, MTHFR C677 T, vitamin B12, and folate levels in Thai children with ischemic stroke: a case-control study. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2006, 28, 803-808.
233. Spaccavento L.J., Solomon G.D.: Migraine as an etiology of stroke in young adults. *Headache* 1984, 24, 19-22.
234. Steinlin M., Roellin K., Schroth G.: Long-term follow-up after stroke in childhood. *Eur. J. Pediatr.* 2004, 163, 245-250.
235. Stepien A.: Bóle głowy. Diagnostyka i leczenie. Lublin: Czelej, 2004.
236. Sträter R., Becker S., von Eckardstein A., Heinecke A., Gutsche S., Junker R., Kurnik K., Schobess R., Nowak-Göttl U.: Prospective assessment of risk factors for recurrent stroke during childhood – a 5-year follow-up study. *Lancet* 2002, 16, 1540-1545.

237. Sträter R., Vielhaber H., Kassenböhmer R., von Kries R., Göbel U., Nowak-Göttl U.: Genetic risk factors of thrombophilia in ischaemic childhood stroke of cardiac origin. A prospective ESPED survey. *Eur. J. Pediatr.* 1999, 158, suppl.3, 122-125.
238. Szelożyńska K.: Rola zapalenia ściany tętnicy mózgowej (arteritis) w etiologii ostrych dziecięcych niedowładów połowicznych. *Neur. Neurochir. Pol.* 1974, 8, 171-173.
239. Takanashi J., Sugita K., Miyazato S., Sakao E., Miyamoto H., Niimi H.: Antiphospholipid antibody syndrome in childhood strokes. *Pediatr. Neurol.* 1995, 13, 323-326.
240. Takano S., Kimura S., Ohdama S., Aoki N.: Plasma thrombomodulin in health and diseases. *Blood* 1990, 76, 2024-2029.
241. Tanne D., Triplett D.A., Levine S.R.: Antiphospholipid-protein antibodies and ischemic stroke. Not just cardiolipin any more. *Stroke* 1998, 29, 1755-1758.
242. Tietjen G.E.: Migraine and antiphospholipid antibodies. *Cephalalgia* 1992, 12, 69-74.
243. Tietjen G.E.: The relationship of migraine and stroke. *Neuroepidemiol.* 2000, 19, 13-19.
244. Tietjen G.E., Day M., Norris L., Aurora S., Halvorsen A., Schultz L.R., Levine S.R.: Role of anticardiolipin antibodies in young persons with migraine and transient focal neurologic events. A prospective study. *Neurology* 1998, 50, 1433-1440.
245. Tsakiris D.A., Kappos L., Reber G., Marbet G.A., Le Floch-Rohr J., Roux E., de Moerloose P.: Lack of association between antiphospholipid antibodies and migraine. *Thromb. Haemost.* 1993, 69, 415-417.
246. Tzourio C., Bousser M.G.: Migraine and risk of cerebral infarction. *Rev. Neurol.* 2000, 156, suppl.4, 47-56.
247. Verro P., Levine S.R., Tietjen G.E.: Cerebrovascular ischemic events with high anticardiolipin antibodies. *Stroke* 1998, 29, 2245-2253.
248. Verrotti A., Cieri F., Pelliccia P., Morgese G., Chiarelli F.: Lack of association between antiphospholipid antibodies and migraine in children. *Int. J. Clin. Lab. Res.* 2002, 30, 109-111.

-
249. Vrethem M., Dahle C., Lindahl T., Ernerudh J.: Association between deficiency of free protein S and anticardiolipin antibodies in patients ≤ 65 years of age with acute ischemic stroke and TIA. *Eur. J. Neurol.* 1998, 5, 491-497.
250. Wada H., Ohiwa M., Kaneko T., Tamaki S., Tanigawa M., Shirakawa S., Koyama M., Hayashi T., Suzuki K.: Plasma thrombomodulin as a marker of vascular disorders in thrombotic thrombocytopenic purpura and disseminated intravascular coagulation. *Am. J. Hematol.* 1992, 39, 20-24.
251. Wakai K., Tamakoshi A., Ikezaki K., Fukui M., Kawamura T., Aoki R., Kojima M., Lin Y., Ohno Y.: Epidemiological features of moyamoya disease in Japan: findings from a nationwide survey. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 1997, 99, suppl.2, 1-5.
252. Weiler H., Isermann B.H.: Thrombomodulin. *J. Thromb. Haemost.* 2003, 1, 1515-1524.
253. Wendorff J., Pełka R.A., Durko A.: Różnice czynników prowokujących napady migrenowe u dzieci, młodzieży i dorosłych. *Neurol. Dziec.* 2003, 23, 15-20.
254. Wilson W.A., Gharavi A.E., Koike T., Lockshin M.D., Branch D.W., Piette J.C., Brey R., Derksen R., Harris E.N., Hughes G.R.V., Triplett D.A., Khamashta M.A.: International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: Report of an International workshop. *Arthritis Rheum.* 1999, 42, 1309-1311.
255. Wilson W.A., Gharavi A.E., Piette J.C.: International classification criteria for antiphospholipid syndrome: synopsis of a post-conference workshop held at the Ninth International (Tours) aPL Symposium. *Lupus* 2001, 10, 457-460.
256. Wöber-Bingöl C., Wöber C., Karwautz A., Feucht M., Brandtner S., Scheidinger H.: Migraine and stroke in childhood and adolescence. *Cephalalgia* 1995, 15, 26-30.
257. Yang J.S., Park Y.D., Hartlage P.L.: Seizures associated with stroke in childhood. *Pediatr. Neurol.* 1995, 12, 136-138.
258. Yonekawa Y., Ogata N., Kaku Y., Taub E., Imhof H.G.: Moyamoya disease in Europe, past and present status. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 1997, 99, suppl.2, 58-60.

259. Younkin D.P.: Diagnosis and treatment of ischemic pediatric stroke. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2002, 2, 18-24.
260. Ząbek J., Chodnicka B., Luft S., Brzezicki J., Wojciechowska B., Biernacka E.: Różnice w swoistości oraz niezbędności β 2-glikoproteiny I jako kofaktora przeciwciał antyfosfolipidowych występujących w kile, boreliozie i chorobach z autoimmunizacją. *Reumatologia* 2001, 39, 115-124.
261. Ząbek J., Luft S., Reshetniak T., Alkebrowa Z., Wojciechowska B., Karlik W., Nasonowa W.: Przeciwciała przeciwko β 2-glikoproteinie I (alipoproteinie H) jako marker zespołu antyfosfolipidowego. *Reumatologia* 2000, 38, 317-325.
262. Ząbek J., Luft S., Wojciechowska B., Biernacka E., Wierzchowska E., Jędryka-Góral A., Gutowska-Grzegorzczak E., Michalak-Wiejka H.: Badania nad krzyżową reaktywnością przeciwciał antyfosfolipidowych w układowych chorobach tkanki łącznej. *Reumatologia* 1995, 33, 111-120.
263. Zenz W., Bodo Z., Plotho J., Streif W., Male C., Bernert G., Rauter L., Ebetsberger G., Kaltenbrunner K., Kurnik P., Lischka A., Paky F., Ploier R., Höfler G., Mannhalter C., Muntean W.: Factor V Leiden and prothrombin gene G 20210 A variant in children with ischemic stroke. *Thromb. Haemost.* 1998, 80, 763-766.
264. Zgorzalewicz M.: Patomechanizm migrenowych bólów głowy. *Neurol. Dziec.* 2005, 28, 7-14.
265. Zhang J., McCrae K.R.: Annexin A2 mediates endothelial cell activation by antiphospholipid/anti- β 2-glycoprotein I antibodies. *Blood* 2005, 105, 1964-1969.
266. Zielińska J., Ryglewicz D., Wierzchowska E., Lechowicz W., Hier D.B., Czonkowska A.: Anticardiolipin antibodies are an independent risk factor for ischemic stroke. *Neurol. Res.* 1999, 21, 653-657.

12. ZAŁĄCZNIKI DO PRACY

Załącznik 1

KARTA DZIECKA W OSTRYM OKRESIE CHOROBY – UDAR MÓZGU

Imię i nazwisko.....
Data urodzenia..... Data badania.....

- A. Wywiad: ciążywo-okołoporodowy, rodzinny, choroby przebyte, wywiad dotyczący zachorowania
- B. Badania neuroobrazowe: TK, MRI, MRA, AEG
- C. Badania laboratoryjne: przy przyjęciu – morfologia krwi, OB., glukoza, układ krzepnięcia, mocznik, kreatynina, sód, potas, badanie ogólne moczu, gazometria

W kolejnych dniach: lipidogram, białko C, S, antytrombina III, proteino-
inogram, składowe komplementu C3, C4, komórki LE, przeciwciała
przeciwjądrowe, przeciwciała antykardiolipinowe, antykoagulant tocz-
niowy, stężenie kwasu mlekowego, kwasu pirogronowego

- D. Diagnostyka kardiologiczna: EKG, echokardiografia
- E. USG metodą Dopplera przepływów krwi w tętnicach zewnątrz- i we-
wnątrczaszkowych
- F. Badanie EEG

Załącznik 2**KARTA BADANIA KATAMNESTYCZNEGO – UDAR MÓZGU**

Imię i nazwisko.....
Data urodzenia.....**Data badania**.....

- A. Wywiad obejmujący okres od pobytu w klinice do dnia badania kontrolnego:
- przebyte choroby
 - rodzaj szkoły do której obecnie uczęszcza
 - opieka innych niż neurolog specjalistów
 - obecność napadów padaczkowych
 - stosowane leki
- B. Badanie internistyczne
- C. Badanie neurologiczne
- D. Badanie kardiologiczne: w przypadkach koniecznych ekg, echokardiografia lub ultrasonografia przezprzełykowa
- E. Badania pomocnicze:
- Oznaczenie stężenia aCL w klasie IgA, IgG, IgM
 - Oznaczenie stężenia przeciwciał przeciw β 2-GPI
 - Oznaczenie stężenia Thm
 - Oznaczenie poziomu cholesterolu całkowitego, HDL, LDL, trójglicerydów
 - Oznaczenie czynników układu krzepnięcia:
Czas protrombinowy, współczynnik INR, czas częściowej tromboplastyny po aktywacji, współczynnik APTT, czas trombinowy, fibrynogen, antytrombina III, białko C, białko S, współczynnik APC-R,
Morfologia, płytki krwi

Załącznik 3**KARTA BADANIA KATAMNESTYCZNEGO – MIGRENA**

Imię i nazwisko.....

Data urodzenia.....Data badania.....

- A. Wywiad obejmujący okres od pobytu w klinice do dnia badania kontrolnego
- częstość występowania bólów głowy (w miesiącu, tygodniu)
 - lokalizacja
 - intensywność bólu (łagodny, średni, silny)
 - czas trwania bólu
 - objawy poprzedzające ból głowy
 - objawy towarzyszące bólowi
 - stosowane leki (p/bólowe, inne), wpływ leków na ból głowy
 - choroby przebyte w czasie obserwacji
- B. Badanie pediatryczne
- C. Badanie neurologiczne
- D. Badania pomocnicze:
- Stężenie przeciwciał antykardiolipinowych (aCL) w klasie IgG, IgA, IgM, przeciwciał przeciw β 2-glikoproteinie I oraz trombomoduliny