

Agnieszka Matheisel

**Analiza czynników wpływających
na wystąpienie padaczki u dzieci.**

Rozprawa doktorska

Promotor

Prof. dr hab. Ewa Dilling – Ostrowska

Klinika Neurologii Rozwojowej
Katedra Neurologii
Akademii Medycznej w Gdańsku

Gdańsk, 2006

Spis treści:

I.	Wstęp.....	1
1.	Definicja i częstość występowania padaczki.....	1
2.	Podział napadów padaczkowych oraz padaczek i zespołów padaczkowych.....	2
3.	Etiologia padaczki i napadów padaczkowych.....	8
4.	Pojedynczy napad padaczkowy.....	11
5.	Drgawki gorączkowe.....	12
6.	Diagnostyka padaczki.....	15
7.	Rozpoznanie padaczki.....	16
8.	Leczenie padaczki.....	16
II.	Cel pracy.....	18
III.	Materiał i metodyka badań.....	19
IV.	Wyniki.....	23
1.	Podstawowa charakterystyka wyróżnionych grup.....	23
2.	Ocena reprezentatywności grupy matek, które odpowiedziały na ankietę.....	27
3.	Wyodrębnienie podgrup pacjentów: z padaczką, pojedynczym napadem i drgawkami gorączkowymi.....	45
4.	Występowanie zaburzeń napadowych u dzieci w zależności od wieku matek.....	48
5.	Ocena zależności pomiędzy występowaniem zaburzeń napadowych a cechami przebiegu ciąży, porodu i pierwszych dni okresu noworodkowego.....	53
6.	Ocena zależności pomiędzy występowaniem napadów padaczkowych a cechami ciąży, porodu i pierwszych dni okresu noworodkowego.....	68
V.	Omówienie wyników i dyskusja.....	82
VI.	Wnioski.....	94
VII.	Streszczenie.....	95
VIII.	Piśmiennictwo.....	98
IX.	Załącznik	

I. Wstęp

1. Definicja i częstość występowania padaczki.

Padaczka jest jedną z najczęściej spotykanych chorób neurologicznych. Definiuje się ją jako przewlekły stan chorobowy, o zróżnicowanej etiologii, charakteryzujący się nawracającymi, zazwyczaj spontanicznymi, napadami padaczkowymi, które są nagłymi, stereotypowo występującymi zaburzeniami świadomości, zachowania, emocji, czynności ruchowej, postrzegania lub czucia (które mogą być pojedyncze lub złożone). Obraz kliniczny napadu jest następstwem wyładowań określonych grup neuronów korowych. Nie są padaczką drgawki występujące w przebiegu ostrych chorób ośrodkowego układu nerwowego. Napady występujące w ciągu 24 godzin są traktowane jako jeden incydent (40, 72).

Populacyjną częstość występowania czynnej padaczki (osoba mająca czynną padaczkę, to taka, u której, pomimo leczenia przeciwpadaczkowego wystąpił w ciągu ostatnich pięciu lat co najmniej jeden napad) szacuje się na ogół na ok. 0,4-1% (4, 33, 40, 69, 72), a kumulacyjną częstość występowania w ciągu życia na 2 – 5% (3, 34, 43, 74). W różnych doniesieniach częstość występowania padaczki w badanych populacjach wynosiła 20 – 375/ 100.000, najczęściej 20-72/100.000 (17; 10; 29, 40, 74). Większą częstość stwierdzano w krajach rozwijających się (23, 29, 40, 42, 53). W około 75% przypadków padaczka rozpoczyna się w okresie dzieciństwa i adolescencji (do 17 roku życia). W tym przedziale wieku częstość jej występowania jest większa niż w ogólnej populacji - ocenia się ją na około 2-6% (74). Najwyższą częstość występowania padaczki notuje się w pierwszym i powyżej 75 roku życia (33, 34, 45, 46).

Padaczka występuje nieco częściej u mężczyzn (34, 44, 70), częściej także obserwuje się napady częściowe niż uogólnione (44, 72).

W okresie dziecięcym i młodzieńczym występują też specyficzne zespoły padaczkowe i rodzaje napadów, których nie obserwuje się u osób dorosłych.

Zespołem padaczkowym nazywamy kompleks cech charakterystycznych dla danej padaczki, tj., wiek zachorowania, typ napadów, stan neurologiczny, etiologia, przebieg kliniczny, odpowiedź na farmakoterapię, rokowanie. Prawidłowe rozpoznanie określonego zespołu padaczkowego pozwala na wdrożenie optymalnego leczenia i udzielenie wiarygodnych informacji na temat możliwego przebiegu choroby (54, 76). Znane są zespoły padaczkowe, które wymagają szybkiego włączenia leczenia przeciwnapadowego w celu uniknięcia niekorzystnych skutków występowania częstych napadów padaczkowych (np. zespół Lennox-Gastat), jak też zespoły, w których reakcja na farmakoterapię jest na ogół bardzo dobra, lecz wiadomo, że ryzyko nawrotu napadów w razie odstawienia leczenia wynosi ponad 90% (np. młodzieńcza padaczka miokloniczna, zespół Janza) (25, 31).

Współistnienie innych zaburzeń neurologicznych zwiększa ryzyko wystąpienia padaczki. U osób z upośledzeniem umysłowym padaczka występuje z częstością 5-32% (częściej w przypadku upośledzenia umysłowego w stopniu znacznym), w mózgowym porażeniu dziecięcym odsetek ten wynosi 33% (65% gdy mózgowe porażenie dziecięce współistnieje z upośledzeniem umysłowym w stopniu znacznym), w autyzmie 8-28% (częściej, gdy jednocześnie występuje upośledzenie umysłowe) (72).

2. Podział napadów padaczkowych oraz padaczek i zespołów padaczkowych.

Padaczka jest schorzeniem heterogennym, zarówno w odniesieniu do przyczyn ją wywołujących, jak też obrazu klinicznego napadów, częstotliwości ich występowania i reakcji na leki.

Międzynarodowa Liga Przeciwpadaczkowa (*International League Against Epilepsy*, ILAE) kilkakrotnie modyfikowała klasyfikacje zarówno napadów padaczkowych, jak i padaczek oraz zespołów padaczkowych.

Podział napadów padaczkowych wg ILAE przedstawia się następująco (14; 16):

- I. Napady częściowe (ogniskowe, o zlokalizowanym początku)
 1. napady częściowe proste (bez zaburzeń świadomości)
 - z objawami ruchowymi
 - z objawami czuciowymi
 - z objawami autonomicznymi
 - z objawami psychicznymi
 2. napady częściowe złożone (z zaburzeniami świadomości)
 - napady częściowe proste z następowymi zaburzeniami świadomości
 - z zaburzeniami świadomości od początku napadu
 3. napady częściowe wtórnie uogólniające się
 - częściowe proste przechodzące w uogólnione (toniczno-kloniczne, toniczne lub kloniczne)
 - częściowe złożone przechodzące w uogólnione
 - częściowe proste przechodzące w częściowe złożone przechodzące w uogólnione
- II. Napady uogólnione (drgawkowe lub niedrgawkowe)
 1. nieświadomości
 - typowe
 - nietypowe (atypowe)
 2. miokloniczne
 3. kloniczne
 4. toniczne
 5. toniczno-kloniczne
 6. atoniczne
- III. Napady niesklasyfikowane

Klasyfikacja padaczek i zespołów padaczkowych wg ILAE (15):

- I. Padaczki i zespoły o zlokalizowanym początku (częściowe, ogniskowe)
 1. idiopatyczne (łagodna padaczka dziecięca z iglicami w okolicy centralno-skroniowej; padaczka dziecięca z wyładowaniami w okolicy potylicznej)
 2. objawowe (padaczka płata skroniowego, czołowego, ciemieniowego, potylicznego)
 3. kryptogenne
- II. Padaczki i zespoły uogólnione
 1. Padaczki idiopatyczne z początkiem związanym z wiekiem (łagodne rodzinne drgawki noworodków, łagodne drgawki noworodków, łagodna padaczka miokloniczna okresu niemowlęcego, dziecięca padaczka z napadami nieświadomości, młodzieńcza padaczka z napadami nieświadomości, młodzieńcza padaczka miokloniczna, padaczka z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi okresu budzenia, inne idiopatyczne padaczki uogólnione)
 2. Padaczki kryptogenne lub objawowe (zespół Westa, zespół Lennox-Gastaut, padaczka z napadami miokloniczno-astatycznymi, padaczka napadów nieświadomości z miokloniami)
 3. Padaczki objawowe
 - niespecyficzne (wczesna miokloniczna encefalopatia, wczesna niemowlęca encefalopatia padaczkowa, inne)
 - specyficzne (napady padaczkowe w przebiegu chorób metabolicznych, spichrzeniowych, itp.)
- III. Padaczki i zespoły nieokreślone (z napadami uogólnionymi i ogniskowymi)
 - napady noworodkowe
 - ciężka miokloniczna padaczka niemowląt
 - padaczka z ciągłymi wyładowaniami typu iglica – fala podczas snu wolnofalowego
 - nabyta afazja padaczkowa (zespół Landaua-Kleffnera)
 - inne

IV. Zespoły specjalne

1. napady związane z określonymi sytuacjami
 - drgawki gorączkowe
 - napady związane ze szczególnymi sytuacjami, takimi jak: stres, zmiany hormonalne, odstawienie alkoholu, niedostatek snu
2. izolowane napady padaczkowe lub stany padaczkowe
3. przewlekła postępująca padaczka częściowa ciągła wieku dziecięcego (*epilepsia partialis continua*)

W 2001 roku Międzynarodowa Liga Przeciwpadaczkowa podała nowe propozycje podziału padaczek i napadów padaczkowych, który jest aktualnie dyskutowany w wielu krajach.

Propozycja klasyfikacji napadów padaczkowych z 2001 roku (24):

I. Napady samoograniczające się:

1. Napady uogólnione

- napady toniczno – kloniczne
- napady kloniczne
- typowe napady nieświadomości
- nietypowe napady nieświadomości
- napady nieświadomości z miokloniami
- napady toniczne
- napady zgięciowe
- napady miokloniczne
- mioklonie powiek z/bez napadów nieświadomości
- napady miokloniczno-atoniczne
- negatywne mioklonie
- napady atoniczne
- napady odruchowe w zespołach padaczkowych uogólnionych

2. Napady ogniskowe (zlokalizowane)

- napady ogniskowe czuciowe
- napady ogniskowe ruchowe
- napady śmiechu
- napady kloniczne połowicze
- napady wtórnie uogólnione
- napady odruchowe w zespołach padaczkowych ogniskowych

II. Napady padaczkowe ciągłe:

1. Uogólniony stan padaczkowy napadów

- toniczno – klonicznych
- klonicznych
- nieświadomości
- tonicznych
- mioklonicznych

2. Ogniskowy stan padaczkowy:

- padaczka częściowa ciągła Kożewnikowa
- stan psychomotoryczny (*limbic status epilepticus*)
- napadów połowicznych z towarzyszącym niedowładem połowicznym

Propozycja klasyfikacji zespołów padaczkowych z 2001 roku (24):

Łagodne rodzinne drgawki noworodkowe

Wczesna miokloniczna encefalopatia (zespół Aicardiego)

Wczesna niemowlęca encefalopatia padaczkowa (zespół Ohtahary)

Zespół Westa

Łagodna miokloniczna padaczka niemowląt

Łagodne rodzinne napady niemowlęce

Łagodne napady niemowlęce (nie-rodzinne)

Zespół Dravet (ciężka miokloniczna padaczka niemowląt)

Zespół HH (*hemiparesis – hemiconvulsions*)

Łagodna padaczka dziecięca z iglicami w okolicy centralno-skroniowej
Łagodna dziecięca padaczka potyliczna o wczesnym początku (zespół Panayiotopoulos)
Dziecięca padaczka potyliczna o późniejszym początku (typ Gastaut)
Padaczka napadów nieświadomości z miokloniami
Padaczka z napadami miokloniczno – astatycznymi
Zespół Lennox – Gastaut
Zespół Landaua – Kleffnera
Padaczka z ciągłymi wyładowaniami zespołów iglica-fala w czasie snu wolnofalowego
Dziecięca padaczka z napadami nieświadomości
Postępujące padaczki miokloniczne
Idiopatyczne padaczki uogólnione o różnym fenotypie: młodzieńcza padaczka z napadami nieświadomości, młodzieńcza padaczka miokloniczna, padaczka z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi
Padaczki odruchowe: idiopatyczna światłoczuła padaczka potyliczna, pierwotna padaczka czytania, padaczka z przestachu (*startle epilepsy*)
Autosomalna dominująca nocna padaczka czołowa
Rodzinne padaczki skroniowe
Objawowe (lub prawdopodobnie objawowe) padaczki ogniskowe
Stany z napadami padaczkowymi, które nie wymagają rozpoznania padaczki: łagodne drgawki noworodkowe, drgawki gorączkowe, napady odruchowe, napady z odstawienia alkoholu, napady indukowane lekami lub innymi środkami chemicznymi, wczesne napady pourazowe, napady pojedyncze, rzadko powtarzające się napady (*oligoepilepsy*)

Podział padaczek oparty na etiologii przedstawia się następująco (16, 34, 40, 72, 76):

- objawowe – gdy znana jest etiologia (np. guz, zaburzenia rozwojowe kory mózgowej, udar, itp.)
- idiopatyczne – obecnie termin ten jest zarezerwowany dla padaczek uwarunkowanych genetycznie, ze ściśle określonym obrazem klinicznym i

zapisem eeg; w przeszłości był używany w odniesieniu do padaczek, dla których nie można było ustalić etiologii

- kryptogenne – termin ten jest używany dla padaczek, które nie są idiopatyczne i sądzi się, że są objawowe, ale nie można jednoznacznie określić etiologii; niekiedy używa się go także do określenia padaczek co do których nie wiadomo czy są idiopatyczne, czy objawowe; obecnie proponuje się zastąpienie terminu „kryptogenne” określeniem „prawdopodobnie objawowe”

3. Etiologia padaczki i napadów padaczkowych.

Przyczyny prowadzące do wystąpienia napadów padaczkowych to:

- uwarunkowanie genetyczne
- wady rozwojowe mózgu
- encefalopatia niedotlenieniowo-niedokrwienna
- choroby metaboliczne
- hipoglikemia, hipokalcemia, hipo- i hipernatremia, hipomagnezemia, niedobór pirydoksyny
- krwawienia w obrębie jamy czaszki
- urazy głowy
- guzy mózgu
- choroby zwyrodnieniowe
- infekcje wewnątrzczaszkowe
- choroby naczyniowe mózgu
- odstawienie leków, alkoholu
- wysoka temperatura ciała
- czynniki toksyczne

Etiologia napadów różni się w zależności od wieku (46, 51, 69, 78).

W okresie noworodkowym za najczęstszą ich przyczynę uważa się: niedotlenienie, hipoglikemię, zaburzenia jonowe, niedobór pirydoksyny, krwawienia śródczaszkowe, wady wrodzone mózgu i choroby metaboliczne (19). U noworodków chwiejność gospodarki jonowej i energetycznej, a także neurofizjologiczne i neuroanatomiczne właściwości mózgu, takie jak: nieukończony proces dojrzewania połączeń międzyneuronalnych i mielinizacji dróg nerwowych, przewaga receptorów glutaminergicznych nad GABAergicznymi, niedojrzałość istoty szarej pnia mózgu odpowiedzialnej za hamowanie nieprawidłowych wyładowań, sprzyjają zwiększonej pobudliwości neuronów (80). Na ogół obraz kliniczny incydentów napadowych w tym okresie życia różni się od tych, które są obserwowane w późniejszych jego etapach (19). Wynika to prawdopodobnie z nieukończonego procesu dojrzewania połączeń synaptycznych oraz mielinizacji. Inna jest też u noworodków korelacja pomiędzy zapisem eeg a morfologią incydentu napadowego niż w okresie późniejszym. Niekiedy występują napady, których odzwierciedlenie znajduje się jedynie w zapisie eeg, w innych sytuacjach incydentom napadowym nie towarzyszą typowe zmiany w obrazie eeg.

W okresie niemowlęcym najczęstszą przyczyną napadów są wady wrodzone mózgu, choroby metaboliczne, infekcje śródczaszkowe (1, 12, 48).

W pierwszych latach życia dominują drgawki gorączkowe, a także napady w przebiegu infekcji w obrębie mózgowia oraz wad wrodzonych.

U dzieci starszych i adolescentów niezwykle istotną rolę odgrywają czynniki genetyczne, natomiast u osób dorosłych, szczególnie po 60 roku życia choroby naczyniowe mózgu. Urazy i guzy mózgu mogą wystąpić w każdym okresie życia, ale zdecydowanie częściej są przyczyną padaczki u młodzieży i osób dorosłych. U osób dorosłych istotną rolę odgrywa także odstawienie leków (np. przewlekłe przyjmowanych benzodiazepin) i/lub alkoholu.

U większości pacjentów nie udaje się jednoznacznie zidentyfikować przyczyny padaczki. Jest to możliwe jedynie w 25-45% przypadków. (2; 5; 17; 34, 45, 63, 67, 74)

Niektórzy autorzy uważają, że wpływ czynników genetycznych na wystąpienie padaczki sięga 70—88%, a środowiskowych 12-30% (43). Ponieważ możliwość modyfikacji genomu człowieka pozostaje wciąż bardziej w sferze eksperymentu medycznego, z niewielkim, jak dotąd, zastosowaniem klinicznym (terapia genowa w niektórych chorobach jednogenowych), wydaje się, że identyfikacja środowiskowych czynników ryzyka padaczki może zaowocować próbą ich eliminacji w przyszłości.

Wpływ czynników ciążywo-okołoporodowych na wystąpienie padaczki od wielu lat jest przedmiotem dyskusji (1, 12, 22, 30, 36, 46, 75). Nie ulega wątpliwości, że wcześniactwo, mała masa urodzeniowa, krwawienia dokomorowe, niedotlenienie prowadzą częściej do wystąpienia zaburzeń neurologicznych pod postacią opóźnienia rozwoju psychoruchowego, mózgowego porażenia dziecięcego i encefalopatii. Wiadomo także, że w tych grupach pacjentów padaczka występuje częściej niż w ogólnej populacji (49). Istnieją trudności w jednoznacznym zidentyfikowaniu czynników z okresu ciąży i porodu, które prowadzą do powstania jedynie padaczki (17). Poglądy prezentowane w piśmiennictwie na ten temat są różne. Wynika to między innymi z faktu analizy niejednorodnych grup pacjentów i ogromnej trudności w dobraniu grupy jednorodnej ze względu na heterogenność padaczki i relatywnie niewielką częstość jej występowania, a także w porównywaniu danych opublikowanych przez różnych autorów z powodu różnic metodologicznych przeprowadzanych badań (16, 22).

Najczęściej wymieniane w piśmiennictwie ciążywo-okołoporodowe czynniki ryzyka wystąpienia padaczki u dzieci to: krwawienia lub nadciśnienie tętnicze u matki i liczba hospitalizacji w okresie ciąży, wcześniactwo, niska urodzeniowa masa ciała, zaburzenia oddychania lub hipotermia po urodzeniu, a także kolejność ciąży, z której pochodzi dziecko (3, 12, 21, 30, 63, 67, 75).

Encefalopatia niedotlenieniowo-niedokrwienna (ENN) jest jednym z najcięższych zespołów stwierdzanych u noworodka po przebyciu niedotlenienia. Wpływa na umieralność noworodków lub wystąpienie zaburzeń neurologicznych (62, 65, 66, 93). Może ona powstawać przed, w trakcie i po urodzeniu. Szacuje się, że w co najmniej 20% przypadków dochodzi do jej powstania w okresie

prenatalnym, najczęściej między 26 a 34 tygodniem ciąży. Częstość występowania ENN określa się na 2-4 na 1000 u donoszonych noworodków i ok. 60% u wcześniaków z niską masą urodzeniową. Od 20 do 50% dzieci z ENN umiera w okresie noworodkowym, do 25% tych co przeżyją prezentuje w przyszłości różne objawy, takie jak: upośledzenie umysłowe, mózgowe porażenie dziecięce, padaczkę czy trudności w uczeniu się (9, 83). ENN może też być przyczyną drgawek w pierwszej dobie życia (26). U 7-28% pacjentów z mózgowym porażeniem dziecięcym i ok. 10% ze znacznym upośledzeniem umysłowym etiologię zaburzeń upatruje się w niedotlenieniu okołoporodowym (79). W polskim piśmiennictwie encefalopatię niedotlenieniowo – niedokrwienną jako przyczynę padaczki rozpoznawano u 23-27% pacjentów (52).

Badania eksperymentalne na modelach zwierzęcych wykazały, że niedojrzały mózg wykazuje większą wrażliwość na uszkodzenie tylko w niektórych etapach rozwoju, w innych wydaje się być odporny na uszkodzenie niedotlenieniowo-niedokrwiennie. Prowadzi ono do zaburzeń przemian energetycznych w komórce, z następową kwasicą, uwalnianiem glutaminianów, wolnych rodników, zaburzeniami jonowymi prowadzącymi do śmierci komórki w wyniku martwicy lub przyspieszonej apoptozy oraz powstania stanu zapalnego. Wciąż nie w pełni poznano wpływ uszkodzenia niedotlenieniowo-niedokrwiennego (szczególnie o niezbyt dużym nasileniu) na dalszy rozwój dojrzewającego mózgu, a w konsekwencji na funkcjonowanie w przyszłości mózgu dojrzałego (osoby dorosłej) (18, 37, 82, 83).

Pomimo znacznej dostępności przezciemieniowej diagnostyki ultrasonograficznej stwierdzenie w okresie noworodkowym i niemowlęcym niewielkich zmian w obrębie mózgowia nie daje jednoznacznych przesłanek do prognozowania dalszego rozwoju ruchowego i psychicznego dziecka (87).

4. Pojedynczy napad padaczkowy.

Populacyjna częstość wystąpienia jednego napadu padaczkowego w życiu jest określana na ok. 5%-8% (69, 74), a nawet 10% (6, 33, 73).

Wystąpienie pojedynczego napadu nie upoważnia do rozpoznania padaczki. Od połowy lat siedemdziesiątych dwudziestego wieku uważa się jednak, że częstość wystąpienia kolejnego napadu jest większa niż poprzednio sądzono. Niektórzy autorzy sądzą, że nawrót może wystąpić nawet w 4 przypadkach na pięć (5). Wg różnych doniesień z piśmiennictwa ryzyko to waha się w granicach 27 – 82%. Różnice te wynikają z różnej metodologii prezentowanych badań, różnie długiego okresu obserwacji, odmiennej etiologii napadów. (38, 47, 72, 74). Wykazano, że ryzyko wystąpienia kolejnego napadu w ciągu dwóch lat po pierwszym wynosi 96% w przypadku objawowej etiologii napadów oraz 67% dla padaczek idiopatycznych i 43% dla kryptogennych (47). Można spotkać się nawet z twierdzeniem, że ze względu na wysoki odsetek pacjentów, u których występują kolejne napady rozróżnienie pomiędzy pojęciami „pojedynczy napad” i „padaczka” ma niewielkie znaczenie (74).

Na ogół po wystąpieniu pierwszego napadu nie włącza się leczenia przeciwpadaczkowego, choć opublikowano też doniesienia o zmniejszeniu o połowę ryzyka wystąpienia kolejnego napadu przy wdrożeniu takiego postępowania (72). Nie jest to jednak tryb ani powszechnie przyjęty, ani też zalecany przez międzynarodowe gremia specjalistów zajmujących się problemami padaczki. Wydaje się także, że wczesne włączenie leczenia nie wpływa na długoterminowe rokowanie co do przebiegu choroby (72).

5. Drgawki gorączkowe.

Drgawki gorączkowe są najczęściej spotykanymi stanami napadowymi u małych dzieci. Występują u dzieci w wieku od 3-6 miesięcy do 5 lat z częstością populacyjną 2-5% w Europie Zachodniej i Stanach Zjednoczonych, 6-10% w Japonii (56, 71, 90). Do kryteriów rozpoznania, oprócz wieku występowania, należy ich ścisły związek z wysoką temperaturą ciała (powyżej 38⁰ C) oraz niestwierdzenie zakażenia ośrodkowego układu nerwowego lub innych określonych przyczyn napadu. Nie rozpoznaje się drgawek gorączkowych u

dzieci, u których wcześniej występowały napady bez związku z gorączką (64, 90)

Drgawki gorączkowe dzielimy na (90):

- proste – napad uogólniony trwający krócej niż 15 minut i nie powtarzający się w ciągu 24 godzin
- złożone – napad ogniskowy i/lub trwający dłużej niż 15 minut i/lub powtarzający się w ciągu 24 godzin.

Z całą pewnością ogromną rolę w etiologii drgawek gorączkowych odgrywają czynniki genetyczne (56, 90). Dodatni wywiad rodzinny stwierdza się w ok. 25-40% przypadków, choć w niektórych doniesieniach wynosi jedynie ok. 7,5% (61, 84). Jak dotąd zidentyfikowano sześć genów – kandydatów predysponujących do wystąpienia drgawek gorączkowych [loci: 8q13-q21(FEB1), 19p (FEB2), 2q23-q24 (FEB3), 5q14-q15 (FEB4), 6q22-q24 (FEB5), 18p11 (FEB6)]. Niekiedy drgawki gorączkowe są pierwszym objawem zespołu padaczkowego: napady uogólnione drgawki gorączkowe plus (GEFS+) lub ciężkiej padaczki mioklonicznej niemowląt (25, 71). W październiku 2006 roku opublikowano doniesienie o wykryciu kolejnego locus dla drgawek gorączkowych i padaczki w chromosomie 21 (21q22); prawdopodobnie jest to locus dla zespołu GEFS+ (35). Zarówno w przypadku drgawek gorączkowych, jak i GEFS+ znajduje się mutacje genów kodujących podjednostki kanału sodowego, czy receptora GABA. Mutacje te stwierdzano również w przypadkach innych zespołów padaczkowych. Wydaje się, że najbardziej prawdopodobny jest wieloczynnikowy tryb dziedziczenia, choć nie można wykluczyć autosomalnego dominującego, z niepełną penetracją genu (7, 35, 56).

Ponieważ najbardziej prawdopodobny wydaje się jednak wieloczynnikowy tryb dziedziczenia drgawek gorączkowych, wielokrotnie podejmowano próby identyfikacji czynników środowiskowych, w tym ciążowo—okołoporodowych, które mogą mieć znaczenie dla występowania drgawek gorączkowych (90). Opisywano takie czynniki jak: padaczka i upośledzenie umysłowe u matki, zapalenie nerek podczas ciąży, krwawienie w I lub II trymestrze ciąży, przedłużający się poród, poród pośladowy, poród kleszczowy, niedotlenienie okołoporodowe, owinięcie pępowiną, niska masa urodzeniowa, przedwczesne

obumarciu płodu w poprzednich ciążach (85), czy też zatrucie ciążowe, wcześniactwo i hiperbilirubinemia (27). W przypadku drgawek gorączkowych złożonych częściej znajduje się tzw. czynniki obciążające z okresu ciąży, porodu i noworodkowego, rzadziej natomiast dodatni wywiad rodzinny (13). Wiadomo, że oprócz wysokiej temperatury ciała muszą być inne czynniki sprzyjające wystąpieniu drgawek gorączkowych, gdyż spośród przyjmowanych do szpitala gorączkujących dzieci jedynie ok. 11% ma drgawki (88).

Rokowanie w przypadku drgawek gorączkowych jest dobre. W drgawkach gorączkowych prostych ryzyko późniejszego rozwinięcia padaczki wynosi ok. 2-4%, natomiast w złożonych 5-10% (61, 90). Jednak po wystąpieniu drgawek gorączkowych ryzyko padaczki jest trzykrotnie wyższe, gdy drgawki gorączkowe są proste i ośmiokrotnie, gdy są złożone (17). Niektórzy autorzy podają wyższe, nawet 12-13%, ryzyko wystąpienia padaczki po drgawkach gorączkowych, ale badane przez nich były te dzieci, które z powodu drgawek gorączkowych trafiły do szpitala (67).

Jednoczesne wystąpienie kilku czynników, takich jak: drgawki gorączkowe złożone, dodatni wywiad rodzinny w kierunku padaczki, nieprawidłowy stan neurologiczny, wyraźnie zwiększają ryzyko późniejszego wystąpienia padaczki (17, 61). Wykazano także, że czynnikami ryzyka późniejszego rozwinięcia padaczki są: występowanie padaczki w rodzinie, niska masa urodzeniowa i niska punktacja w skali Apgar w przypadku drgawek gorączkowych prostych oraz występowanie stanu drgawkowego drgawek gorączkowych i stwierdzone wcześniej opóźnienie rozwoju psychoruchowego w przypadku drgawek gorączkowych złożonych (91). Rodzaje padaczki, które są obserwowane u dzieci mających uprzednio drgawki gorączkowe są różne, nie są istotnie odmienne od tych, które występują u dzieci bez drgawek gorączkowych w wywiadzie (71).

Wysuwano przypuszczenia, że długo trwające drgawki gorączkowe mogą powodować stwardnienie hipokampa, nie zostało to jednak w sposób jednoznaczny potwierdzone (71). Na temat związku pomiędzy drgawkami gorączkowymi a późniejszym wystąpieniem padaczki wysnuwa się różne hipotezy. Przypuszcza się, że przedłużające się drgawki gorączkowe mogą

prowadzić do uszkodzenia struktur okolicy skroniowej i w następstwie do stwardnienia hipokampa oraz powstania padaczki płata skroniowego. Inna hipoteza głosi, że wcześniej istniejące uszkodzenie wraz z genetyczną predyspozycją, w skojarzeniu lub nie z drgawkami gorączkowymi, może prowadzić do powstania padaczki płata skroniowego (57).

Nie stwierdza się negatywnego wpływu wystąpienia drgawek gorączkowych na późniejszy rozwój dzieci (85).

6. Diagnostyka padaczki.

W ostatnich latach, dzięki rozwojowi technik neuroobrazowania – rezonans magnetyczny (MRI), spektroskopia rezonansu magnetycznego (MRS), czynnościowy rezonans magnetyczny (fMRI), tomografia komputerowa pojedynczego fotonu (SPECT), pozytronowa tomografia emisyjna (PET) - można przyżyciowo stwierdzić obecność nawet niewielkich wad rozwojowych mózgu. Wykazano, że wykonanie badania MRI pozwala na ustalenie przyczyny padaczki u 70% pacjentów z napadami częściowymi i 30% z napadami uogólnionymi (5). Poza znaczeniem ww. technik badawczych dla ustalenia rozpoznania, odgrywają one także dużą rolę we wskazaniach do chirurgicznego leczenia padaczki.

Duże znaczenie mają także badania genetyczne (7). Tło genetyczne padaczki było już dawniej podejrzewane dzięki analizie rodowodów. Wciąż jednak relacja genotyp – fenotyp pozostaje mało poznana i wydaje się bardzo złożona (24). W przypadku padaczek genetycznie uwarunkowanych mamy najczęściej do czynienia z tzw. wieloczynnikowym trybem dziedziczenia. Niektóre z nich jednak mogą się dziedziczyć w sposób jednogenowy (tzw. mendlowski) – dotyczy to około 1% pacjentów. Obecnie znane są mutacje genowe występujące częściej u osób z określonymi rodzajami padaczki. Najczęściej znajdowane mutacje dotyczą genów kodujących podjednostki kanałów jonowych lub receptorów dla neuroprzekazników (7). Nie stwierdzono jednak jednoznacznie, że obecność określonej mutacji wywoła określony typ padaczki. Z drugiej strony, zdobycze biologii molekularnej mogą w przyszłości wpłynąć na weryfikację schematów klasyfikacyjnych, gdyż mutacje niektórych

genów znajduje się w różnych zespołach padaczkowych, np. mutacja genu kodującego podjednostkę α kanału sodowego leży u podłoża większości przypadków zespołu GEFS+ (*generalized epilepsy febrile seizures plus*; padaczka uogólniona drgawki gorączkowe plus), ale znaleziono ją także w wielu przypadkach ciężkiej mioklonicznej padaczki niemowląt (zespół Dravet).

7. Rozpoznanie padaczki.

Rozpoznanie padaczki ustala się przede wszystkim na podstawie obrazu klinicznego (16). Badanie elektroencefalograficzne może być pomocne, szczególnie w przypadku obecności charakterystycznych dla danego typu padaczki lub zespołu padaczkowego wzorców zapisu. Brak zmian w międzynapadowym zapisie eeg nie wyklucza rozpoznania padaczki, podobnie jak ich obecność w sytuacji niewystępowania żadnych incydentów napadowych nie upoważnia do rozpoznania tejże. Niejednokrotnie nieoceniona jest rejestracja video-eeg, zwłaszcza jeżeli uda się ją wykonać w okresie wystąpienia napadu. Badanie to jest równie pomocne w wykluczaniu rozpoznania padaczki w sytuacji obecności incydentów napadowych nie będących napadami padaczkowymi.

8. Leczenie padaczki

Najczęściej stosowanym sposobem leczenia jest farmakoterapia. W razie jej nieskuteczności oraz przy istnieniu określonych wskazań można stosować także inne formy terapii - neurochirurgiczne, stymulacja nerwu błędnego, czy dieta ketogenna.

Jedynie w wyjątkowych sytuacjach podejmuje się decyzję o włączeniu leczenia po pierwszym napadzie. Terapię na ogół rozpoczyna się po drugim lub kolejnym. Należy pamiętać, że włączenie leczenia przeciwpadaczkowego nie eliminuje całkowicie, a jedynie zmniejsza ryzyko wystąpienia kolejnego napadu. Leki przeciwpadaczkowe muszą być stosowane co najmniej przez kilka lat,

a niekiedy przez całe życie. Warunkiem sukcesu terapeutycznego jest między innymi regularność ich przyjmowania i dobór odpowiednich leków (najczęstszą przyczyną stanu padaczkowego u osób przewlekle przyjmujących leki przeciwpadaczkowe jest nagłe ich odstawienie). U około 20-30% pacjentów występuje padaczka lekooporna - nie udaje się u nich uzyskać uwolnienia od napadów pomimo stosowania różnych metod terapii.

Zakończenie leczenia można rozważyć po co najmniej dwuletnim okresie bez napadów, przy poprawie, a najlepiej normalizacji zapisu eeg, uwzględniając wiek pacjenta i etiologię padaczki. Największe prawdopodobieństwo pozostania wolnymi od napadów mają ci pacjenci, u których wystąpiła niewielka liczba napadów przed włączeniem leczenia, obserwowano bardzo dobrą reakcję na zastosowany lek przeciwpadaczkowy, nie stwierdza się u nich zmian w badaniu neurologicznym, ani w wynikach badań neuroobrazowych. Nie istnieją standardowe protokoły określające sposób odstawiania leków. Na ogół zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki przez około pół roku. Większość nawrotów występuje w okresie zmniejszania dawki lub w ciągu roku od chwili odstawienia leku.

Wobec niejednorodnych poglądów odnośnie udziału czynników patogennych dla rozwoju padaczki, działających w okresie ciąży i okołoporodowym, podjęłam próbę analizy związku przyczynowego tych czynników z wystąpieniem padaczki.

II. Cel pracy

Celem badań zaprezentowanych w niniejszej pracy było przeanalizowanie czy i jakie czynniki z okresu ciąży i porodu oraz pierwszych dni po urodzeniu występują częściej u dzieci z padaczką. Ich identyfikacja może wpłynąć na objęcie szczególną opieką medyczną dzieci, które na te czynniki zostały narażone i umożliwić wcześniejsze wdrożenie procedur diagnostyczno – terapeutycznych w razie wystąpienia incydentów napadowych.

Zadania badawcze zostały ograniczone, w stosunku do pierwotnie szerzej nakreślonych, do analizy czynników ciążowo-okołoporodowych - z pominięciem czynników mogących być przyczyną padaczki, a występujących w późniejszym niż ciążowo-okołoporodowym okresie życia - ponieważ po zgromadzeniu danych okazało się, że tylko u jednego dziecka stwierdzono wystąpienie napadów padaczkowych związanych z urazem głowy, który miał miejsce w 8 roku życia.

Do podjęcia badań w zdefiniowanym powyżej zakresie skłoniła mnie niewielka liczba prac poświęconych relacjom pomiędzy czynnikami ciążowo-okołoporodowymi a wystąpieniem napadów padaczkowych u dzieci nie obciążonych innymi zaburzeniami neurologicznymi oraz różnorodność konkluzji z tych prac wysnuwanych. W takiej sytuacji istnieje nadzieja na znalezienie nowych związków między tymi zmiennymi.

III. Materiał i metodyka badań.

Pierwszy etap pracy stanowiło zebranie danych z 2370 historii chorób matek i ich dzieci urodzonych w Instytucie Położnictwa i Chorób Kobietych Akademii Medycznej w Gdańsku w okresie od stycznia 1991 roku do lutego 1992 roku. Stanowiło to 78% wszystkich porodów w tym okresie.

Analiza dokumentacji medycznej polegała na uzyskaniu informacji odnośnie:

- wieku matki
- płci dziecka
- stosowania przez matkę używek podczas ciąży
- przebiegu ciąży, ze szczególnym uwzględnieniem: plamień i krwawień z dróg rodnych, chorób matki (przewlekłych oraz przemijających, występujących tylko w którymś okresie ciąży), przyjmowanych stale lub okresowo leków
- tygodnia ciąży w chwili rozwiązania
- kolejności porodu
- sposobu rozwiązania ciąży (ponieważ u żadnej z matek dzieci z zaburzeniami napadowymi ciąża nie zakończyła się porodem miednicowym, w związku z tym w dalszych analizach rozróżniono dwie kategorie: poród drogami natury i poród cesarskim cięciem)
- wyglądu płynu owodniowego (w historiach chorób płyn owodniowy określano jako: czysty lub: zielony, zielonkawy, gęsty, cuchnący, brudny, krwisty, żółty; do analizy w niniejszej pracy przyjęto dwie kategorie: płyn owodniowy prawidłowy i nieprawidłowy)
- oceny popłodu
- stanu noworodka przy urodzeniu – masy ciała, punktacji w skali Apgar, obecności wad wrodzonych oraz innych zaburzeń,
- przebiegu pierwszych dni okresu noworodkowego – przebywanie w inkubatorze, żółtaczka (fizjologiczna, patologiczna, od której doby), gorączka, wady wrodzone.

W 344 z 2370 analizowanych historii chorób nie udało się znaleźć istotnej części podanych wyżej informacji. Dalszej analizie poddano zatem zestaw danych uzyskanych z 2026 historii porodów.

W kolejnym etapie pracy do 1770 matek (około 58% rodzących) wysłano ankietę (załącznik), w której znajdowały się pytania na temat rozwoju i stanu zdrowia dziecka, ze szczególnym uwzględnieniem zaburzeń neurologicznych.

Odpowiedź uzyskano od 582 osób, ale tylko dla 517 z nich uzyskano kompletne informacje pochodzące z historii chorób i te zostały poddane dalszej analizie. Żadna z ankiet dotyczących dzieci, u których wystąpiły analizowane zaburzenia neurologiczne, nie została wykluczona z powodu braku wystarczających informacji w dokumentacji medycznej z czasu porodu.

Następnie wyróżniono dwie grupy:

Grupa I – zawierająca 1509 przypadków ($2026 - 517 = 1509$), na temat których znane były informacje wyłącznie na podstawie historii choroby.

Grupa II – do której zaliczono 517 przypadków, co do których określone zostały informacje na podstawie historii choroby oraz ankiety.

Przeprowadzono analizę częstości występowania różnych cech w grupach I i II oraz porównano te częstości pomiędzy grupami (ocena reprezentatywności grupy II).

Z grupy II wyłoniono trzy podgrupy pacjentów z zaburzeniami napadowymi:

- Podgrupa EPI –trzyścioro pacjentów z rozpoznaną padaczką
- Podgrupa 1N – sześcioro pacjentów, u których wystąpił jeden napad padaczkowy
- Podgrupa DG – piętnaścioro dzieci, u których występowały drgawki gorączkowe

Stan neurologiczny dzieci z wyróżnionych podgrup był prawidłowy. Do analizy nie włączono pacjenta, u którego napady padaczkowe wystąpiły po urazie głowy w ósmym roku życia. Okres jaki upłynął od urodzenia się dzieci a gromadzeniem danych (12-14 lat) wydawał się dostatecznie długi dla ujawnienia się padaczki związanej z obciążeniem ciążowo – okołoporodowym.

Na temat pacjentów z podgrupy EPI zebrano dodatkowe informacje lekarskie dotyczące typu napadów, wieku ich wystąpienia, rodzaju stosowanej terapii, reakcji na leki przeciwpadaczkowe, wyników badań dodatkowych, w szczególności eeg i badań neuroobrazowych. U żadnego z nich oraz u żadnego dziecka z podgrupy 1N nie stwierdzono rodzinnego obciążenia padaczką. W podgrupie DG u dwojga dzieci występowało rodzinne obciążenie drgawkami gorączkowymi. Ponieważ dane do niniejszej pracy były zbierane po ponad dziesięciu latach od wystąpienia drgawek gorączkowych u dzieci z ww. podgrupy, informacje od rodziców były nieprecyzyjne co do morfologii i czasu trwania incydentów napadowych. Prawdopodobnie u dwojga dzieci wystąpiły drgawki gorączkowe złożone. Ze względu na brak dokładnych danych oraz nieliczną grupę pacjentów w dalszym etapie analizy nie dokonano podziału tej grupy w zależności od typu drgawek gorączkowych.

Trudności w interpretacji co do istoty zjawiska napadowego z jakim mamy do czynienia u noworodka, ograniczony dostęp do możliwości wykonania badania eeg i niejednokrotnie występowanie zjawisk napadowych nie będących napadami padaczkowymi (np. wynikających z hipoglikemii) sprawiły, że drgawki noworodkowe zostały wykluczone z analizy w niniejszej pracy.

W kolejnym etapie pracy przeprowadzono analizę częstości występowania różnych cech z okresu ciąży, porodu oraz pierwszych dni okresu noworodkowego w podgrupach dzieci z zaburzeniami napadowymi (podgrupy: EPI, 1N, DG) oraz porównanie tych częstości z danymi uzyskanymi na podstawie analizy grupy II.

Z powodu dużego zróżnicowania danych w kategorii „choroby matki podczas ciąży”, w celu umożliwienia przeprowadzenia analiz statystycznych, podzielono choroby na te, które występowały tylko w którymś okresie ciąży (najczęściej były to infekcje dróg oddechowych i układu moczowego) oraz przewlekłe. Również leki przyjmowane podczas ciąży zostały pogrupowane według wskazań lekarskich do ich stosowania; w związku z tym wyróżniono: leki stosowane w zagrażających poronieniach, leki przeciwinfekcyjne, leki stosowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego i inne.

Ze względu na niewielką liczebność grup dzieci z zaburzeniami napadowymi w opracowaniu statystycznym łączono niekiedy wyróżnione powyżej podgrupy tworząc: (a) wspólną grupę z podgrup EPI i 1N, zwaną dalej grupą dzieci z napadami padaczkowymi oraz (b) grupę łączącą pacjentów z podgrup EPI, 1N i DG, nazywaną dalej grupą dzieci z zaburzeniami napadowymi.

Dane zostały opracowane statystycznie przy użyciu testów: Shapiro-Wilk, Anova Kruskal-Wallisa, χ^2 , Manna-Whitney'a.

Po zastosowaniu testów statystycznych porównujących różne wymienione powyżej grupy pomiędzy sobą, na etapie szukania istotnych statystycznie różnic w częstości występowania analizowanych cech z okresu ciąży, porodu i pierwszych dni po urodzeniu utworzono zmienne kumulacyjne, które zostaną szczegółowo opisane w odpowiednich miejscach rozdziału „wyniki”.

IV. Wyniki

1. Podstawowa charakterystyka wyróżnionych grup.

Podstawowe zmienne opisujące badaną grupę 2026 matek, tj. wiek położnic, tydzień zakończenia ciąży, masa urodzeniowa noworodków nie wykazywały rozkładu normalnego (tabela 1). W wyróżnionych grupach również nie stwierdzono cech rozkładu normalnego tych zmiennych (tabele 2 i 3; ryciny 1 i 2). W związku z powyższym do porównań wartości grupowych stosowane były testy nieparametryczne (Anova Kruskal-Wallisa).

Tabela 1.

Podstawowe zmienne opisujące całą grupę 2026 pacjentek i ich dzieci
(test S-W: test Shapiro-Wilka)

	N	Średnia	Odchylenie standar- dowe	Mediana	Minimum	Maksimum	test S-W
Wiek matki [lata]	2026	26,8	5,6	26	18	43	P<0,001
Tydzień zakończenia ciąży	2026	40,2	1,7	40	34	45	P<0,001
Masa urodzeniowa noworodka [g]	2026	3426	497	3430	1900	5350	P=0,004

Tabela 2.

Podstawowe zmienne opisujące grupę I (test S-W: test Shapiro-Wilka)

	N	Średnia	Odchylenie standardowe	Mediana	Minimum	Maksimum	test S-W
Wiek matki [lata]	1509	25,9	5,4	25	18	43	P<0,001
Tydzień zakończenia ciąży	1509	40,2	1,7	40	34	45	P<0,001
Masa urodzeniowa noworodka [g]	1509	3416	510	3410	1900	5150	P<0,001

Tabela 3.

Podstawowe zmienne opisujące grupę II (test S-W: test Shapiro-Wilk)

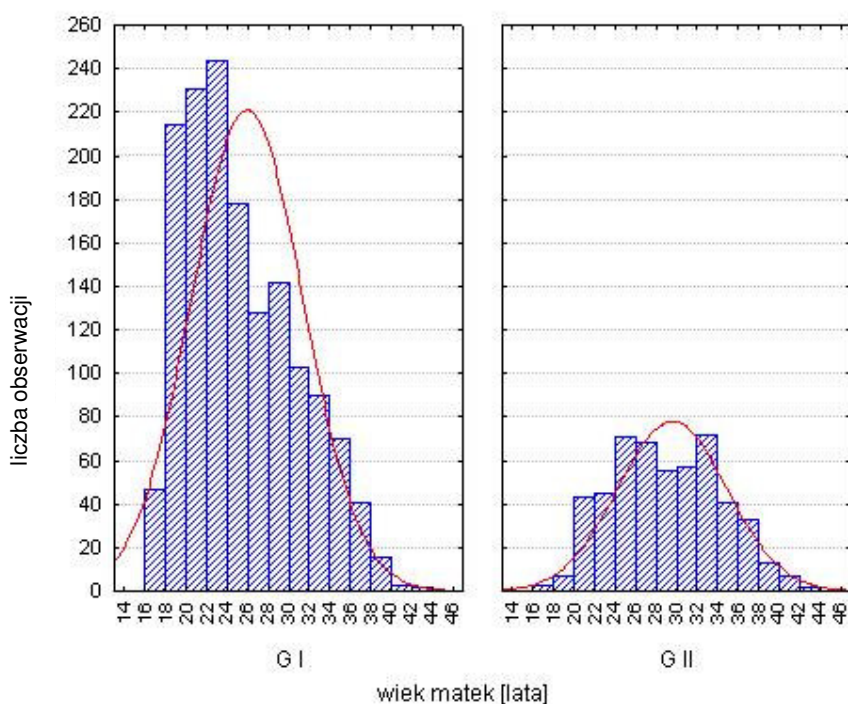
	N	Średnia	Odchylenie standardowe	Mediana	Minimum	Maksimum	test S-W
Wiek matki [lata]	517	29,5	5,3	29	18	43	P<0,001
Tydzień zakończenia ciąży	517	40,1	1,6	40	34	45	P<0,001
Masa urodzeniowa noworodka [g]	517	3453	454	3450	1900	5350	P=0,031

Badane grupy w sposób istotny statystycznie różniły się

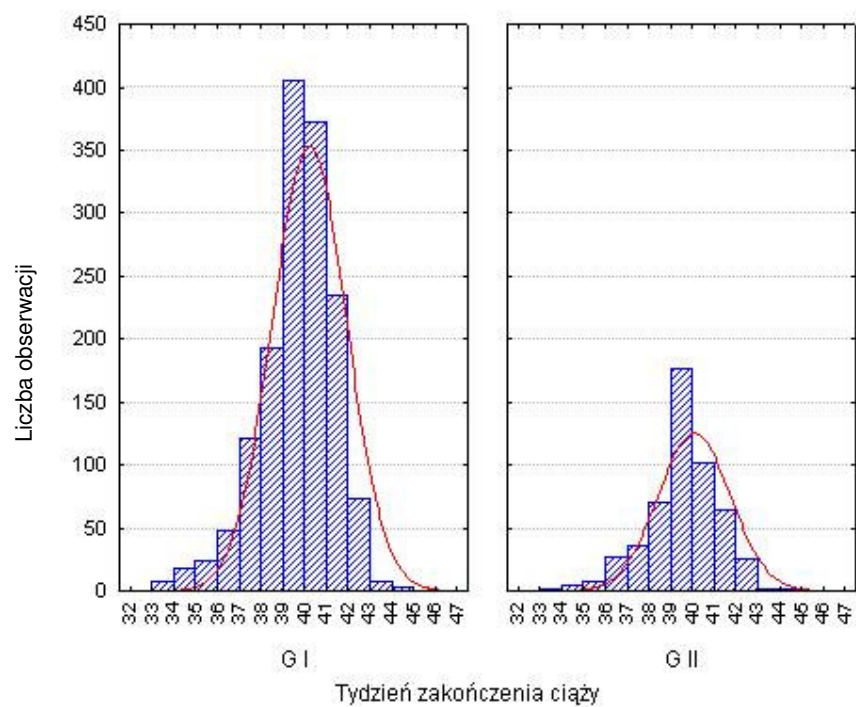
- wiekiem matek: 25,9 lat (tab. 2) vs 29,5 lat (tab. 3) - $p < 0,001$
- tygodniem zakończenia ciąży: 40,2 (tab. 2) vs 40,1 (tab. 3) - $p = 0,036$.

W tym drugim przypadku, mimo że różnica była formalnie statystycznie istotna ($p = 0,05$), to wynikowi temu nie nadano znaczenia ze względu na identyczny rozkład czasu zakończenia ciąży (równość median oraz zakresów) i sięgającą kilkunastu godzin (ok. 17) wartość różnicy średnich ($40,2 \text{ tyg.} - 40,1 \text{ tyg.} = 0,1 \text{ tyg.}$; $7 \text{ dni} \times 24 \text{ godz.} = 168 \text{ godz.} \times 0,1 = 16,8 \text{ godz.}$).

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w masie urodzeniowej dzieci z wyróżnionych grup ($p = 0,266$).



Rycina1. Rozkład wieku matek w grupach I (G I) i II (G II)



Rycina 2. Rozkład czasu trwania ciąży w grupach I i II.

2. Ocena reprezentatywności grupy matek, które odpowiedziały na ankietę.

Reprezentatywność grupy II, tj. matek, które odpowiedziały na ankietę, oceniano poprzez porównanie częstości występowania cech określanych na podstawie analizy historii chorób.

Biorąc pod uwagę jedynie wiek matek w grupach I i II należałoby stwierdzić, że grupa II nie jest reprezentatywna, gdyż na ankietę odpowiedziały starsze matki. W celu zniwelowania różniącego grupy elementu wieku matek, porównanie częstości występowania analizowanych zmiennych dotyczących ciąży, porodu i pierwszych dni okresu noworodkowego przeprowadzono oddzielnie dla pięcioletnich przedziałów wiekowych: wiek matki 15-19 lat, 20-24 lata, 25-29 lat, 30-34 lata, 35-39 lat oraz 40 lat i więcej. Dane te, wraz z uzyskaną przy użyciu testu χ^2 liczbą określającą poziom istotności podano w tabelach 4-15. W powstałych podgrupach wiekowych porównano ponadto zmienne ciągłe opisujące tydzień zakończenia ciąży i masę urodzeniową dziecka (tabele 16 i 17).

Tabela 4.

Porównanie płci dzieci w pięcioletnich przedziałach wieku matek w grupach I (GI) i II (GII).

Płeć dziecka	wiek : 15 -19		wiek : 20 -24		wiek : 25 -29		wiek : 30-34		wiek : 35-39		wiek : 40 +		razem
	G I	G II	G I	G II	G I	G II	G I	G II	G I	G II	G I	G II	
żeńską	68	3	306	40	186	77	132	76	52	38	10	9	997
męską	66	3	296	52	190	89	133	81	68	39	2	10	1029
razem	134	6	602	92	376	166	265	157	120	77	12	19	2026
<i>p</i>	<i>0,703</i>		<i>0,181</i>		<i>0,509</i>		<i>0,780</i>		<i>0,408</i>		<i>0,104</i>		

Częstości występowania dzieci płci żeńskiej i męskiej w pięcioletnich przedziałach wiekowych matek nie różniły się istotnie.

Tabela 5.

Porównanie liczby matek palących papierosy podczas ciąży w pięcioletnich przedziałach wieku matek w grupach I (GI) i II (GII).

Palenie Papierosów	wiek : 15 -19		wiek : 20 -24		wiek : 25 -29		wiek : 30-34		wiek : 35-39		wiek : 40 +		razem
	G I	G II	G I	G II	G I	G II	G I	G II	G I	G II	G I	G II	
nie	125	6	537	85	331	142	233	142	101	68	8	16	1794
tak	9	0	65	7	44	23	32	14	19	9	4	3	229
razem	134	6	602	92	375	165	265	156	120	77	12	19	2023
<i>p</i>	<i>0,846</i>		<i>0,453</i>		<i>0,474</i>		<i>0,325</i>		<i>0,546</i>		<i>0,486</i>		

Z przedstawionych danych wynika, że liczba matek palących papierosy podczas ciąży w grupach I i II nie różniła się statystycznie istotnie.

Żadna z matek w całej grupie (N= 2026) nie przyznała się do przyjmowania narkotyków.

Tabela 6.

Porównanie grup I (GI) i II (GII) pod względem występowania krwawień i/lub
plamień podczas ciąży.

Krwawienie	wiek : 15 -19		wiek : 20 -24		wiek : 25 -29		wiek : 30-34		wiek : 35-39		wiek : 40 +		razem
	G I	G II	G I	G II	G I	G II	G I	G II	G I	G II	G I	G II	
nie	130	6	561	87	342	157	239	143	107	74	12	16	1874
tak	4	0	41	5	34	9	26	14	13	3	0	3	152
razem	134	6	602	92	376	166	265	157	120	77	12	19	2026
<i>p</i>	<i>0,411</i>		<i>0,788</i>		<i>0,206</i>		<i>0,762</i>		<i>0,141</i>		<i>0,410</i>		
Plamienie	wiek : 15 -19		wiek : 20 -24		wiek : 25 -29		wiek : 30-34		wiek : 35-39		wiek : 40 +		razem
	G I	G II	G I	G II	G I	G II	G I	G II	G I	G II	G I	G II	
nie	130	6	590	90	364	156	260	152	115	76	12	16	1967
tak	4	0	12	2	12	10	5	5	5	1	0	3	59
razem	134	6	602	92	376	166	265	157	120	77	12	19	2026
<i>p</i>	<i>0,411</i>		<i>0,777</i>		<i>0,192</i>		<i>0,606</i>		<i>0,473</i>		<i>0,410</i>		
Plamienie i/lub krwawienie	wiek : 15 -19		wiek : 20 -24		wiek : 25 -29		wiek : 30-34		wiek : 35-39		wiek : 40 +		razem
	G I	G II	G I	G II	G I	G II	G I	G II	G I	G II	G I	G II	
nie	126	6	549	86	330	149	236	138	102	73	12	13	1820
tak	8	0	53	6	46	17	29	19	18	4	0	6	206
razem	134	6	602	92	376	166	265	157	120	77	12	19	2026
<i>p</i>	<i>0,778</i>		<i>0,596</i>		<i>0,505</i>		<i>0,717</i>		<i>0,057</i>		<i>0,089</i>		

Częstość występowania plamień i/lub krwawień była podobna w obu
analizowanych grupach (I i II).

Tabela 7.

Porównanie grup I (GI) i II (GII) pod względem występowania objawów zatrucia ciążowego.

Zatrucie ciążowe	wiek : 15 -19		wiek : 20 -24		wiek : 25 -29		wiek : 30-34		wiek : 35-39		wiek : 40 +		razem
	G I	G II	G I	G II	G I	G II	G I	G II	G I	G II	G I	G II	
nie	133	6	596	92	369	164	265	154	115	74	12	18	1998
tak	1	0	6	0	7	2	0	3	5	3	0	1	28
razem	134	6	602	92	376	166	265	157	120	77	12	19	2026
<i>p</i>	<i>0,024</i>		<i>0,721</i>		<i>0,852</i>		<i>0,097</i>		<i>0,783</i>		<i>0,814</i>		

Częstość występowania objawów zatrucia ciążowego nie różniła się statystycznie w obu analizowanych grupach (I i II), poza przedziałem wiekowym 15-19 lat, gdzie współczynnik istotności statystycznej wynosi 0,024. W tej grupie wiekowej matek żadna z pacjentek zaliczonych do grupy II nie przeżyła zatrucia ciążowego.

Tabela 8.

Porównanie grup I (GI) i II (GII) pod względem występowania chorób podczas ciąży.

Choroby I trymestrze													
	wiek : 15 -19		wiek : 20 -24		wiek : 25 -29		wiek : 30-34		wiek : 35-39		wiek : 40 +		razem
	G I	G II	G I	G II	G I	G II	G I	G II	G I	G II	G I	G II	
nie	132	6	580	89	362	164	251	150	115	71	12	18	1950
tak	2	0	22	3	14	2	14	7	5	6	0	1	76
razem	134	6	602	92	376	166	265	157	120	77	12	19	2026
<i>p</i>	<i>0,145</i>		<i>0,911</i>		<i>0,186</i>		<i>0,885</i>		<i>0,445</i>		<i>0,814</i>		
Choroby II trymestrze													
	wiek : 15 -19		wiek : 20 -24		wiek : 25 -29		wiek : 30-34		wiek : 35-39		wiek : 40 +		razem
	G I	G II	G I	G II	G I	G II	G I	G II	G I	G II	G I	G II	
nie	127	6	585	84	360	162	251	151	116	77	12	17	1948
tak	7	0	17	8	16	4	14	6	4	0	0	2	78
razem	134	6	602	92	376	166	265	157	120	77	12	19	2026
<i>p</i>	<i>0,702</i>		<i>0,012</i>		<i>0,422</i>		<i>0,656</i>		<i>0,271</i>		<i>0,681</i>		
Choroby III trymestrze													
	wiek : 15 -19		wiek : 20 -24		wiek : 25 -29		wiek : 30-34		wiek : 35-39		wiek : 40 +		razem
	G I	G II	G I	G II	G I	G II	G I	G II	G I	G II	G I	G II	
nie	127	3	580	83	357	157	252	145	112	71	11	17	1915
tak	7	3	22	9	19	9	13	12	8	6	1	2	111
razem	134	6	602	92	376	166	265	157	120	77	12	19	2026
<i>p</i>	<i>0,001</i>		<i>0,017</i>		<i>0,975</i>		<i>0,250</i>		<i>0,987</i>		<i>0,673</i>		

Nieznany wiek ciąży, w którym wystąpiły objawy choroby													
	wiek : 15 -19		wiek : 20 -24		wiek : 25 -29		wiek : 30-34		wiek : 35-39		wiek : 40 +		razem
	G I	G II	G I	G II	G I	G II	G I	G II	G I	G II	G I	G II	
nie	118	3	551	77	333	153	234	138	108	67	9	17	1808
tak	16	3	51	15	43	13	31	19	12	10	3	2	218
razem	134	6	602	92	376	166	265	157	120	77	12	19	2026
<i>p</i>	<i>0,040</i>		<i>0,017</i>		<i>0,204</i>		<i>0,901</i>		<i>0,516</i>		<i>0,571</i>		

Choroby przewlekłe													
	wiek : 15 -19		wiek : 20 -24		wiek : 25 -29		wiek : 30-34		wiek : 35-39		wiek : 40 +		razem
	G I	G II	G I	G II	G I	G II	G I	G II	G I	G II	G I	G II	
nie	124	6	542	85	335	146	244	146	107	73	9	15	1832
tak	10	0	60	7	40	20	21	11	13	4	3	4	193
razem	134	6	602	92	375	166	265	157	120	77	12	19	2025
<i>p</i>	<i>0,908</i>		<i>0,600</i>		<i>0,640</i>		<i>0,731</i>		<i>0,265</i>		<i>0,853</i>		

Istotne statystycznie różnice stwierdzono w przypadku występowania chorób w: (1) II trymestrze ciąży w przedziale wiekowym 20-24 lata, (2) w III trymestrze w przedziałach wiekowych 15-19 i 20-24 lata oraz (3) również w przedziałach wiekowych 15-19 i 20-24 lata, gdy brak było danych na temat okresu wystąpienia choroby.

Tabela 9.

Porównanie grup I (GI) i II (GII) pod względem przyjmowania leków podczas ciąży.

Leki stosowane w zagrażających poronieniach													
	wiek : 15 -19		wiek : 20 -24		wiek : 25 -29		wiek : 30-34		wiek : 35-39		wiek : 40 +		razem
	G I	G II	G I	G II	G I	G II	G I	G II	G I	G II	G I	G II	
nie	124	6	543	83	318	147	237	140	106	64	12	18	1798
tak	10	0	59	8	58	19	28	16	14	13	0	1	226
razem	134	6	602	91	376	166	265	156	120	77	12	19	2024
<i>p</i>	<i>0,908</i>		<i>0,910</i>		<i>0,221</i>		<i>0,920</i>		<i>0,299</i>		<i>0,814</i>		

Leki przeciwinfekcyjne													
	wiek : 15 -19		wiek : 20 -24		wiek : 25 -29		wiek : 30-34		wiek : 35-39		wiek : 40 +		razem
	G I	G II	G I	G II	G I	G II	G I	G II	G I	G II	G I	G II	
nie	132	6	600	92	373	163	263	155	116	75	11	18	2004
tak	2	0	2	0	3	3	2	2	4	2	1	1	22
razem	134	6	602	92	376	166	265	157	120	77	12	19	2026
<i>p</i>	<i>0,145</i>		<i>0,624</i>		<i>0,555</i>		<i>0,990</i>		<i>0,895</i>		<i>0,681</i>		

Leki przeciw nadciśnieniu tętniczemu													
	wiek : 15 -19		wiek : 20 -24		wiek : 25 -29		wiek : 30-34		wiek : 35-39		wiek : 40 +		razem
	G I	G II	G I	G II	G I	G II	G I	G II	G I	G II	G I	G II	
nie	125	5	569	88	347	150	246	148	114	75	12	19	1898
tak	9	1	33	4	29	16	19	9	6	2	0	0	128
razem	134	6	602	92	376	166	265	157	120	77	12	19	2026
<i>p</i>	<i>0,908</i>		<i>0,840</i>		<i>0,454</i>		<i>0,711</i>		<i>0,643</i>		<i>n.d.*</i>		

Inne leki													
	wiek : 15 -19		wiek : 20 -24		wiek : 25 -29		wiek : 30-34		wiek : 35-39		wiek : 40 +		razem
	G I	G II	G I	G II	G I	G II	G I	G II	G I	G II	G I	G II	
nie	127	6	534	84	334	155	246	147	103	74	11	18	1839
tak	7	0	66	7	41	11	19	9	17	3	1	1	182
razem	134	6	600	91	375	166	265	156	120	77	12	19	2021
<i>p</i>	<i>0,702</i>		<i>0,439</i>		<i>0,117</i>		<i>0,723</i>		<i>0,037</i>		<i>0,681</i>		

* nie dotyczy

Leki przyjmowane przez matki podczas trwania ciąży zostały pogrupowane z uwzględnieniem kryterium wskazań lekarskich do ich stosowania. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy obiema grupami, poza kategorią „inne leki” (zaliczono do niej wszystkie, które nie mieściły się w pozostałych kategoriach) u matek w przedziale wiekowym 35-39 lat, gdzie częstość ich przyjmowania była mniejsza w grupie II.

Tabela 10.

Porównanie grup I (GI) i II (GII) pod względem sposobu ukończenia ciąży.

Poród	wiek : 15 -19		wiek : 20 -24		wiek : 25 -29		wiek : 30-34		wiek : 35-39		wiek : 40 +		razem
	G I	G II	G I	G II	G I	G II	G I	G II	G I	G II	G I	G II	
drogami natury	121	5	556	81	325	142	230	130	91	64	9	15	1769
cesarskim cięciem	13	1	44	11	51	23	31	26	29	11	3	4	247
razem	134	6	600	92	376	165	261	156	120	75	12	19	2016
<i>p</i>	<i>0,883</i>		<i>0,127</i>		<i>0,907</i>		<i>0,168</i>		<i>0,110</i>		<i>0,853</i>		

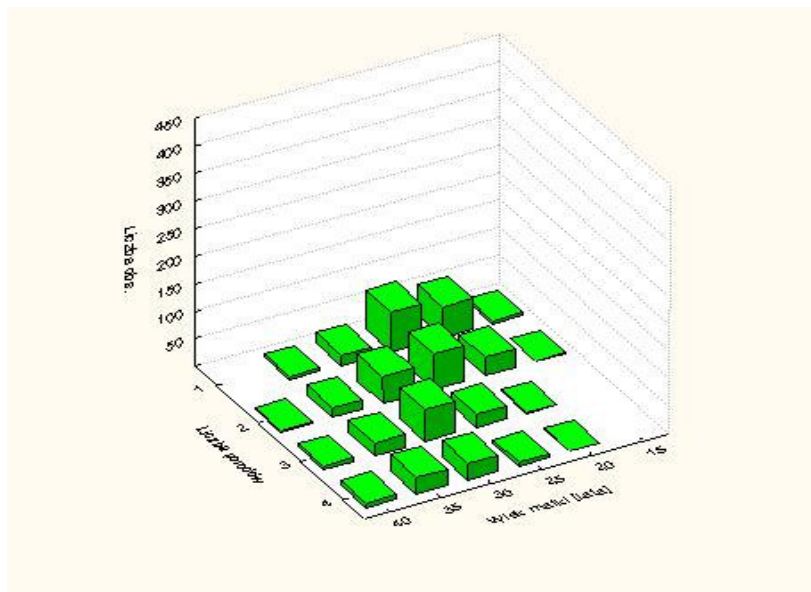
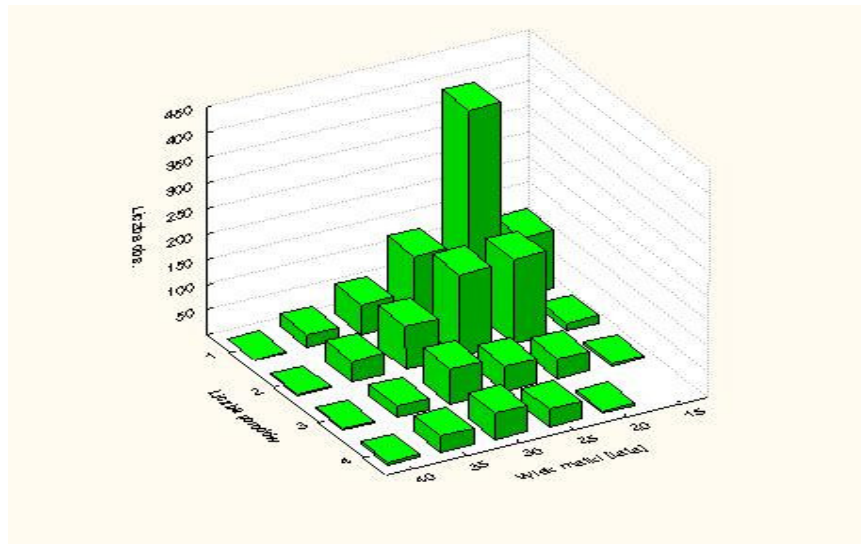
Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy częstością porodów drogami natury i porodów cesarskim cięciem pomiędzy grupami I i II.

Tabela 11.

Porównanie grup I (GI) i II (GII) pod względem kolejności porodu.

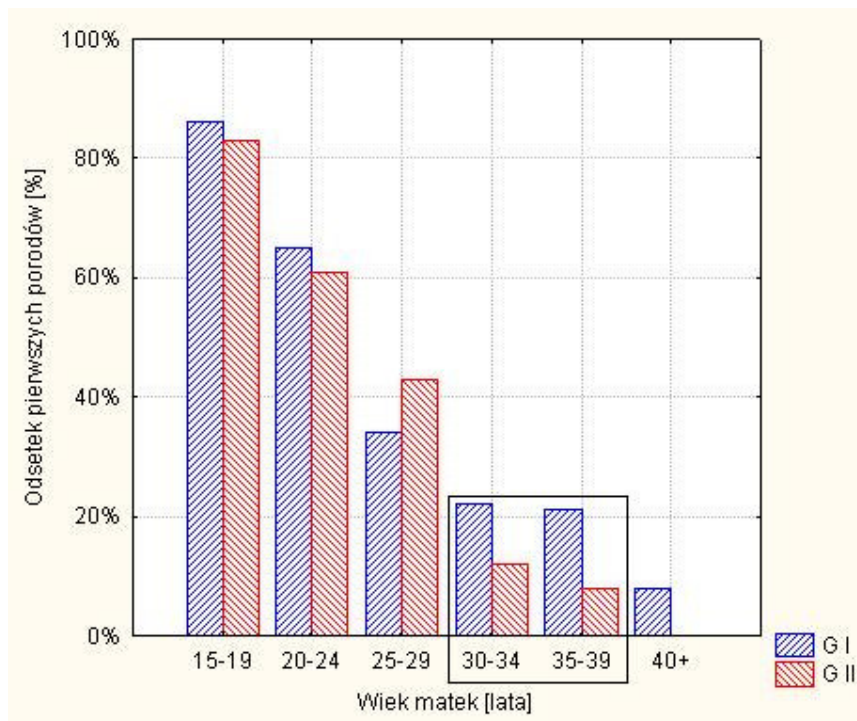
Poród	wiek : 15 -19		wiek : 20 -24		wiek : 25 -29		wiek : 30-34		wiek : 35-39		wiek : 40 +		razem
	G I	G II	G I	G II	G I	G II	G I	G II	G I	G II	G I	G II	
pierwszy	115	5	392	56	129	71	59	19	25	6	1	0	878
drugi	15	1	167	33	162	64	85	49	41	18	2	3	640
trzeci	4	0	38	2	50	24	70	58	22	23	3	7	301
czwarty	0	0	5	1	21	5	33	24	15	15	4	6	129
piąty	0	0	0	0	7	1	14	4	7	8	1	2	44
szósty	0	0	0	0	4	0	2	2	6	3	0	1	18
siódmy	0	0	0	0	2	0	2	0	2	2	0	0	8
ósmym	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	1	0	3
dziwiewiąty i kolejne	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2
razem	134	6	602	92	375	165	265	156	120	77	12	19	2023
<i>p</i>	<i>0,999</i>		<i>0,811</i>		<i>0,395</i>		<i>0,114</i>		<i>0,029</i>		<i>0,842</i>		
Poród	wiek : 15 -19		wiek : 20 -24		wiek : 25 -29		wiek : 30-34		wiek : 35-39		wiek : 40 +		razem
	G I	G II	G I	G II	G I	G II	G I	G II	G I	G II	G I	G II	
pierwszy	115	5	392	56	129	71	59	19	25	6	1	0	878
kolejny	19	1	210	36	246	94	206	137	95	71	11	19	1145
razem	134	6	602	92	375	165	265	156	120	77	12	19	2023
<i>p</i>	<i>0,670</i>		<i>0,428</i>		<i>0,056</i>		<i>0,010</i>		<i>0,014</i>		<i>0,814</i>		

W grupie II w przedziałach wiekowych 30-34 oraz 35-39 lat więcej pacjentek rodziło po raz kolejny.



Rycina3.

Histogramy przedstawiające zależność kolejności porodu od wieku matki w grupach I i II.



Rycina 4.

Histogram przedstawiający odsetek pierwszych porodów w poszczególnych przedziałach wiekowych matek w grupie I (GI) i II (GII).

Tabela 12.

Porównanie grup I (GI) i II (GII) pod względem wyglądu płynu owodniowego.

Płyn owodniowy poprzedzający													
	wiek : 15 -19		wiek : 20 -24		wiek : 25 -29		wiek : 30-34		wiek : 35-39		wiek : 40 +		razem
	G I	G II	G I	G II	G I	G II	G I	G II	G I	G II	G I	G II	
nieprawidłowy	17	0	70	12	76	21	34	17	23	11	2	5	288
prawidłowy	115	6	519	80	298	145	230	140	97	65	10	14	1719
razem	132	6	589	92	374	166	264	157	120	76	12	19	2007
<i>p</i>	<i>0,761</i>		<i>0,751</i>		<i>0,032</i>		<i>0,553</i>		<i>0,398</i>		<i>0,853</i>		

Płyn owodniowy następujący													
	wiek : 15 -19		wiek : 20 -24		wiek : 25 -29		wiek : 30-34		wiek : 35-39		wiek : 40 +		razem
	G I	G II	G I	G II	G I	G II	G I	G II	G I	G II	G I	G II	
nieprawidłowy	15	0	75	10	63	19	22	14	19	8	3	4	252
prawidłowy	82	6	408	61	295	140	238	143	101	68	9	13	1564
razem	97	6	483	71	358	159	260	157	120	76	12	17	1816
<i>p</i>	<i>0,656</i>		<i>0,753</i>		<i>0,105</i>		<i>0,872</i>		<i>0,293</i>		<i>0,927</i>		

Istotnie statystycznie częściej nieprawidłowy płyn owodniowy poprzedzający stwierdzano w grupie I w przedziale wiekowym 25-29 lat.

Tabela 13.

Porównanie grup I (GI) i II (GII) pod względem wyglądu popłodu.

Popłód	wiek : 15 -19		wiek : 20 -24		wiek : 25 -29		wiek : 30-34		wiek : 35-39		wiek : 40 +		razem
	G I	G II	G I	G II	G I	G II	G I	G II	G I	G II	G I	G II	
nieprawidłowy	12	0	58	4	28	12	26	25	22	5	1	3	196
prawidłowy	119	6	541	87	342	150	231	131	96	70	10	16	1799
razem	131	6	599	91	370	162	257	156	118	75	11	19	1995
<i>p</i>	<i>0,970</i>		<i>0,148</i>		<i>0,949</i>		<i>0,077</i>		<i>0,034</i>		<i>0,970</i>		

Nieco częściej nieprawidłowy wygląd popłodu stwierdzano w grupie I w przedziale wiekowym 35-39 lat.

Tabela 14.

Porównanie grup I (GI) i II (GII) pod względem stanu noworodków (występowanie żółtaczki, infekcji wrodzonej, wad wrodzonych, przebywanie w inkubatorze).

Żółtaczka													
	wiek : 15 -19		wiek : 20 -24		wiek : 25 -29		wiek : 30-34		wiek : 35-39		wiek : 40 +		razem
	G I	G II	G I	G II	G I	G II	G I	G II	G I	G II	G I	G II	
nie występowała	48	2	206	35	138	59	102	54	53	23	1	11	732
występowała	86	4	395	57	234	107	162	103	67	54	10	6	1285
razem	134	6	601	92	372	166	264	157	120	77	11	17	2017
<i>p</i>	<i>0,756</i>		<i>0,480</i>		<i>0,730</i>		<i>0,384</i>		<i>0,044</i>		<i>0,012</i>		

Występowanie infekcji wrodzonej													
	wiek : 15 -19		wiek : 20 -24		wiek : 25 -29		wiek : 30-34		wiek : 35-39		wiek : 40 +		razem
	G I	G II	G I	G II	G I	G II	G I	G II	G I	G II	G I	G II	
nie	133	6	586	91	373	162	263	155	120	76	12	19	1996
tak	1	0	15	1	2	4	2	2	0	1	0	0	28
razem	134	6	601	92	375	166	265	157	120	77	12	19	2024
<i>p</i>	<i>0,024</i>		<i>0,642</i>		<i>0,140</i>		<i>0,990</i>		<i>0,823</i>		<i>n.d.</i>		
Przebywanie w inkubatorze													
	wiek : 15 -19		wiek : 20 -24		wiek : 25 -29		wiek : 30-34		wiek : 35-39		wiek : 40 +		razem
	G I	G II	G I	G II	G I	G II	G I	G II	G I	G II	G I	G II	
nie	123	6	570	84	365	156	253	147	112	73	10	16	1915
tak	11	0	31	8	10	10	12	10	8	4	2	3	109
razem	134	6	601	92	375	166	265	157	120	77	12	19	2024
<i>p</i>	<i>0,965</i>		<i>0,170</i>		<i>0,056</i>		<i>0,411</i>		<i>0,907</i>		<i>0,662</i>		
Występowanie wad wrodzonych													
	wiek : 15 -19		wiek : 20 -24		wiek : 25 -29		wiek : 30-34		wiek : 35-39		wiek : 40 +		razem
	G I	G II	G I	G II	G I	G II	G I	G II	G I	G II	G I	G II	
nie	131	6	590	90	366	162	256	151	115	74	12	18	1971
tak	3	0	11	2	9	4	9	6	5	3	0	1	53
razem	134	6	601	92	375	166	265	157	120	77	12	19	2024
<i>p</i>	<i>0,284</i>		<i>0,852</i>		<i>0,766</i>		<i>0,812</i>		<i>0,783</i>		<i>0,814</i>		

Nieco częściej stwierdzano występowanie żółtaczki okresu noworodkowego u dzieci matek powyżej 35 lat zaliczonych do grupy I. W analizowanych poza żółtaczką czynnikach nie stwierdzano istotnych

statystycznie różnic pomiędzy grupami I i II w pięcioletnich przedziałach wiekowych matek.

Tabela 15.

Porównanie punktacji Apgar (w pierwszej lub drugiej minucie po urodzeniu) w grupach I (GI) i II (GII)

Punktacja Apgar	wiek : 15 -19		wiek : 20 -24		wiek : 25 -29		wiek : 30-34		wiek : 35-39		wiek : 40 +		razem
	G I	G II	G I	G II	G I	G II	G I	G II	G I	G II	G I	G II	
<5	3	0	2	2	0	2	4	1	2	1	0	0	17
5-7	12	0	28	6	22	10	15	12	10	8	2	4	129
8-10	119	6	560	82	346	153	242	143	105	64	10	15	1845
Razem	134	6	590	90	368	165	261	156	117	73	12	19	1991
p	0,687		0,067		0,106		0,541		0,848		0,956		

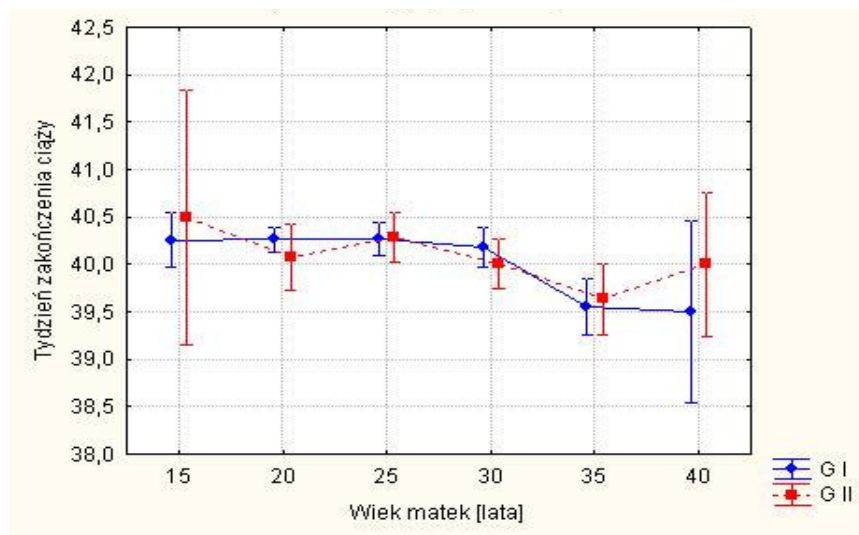
Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w punktacji Apgar pomiędzy dwiema analizowanymi grupami.

Tabela 16 .

Porównanie grup I (GI) i II (GII) pod względem tygodnia zakończenia ciąży.

tydzień zakończenia ciąży	wiek : 15-19		wiek : 20-24		wiek : 25-29		wiek : 30-34		wiek : 35-39		wiek : 40 +	
	G I	G II	G I	G II	G I	G II	G I	G II	G I	G II	G I	G II
mediana	40,5	40,5	40,0	40,0	40,0	40,0	40,0	40,0	40,0	40,0	40,0	40,0
minimum	34	38	34	35	35	35	34	34	35	35	35	34
maximum	44	42	44	43	45	44	45	45	43	42	42	43
test Manna-Whitney'a	0,846		0,253		0,975		0,168		0,823		0,548	

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w długości trwania ciąży w obu analizowanych grupach.



Rycina 5.

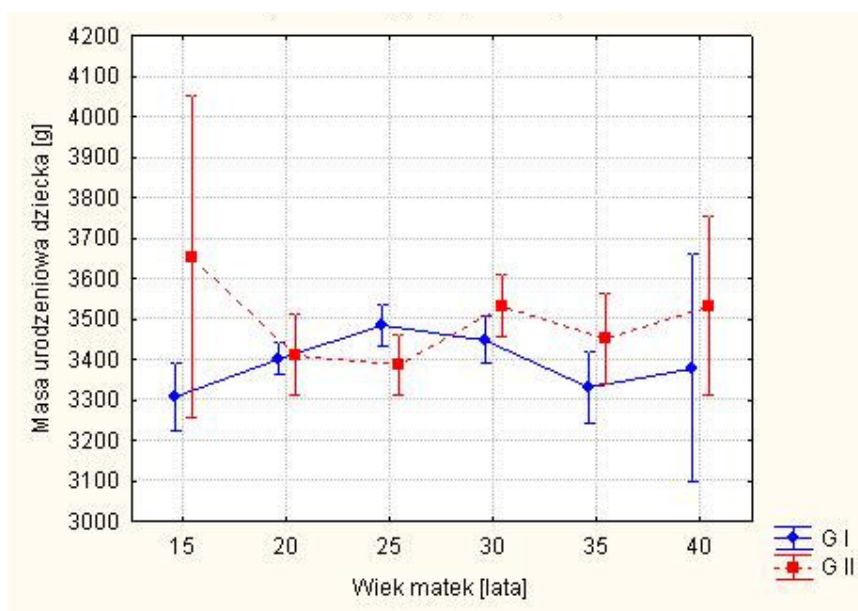
Porównanie grup I (GI) i II (GII) pod względem tygodnia zakończenia ciąży.

Tabela 17.

Porównanie masy urodzeniowej dzieci w pięcioletnich przedziałach wieku matek w grupach I i II.

masa urodzeniowa dziecka [g]	wiek : 15-19		wiek : 20-24		wiek : 25-29		wiek : 30-34		wiek : 35-39		wiek : 40 +	
	G I	G II	G I	G II	G I	G II	G I	G II	G I	G II	G I	G II
mediana	3340	3735	3440	3390	3470	3400	3400	3550	3320	3420	3460	3450
minimum	1930	2700	2000	2560	1950	1900	1950	2070	1900	2700	2330	2730
maximum	4700	4500	4820	4400	4960	4500	4800	5350	5150	5070	4300	4540
test Manna-Whitney'a	<i>0,165</i>		<i>0,979</i>		<i>0,045</i>		<i>0,128</i>		<i>0,166</i>		<i>0,465</i>	

Analiza masy urodzeniowej noworodków wykazała nieco wyższe wartości w grupie I w przedziale wiekowym 25-29 lat.



Rycina 6.

Porównanie masy urodzeniowej dzieci w pięcioletnich przedziałach wieku matek w grupach I i II.

3. Wyodrębnienie podgrup pacjentów: z padaczką, pojedynczym napadem i drgawkami gorączkowymi.

Analiza informacji uzyskanych z ankiet, które zostały odesłane pozwoliła na wyodrębnienie następujących podgrup:

- Podgrupa EPI – do której zaliczono trzynastoro pacjentów z rozpoznaną padaczką
- Podgrupa 1N – sześćoro pacjentów, u których wystąpił jeden napad padaczkowy
- Podgrupa DG – piętnastoro dzieci, u których występowały drgawki gorączkowe

Podgrupa EPI

- 1)** B.B., chłopiec, ur. 3.02.1992., bez odchyłeń w badaniu neurologicznym, rozwój prawidłowy, napady częściowe złożone od 9 r.ż., leczony preparatem okskarbazepiny (od włączenia leczenia bez napadów); obraz mózgowia w badaniu MRI prawidłowy
- 2)** P.C., chłopiec, ur. 9.08.1991., bez odchyłeń w badaniu neurologicznym, rozwój prawidłowy, napady częściowe złożone od 2 r.ż., leczony preparatem karbamazepiny; obraz mózgowia w badaniu MRI prawidłowy
- 3)** A.C., chłopiec, ur. 2.09.1991., bez odchyłeń w badaniu neurologicznym, rozwój prawidłowy, napady uogólnione drgawkowe od ok. 3 do 10 r.ż, obecnie bez leków; w pierwszym roku życia drgawki gorączkowe proste
- 4)** K.G., dziewczynka, ur. 19.01.1991., bez odchyłeń w badaniu neurologicznym, rozwój prawidłowy, napady częściowe złożone? atypowe nieświadomości od 3-4 r.ż., otrzymywała walproinian i petinimid, od 2003 roku bez leków, obraz mózgowia w badaniu MRI prawidłowy
- 5)** M.G., dziewczynka, ur. 24.08.1991., w badaniu neurologicznym uogólniona niezgrabność, napady polimorficzne od ok. 2-3 r.ż, leczenie: walproinian, lamotrygina, obecnie topiramát, obraz mózgowia w badaniu MRI prawidłowy

- 6)** K.M., dziewczynka, ur.2.08.1991., bez odchyień w badaniu neurologicznym, rozwój prawidłowy, napady częściowe od 11-12 r.ż., leczona preparatem karbamazepiny, obraz mózgowia w badaniu MRI prawidłowy; w wywiadzie drgawki gorączkowe proste
- 7)** P.S., chłopiec, ur.8.01.1991., bez odchyień w badaniu neurologicznym, rozwój prawidłowy, napady uogólnione drgawkowe (występowały wyłącznie w nocy) od ok. 2 do 9 r.ż., nigdy nie był leczony; nie wykonywano badań neuroobrazowych; ok. 6 m.ż. drgawki gorączkowe proste
- 8)** K.S., chłopiec, ur.20.01.1991., bez odchyień w badaniu neurologicznym, rozwój prawidłowy, napady częściowe i wtórnie uogólnione, leczony preparatem karbamazepiny, obraz mózgowia w badaniu TK prawidłowy
- 9)** A.W., dziewczynka, ur.17.02.1991., bez odchyień w badaniu neurologicznym, rozwój prawidłowy, napady w okresie przedszkolnym, uogólnione drgawkowe, zawsze podczas snu, otrzymywała preparat karbamazepiny, od 2003 roku bez leku, obraz mózgowia w badaniu TK prawidłowy
- 10)** D.W., dziewczynka, ur. 8.12.1991., bez odchyień w badaniu neurologicznym, rozwój prawidłowy, napady częściowe od 9 r.ż., otrzymywała preparat karbamazepiny, od 2005 roku bez leku, obraz mózgowia w badaniu MRI prawidłowy
- 11)** O.N. , dziewczynka, ur. 2.04.1991., bez odchyień w badaniu neurologicznym, rozwój prawidłowy, napady uogólnione toniczno-kloniczne, poprzednio leczona preparatem kwasu walproinowego, obecnie karbamazepiny i lamotryginy, od 2004 roku bez napadów, obraz mózgowia w badaniu MRI prawidłowy
- 12)** P.Z., chłopiec, ur. 24.12.1991., bez odchyień w badaniu neurologicznym, rozwój prawidłowy, napady częściowe od 7 r.ż., leczony preparatem lamotryginy, obraz mózgowia w badaniu MRI prawidłowy
- 13)** A.K., dziewczynka, ur.15.08.1991., bez odchyień w badaniu neurologicznym, rozwój prawidłowy, napady polimorficzne od 11 m.ż., liczne leki p-padaczkowe; obraz mózgowia w badaniu MRI prawidłowy; ok. 6 m.ż. drgawki gorączkowe (złożone?)

Podgrupa 1N

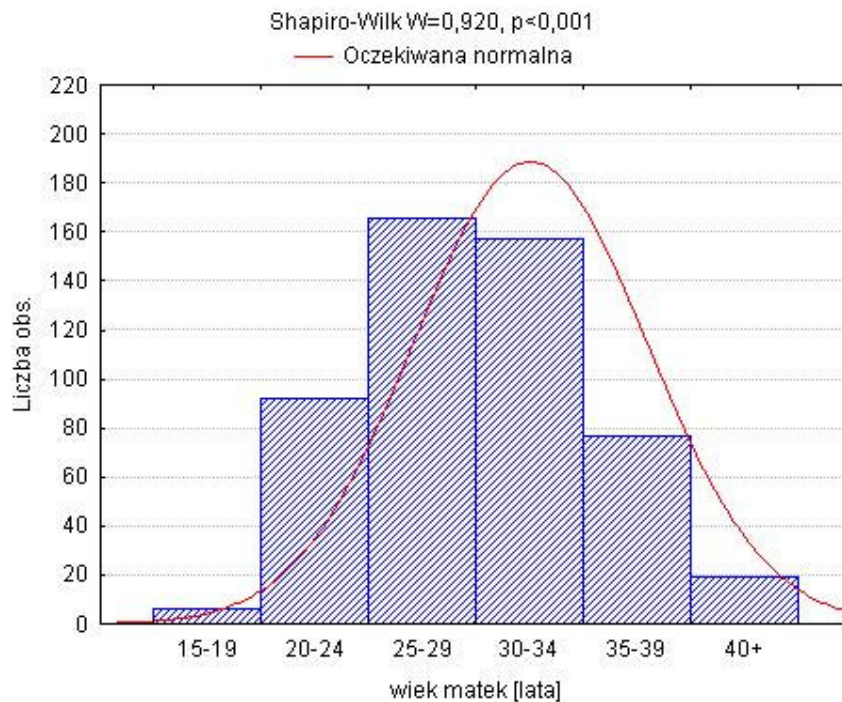
- 1)** J.B., dziewczynka, ur. 9.01.1992., bez odchyień w badaniu neurologicznym, rozwój prawidłowy, w 2002 r. napad drgawkowy, nie była diagnozowana w kierunku padaczki
- 2)** K.B., chłopiec, ur. 5.11.1991., bez odchyień w badaniu neurologicznym, rozwój prawidłowy, w wieku 8 lat napad uogólniony drgawkowy podczas infekcji z wysoką gorączką
- 3)** Ł.M., chłopiec, ur. 11.08.1991, bez odchyień w badaniu neurologicznym, rozwój prawidłowy, w wieku 10 lat napad uogólniony drgawkowy podczas infekcji z wysoką gorączką
- 4)** Z.W., dziewczynka, ur. 27.06.1991., bez odchyień w badaniu neurologicznym, rozwój prawidłowy, w wieku ok. 2 lat w stanie pełnego zdrowia napad częściowy złożony, była leczona
- 5)** J.S., dziewczynka, ur. 5.02.1991., bez odchyień w badaniu neurologicznym, rozwój prawidłowy, w wieku 7 lat napad uogólniony drgawkowy podczas infekcji z wysoką gorączką; w drugim roku życia drgawki gorączkowe proste (1x)
- 6)** B.K., dziewczynka, ur. 26.02.1991, bez odchyień w badaniu neurologicznym, rozwój prawidłowy, w wieku ok. 1 roku napad uogólniony toniczno-kloniczny w stanie pełnego zdrowia; usg mózgowia prawidłowe;

Ze względu na prawidłowy stan neurologiczny pacjentów z podgrupy 1N oraz co najmniej kilkuletni odstęp czasowy pomiędzy wystąpieniem napadu a okresem zbierania danych do niniejszej pracy nie wykonano dalszej diagnostyki w kierunku padaczki (eeg, badania neuroobrazowe). Rodzice zostali poinformowani o konieczności wykonania takich badań w razie powtórzenia się napadu.

4. Występowania zaburzeń napadowych u dzieci w zależności od wieku matek.

Analizę przeprowadzono w oparciu o dane pochodzące z uzyskanych 517 ankiet (grupa II).

Ze względu na niewielką liczebność grup pacjentów z określonymi zaburzeniami napadowymi w dalszych etapach opracowania statystycznego połączono grupę pacjentów ze zdiagnozowaną padaczką (podgrupa EPI) z grupą tych, którzy przebyli tylko jeden napad (podgrupa 1N), nazywaną dalej grupą dzieci z napadami padaczkowymi. Grupę utworzoną z połączenia podgrup EPI + 1N +DG nazwano grupą dzieci z zaburzeniami napadowymi.



Rycina 7.

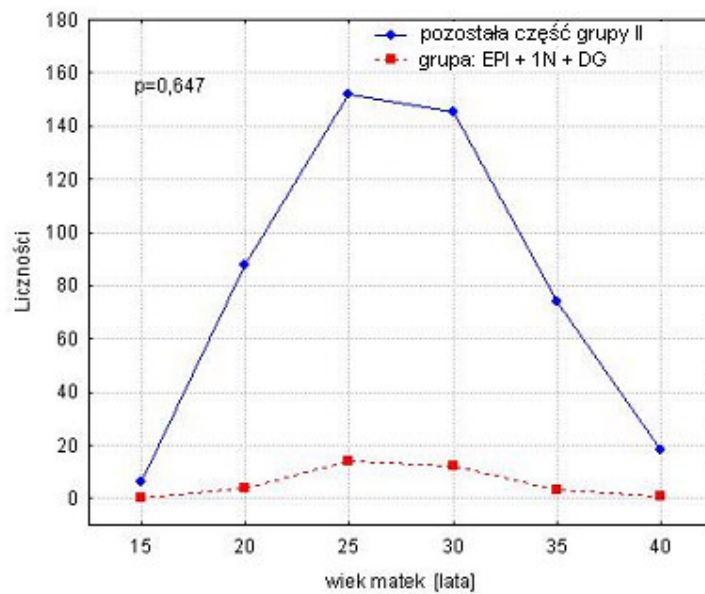
Rozkład wieku matek z grupy II.

Tabela 18.

Porównanie rozkładów wieku matek w podgrupach dzieci, u których wystąpiły lub nie określone zaburzenia napadowe.

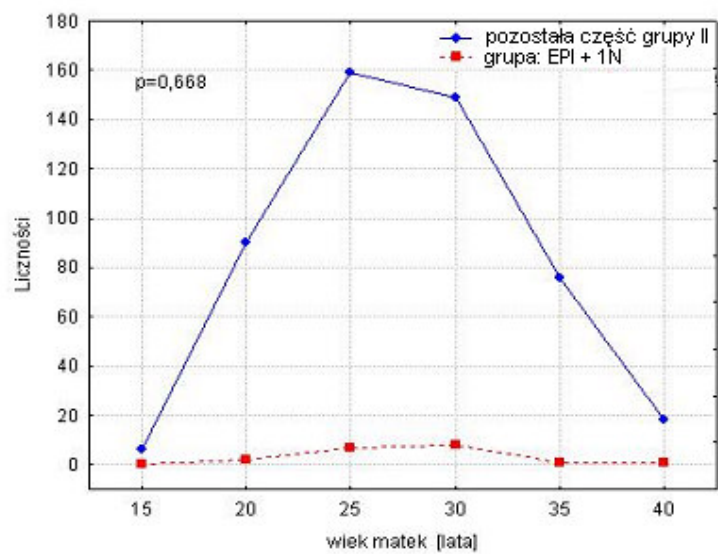
	Wiek	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40+	łącznie
Grupa DG + 1N + EPI	TAK	0	4	14	12	3	1	34
	NIE	6	88	152	145	74	18	483
<i>p=0,647</i>	Ogół	6	92	166	157	77	19	517
Grupa EPI + 1N	TAK	0	2	7	8	1	1	19
	NIE	6	90	159	149	76	18	498
<i>p=0,668</i>	Ogół	6	92	166	157	77	19	517
Podgrupa DG	TAK	0	2	10	6	2	0	20
	NIE	6	90	156	151	75	19	497
<i>p=0,531</i>	Ogół	6	92	166	157	77	19	517

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy wiekiem matek dzieci, u których stwierdzono zaburzenia napadowe w porównaniu z pozostałymi matkami z grupy II.



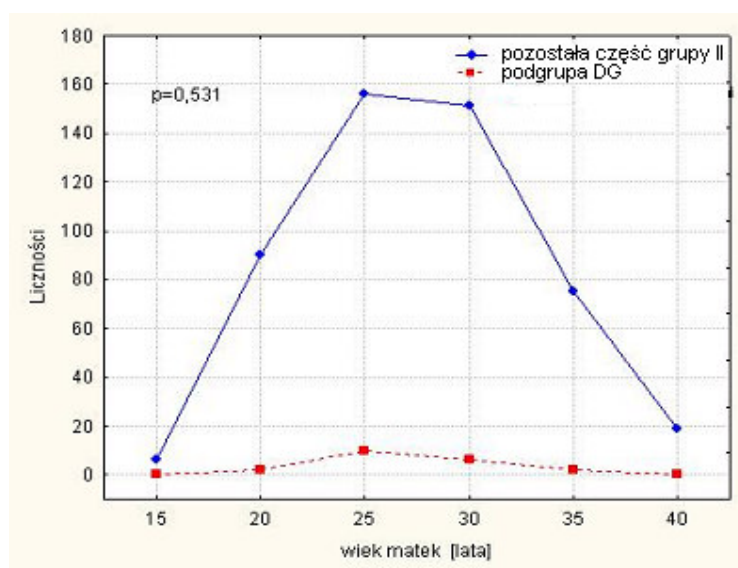
Rycina 8.

Rozkład wieku matek dzieci z grupy utworzonej z podgrup EPI, DG i 1N w porównaniu z matkami pozostałych dzieci z grupy II.



Rycina 9.

Rozkład wieku matek dzieci z grupy utworzonej podgrup EPI i 1N w porównaniu z matkami pozostałych dzieci z grupy II.



Rycina 10.

Rozkład wieku matek dzieci z podgrupy DG w porównaniu z matkami pozostałych dzieci z grupy II.

5. Ocena zależności pomiędzy występowaniem zaburzeń napadowych a cechami przebiegu ciąży, porodu i pierwszych dni okresu noworodkowego.

Przeprowadzono porównanie częstości występowania analizowanych zmiennych dotyczących ciąży, porodu i pierwszych dni okresu noworodkowego pomiędzy grupą utworzoną z podgrup dzieci z padaczką (podgrupa EPI), pojedynczym napadem padaczkowym (podgrupa 1N) oraz drgawkami gorączkowymi (podgrupa DG), dalej nazywaną grupą z zaburzeniami napadowymi a pozostałymi dziećmi z grupy II. Dane te, wraz z uzyskaną przy użyciu testu χ^2 liczbą określającą poziom istotności zamieszczono w tabelach 21 - 32.

Porównano także zmienne ciągłe określające masę urodzeniową dziecka i tydzień zakończenia ciąży do analizy stosując test Manna-Whitney'a (tabele 19-20)

Tabela 19.

Porównanie grupy dzieci z zaburzeniami napadowymi z pozostałą częścią grupy II pod względem tygodnia zakończenia ciąży ($p = 0,846$).

	N	Średnia	Odch. std.	Mediana	Minimum	Maksimum
Grupa z zaburzeniami napadowymi (EPI + 1N + DG)	34	40,1	1,26	40	36	43
Grupa bez zaburzeń napadowych	483	40,1	1,67	40	34	45

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy ($p = 0,846$) w długości trwania ciąży pomiędzy grupą matek dzieci z zaburzeniami napadowymi a pozostałą częścią grupy II.

Tabela 20.

Porównanie grupy dzieci z zaburzeniami napadowymi z pozostałą częścią grupy II pod względem masy urodzeniowej noworodków wyrażonej w gramach.

	N	Średnia	Odch. std.	Mediana	Minimum	Maksimum
Grupa z zaburzeniami napadowymi (EPI + 1N + DG)	34	3476	481	3535	2700	4870
Grupa bez zaburzeń napadowych	483	3452	453	3450	1900	5350

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pod względem masy urodzeniowej noworodków z grupy z zaburzeniami napadowymi w porównaniu z pozostałymi dziećmi z grupy II ($p = 0,108$).

Tabela 21.

Porównanie płci dzieci w grupie z zaburzeniami napadowymi w porównaniu z pozostałymi dziećmi z grupy II.

Płeć dziecka	grupa z zaburzeniami napadowymi		grupa bez zaburzeń napadowych		Chi ²
	liczebność	% grupy	liczebność	% grupy	<i>p</i>
żeńską	15	44,1%	228	47,2%	
męską	19	55,9%	255	52,8%	0,727

Częstości występowania dzieci płci żeńskiej i męskiej w grupie dzieci z zaburzeniami napadowymi w porównaniu z pozostałymi dziećmi z grupy II nie wykazywały istotnych statystycznie różnic.

Tabela 22.

Porównanie liczby palących papierosy podczas ciąży matek dzieci, u których wystąpiły zaburzenia napadowe z pozostałymi matkami z grupy II (n=515).

Palenie papierosów	grupa z zaburzeniami napadowymi		grupa bez zaburzeń napadowych		Chi ²
	liczebność	% grupy	liczebność	% grupy	<i>p</i>
nie	31	93,9%	428	88,8%	
tak	2	6,1%	54	11,2%	0,529

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy liczbą matek palących papierosy w obu analizowanych grupach.

Tabela 23.

Częstość występowania plamień i/lub krwawień podczas ciąży u matek dzieci z grupy z zaburzeniami napadowymi w porównaniu z pozostałymi matkami z grupy II.

	grupa z zaburzeniami napadowymi		grupa bez zaburzeń napadowych		Chi²
	liczebność	% grupy	liczebność	% grupy	p
Krwawienie					
nie	34	100,0%	449	93,0%	
tak	0	0,0%	34	7,0%	0,214
Plamienie					
nie	34	100,0%	462	95,7%	
tak	0	0,0%	21	4,3%	0,428
Plamienie i/lub krwawienie					
nie	34	100,0%	431	89,2%	
tak	0	0,0%	52	10,8%	0,085

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania plamień i/lub krwawień podczas ciąży w obu grupach.

Tabela 24.

Częstość występowania objawów zatrucia ciążowego u matek dzieci z grupy z zaburzeniami napadowymi w porównaniu z pozostałymi matkami z grupy II.

Zatrucie ciążowe ^A	grupa z zaburzeniami napadowymi		grupa bez zaburzeń napadowych		Chi²
	liczebność	% grupy	liczebność	% grupy	<i>p</i>
nie	33	97,1%	475	98,3%	
tak	1	2,9%	8	1,7%	<i>0,901</i>

^A wartości użyte do utworzenia zmiennej kumulacyjnej A.

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania objawów zatrucia ciążowego pomiędzy analizowanymi grupami. Cecha ta wraz z innymi przedstawionymi poniżej posłużyła do utworzenia zmiennej kumulacyjnej A.

Tabela 25.

Częstość występowania chorób podczas ciąży u matek dzieci z grupy z zaburzeniami napadowymi w porównaniu z pozostałymi matkami z grupy II.

Choroby matki podczas ciąży	grupa z zaburzeniami napadowymi		grupa bez zaburzeń napadowych		Chi ²
	liczebność	% grupy	liczebność	% grupy	<i>p</i>
W I trymestrze					
nie	32	94,1%	466	96,5%	
tak	2	5,9%	17	3,5%	0,813
W II trymestrze					
nie	32	94,1%	465	96,3%	
tak	2	5,9%	18	3,7%	0,865
W III trymestrze					
nie	31	91,2%	445	92,1%	
tak	3	8,8%	38	7,9%	0,897
Nieznany wiek ciąży, w którym wystąpiły objawy choroby ^A					
nie	29	85,3%	426	88,2%	
tak	5	14,7%	57	11,8%	0,817
Choroby przewlekłe ^A					
nie	29	85,3%	442	91,5%	
tak	5	14,7%	41	8,5%	0,358

^A wartości użyte do utworzenia zmiennej kumulacyjnej A.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania u matek, w obu przedstawionych grupach, chorób podczas ciąży. Nieco częściej jednak występowały choroby przewlekłe oraz te, co do których brak było danych na temat okresu ciąży, w którym je rozpoznano, w grupie matek dzieci,

u których wystąpiły zaburzenia napadowe. Te dwie zmienne posłużyły , m.in., do utworzenia zmiennej kumulacyjnej A.

Tabela 26.

Porównanie liczby matek grupy dzieci z zaburzeniami napadowymi, przyjmujących podczas ciąży leki i matek dzieci bez zaburzeń napadowych.

	grupa z zaburzeniami napadowymi		grupa bez zaburzeń napadowych		Chi ²
	liczebność	% grupy	liczebność	% grupy	<i>p</i>
Leki stosowane w zagrażających poronieniach					
nie	32	94,1%	426	88,6%	
tak	2	5,9%	55	11,4%	0,475
Leki przeciwinfekcyjne					
nie	31	91,2%	454	94,0%	
tak	3	8,8%	29	6,0%	0,771
Leki przeciw nadciśnieniu tętniczemu					
nie	34	100,0%	475	98,3%	
tak	0	0,0%	8	1,7%	0,970
Inne leki ^A					
nie	30	88,2%	454	94,4%	
tak	4	11,8%	27	5,6%	0,278

^A wartości użyte do utworzenia zmiennej kumulacyjnej A.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w przyjmowaniu leków przez matki podczas ciąży w obu grupach. Nieco częściej matki dzieci z zaburzeniami napadowymi przyjmowały leki zaliczone tutaj do kategorii „inne”, w związku z czym ta cecha została m.in. użyta do utworzenia zmiennej kumulacyjnej A.

Tabela 27.

Kolejność porodu w grupie matek dzieci z zaburzeniami napadowymi w porównaniu z pozostałymi matkami z grupy II.

Poród ^A	grupa z zaburzeniami napadowymi		grupa bez zaburzeń napadowych		Chi ²
	liczebność	% grupy	liczebność	% grupy	<i>p</i>
pierwszy	12	35,3%	145	30,1%	
kolejny	22	64,7%	336	69,9%	0,529

^A wartości użyte do utworzenia zmiennej kumulacyjnej A.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w kategorii pierwszy/kolejny poród pomiędzy analizowanymi grupami. U matek dzieci z zaburzeniami napadowymi nieco częściej był to pierwszy poród. Dane te również zostały wykorzystane do utworzenia zmiennej kumulacyjnej A.

Tabela 28.

Sposób zakończenia ciąży w grupie matek dzieci z zaburzeniami napadowymi w porównaniu z pozostałymi matkami z grupy II.

Poród ^A	grupa z zaburzeniami napadowymi		grupa bez zaburzeń napadowych		Chi ²
	liczebność	% grupy	liczebność	% grupy	<i>p</i>
drogami natury	26	76,5%	411	85,8%	
cesarskim cięciem	8	23,5%	68	14,2%	0,139

^A wartości użyte do utworzenia zmiennej kumulacyjnej A.

Nie wykazano statystycznie istotnej różnicy pomiędzy częstościami porodów drogami natury i cesarskim cięciem pomiędzy grupami. Nieco częściej

dzieci z zaburzeniami napadowymi pochodziły z porodów cesarskim cięciem. Także ta cecha została użyta do utworzenia zmiennej kumulacyjnej A.

Tabela 29.

Wygląd płynu owodniowego w grupie dzieci z zaburzeniami napadowymi w porównaniu z pozostałymi dziećmi z grupy II.

	grupa z zaburzeniami napadowymi		grupa bez zaburzeń napadowych		Chi ²
	liczebność	% grupy	liczebność	% grupy	<i>p</i>
Płyn owodniowy poprzedzający ^A (n=516)					
nieprawidłowy	7	20,6%	59	12,2%	
prawidłowy	27	79,4%	423	87,8%	0,159
Płyn owodniowy następujący ^A (n=486)					
nieprawidłowy	7	22,6%	59	12,7%	
prawidłowy	24	77,4%	407	87,3%	0,041

^A wartości użyte do utworzenia zmiennej kumulacyjnej A.

Obie grupy nie różniły się statystycznie pod względem wyglądu płynu owodniowego poprzedzającego, natomiast statystycznie istotnie częściej nieprawidłowy płyn owodniowy następujący stwierdzano w grupie matek dzieci z zaburzeniami napadowymi. Dane dotyczące płynu owodniowego (poprzedzającego i następującego), wykorzystano także do utworzenia zmiennej kumulacyjnej A.

Tabela 30.

Wygląd popłodu w grupie matek dzieci z zaburzeniami napadowymi w porównaniu z pozostałymi matkami z grupy II (n=509).

Popłód	grupa z zaburzeniami napadowymi		grupa bez zaburzeń napadowych		Chi²
	liczebność	% grupy	liczebność	% grupy	<i>p</i>
nieprawidłowy	3	9,4%	46	9,6%	
prawidłowy	29	90,6%	431	90,4%	0,795

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w częstości występowania nieprawidłowego popłodu pomiędzy obiema analizowanymi grupami.

Tabela 31.

Punktacja Apgar w grupie dzieci z zaburzeniami napadowymi w porównaniu z pozostałymi dziećmi z grupy II (n=509).

Punktacja Apgar	grupa z zaburzeniami napadowymi		grupa bez zaburzeń napadowych		Chi²
	liczebność	% grupy	liczebność	% grupy	<i>p</i>
<5	0	0,0%	6	1,3%	
5 - 7	2	5,9%	38	8,0%	
8 - 10	32	94,1%	431	90,7%	0,722

Punktacja Apgar nie różniła się statystycznie w obu analizowanych grupach.

Tabela 32.

Wybrane elementy z pierwszych kilku dni okresu noworodkowego w grupie dzieci z zaburzeniami napadowymi w porównaniu z pozostałymi dziećmi z grupy II.

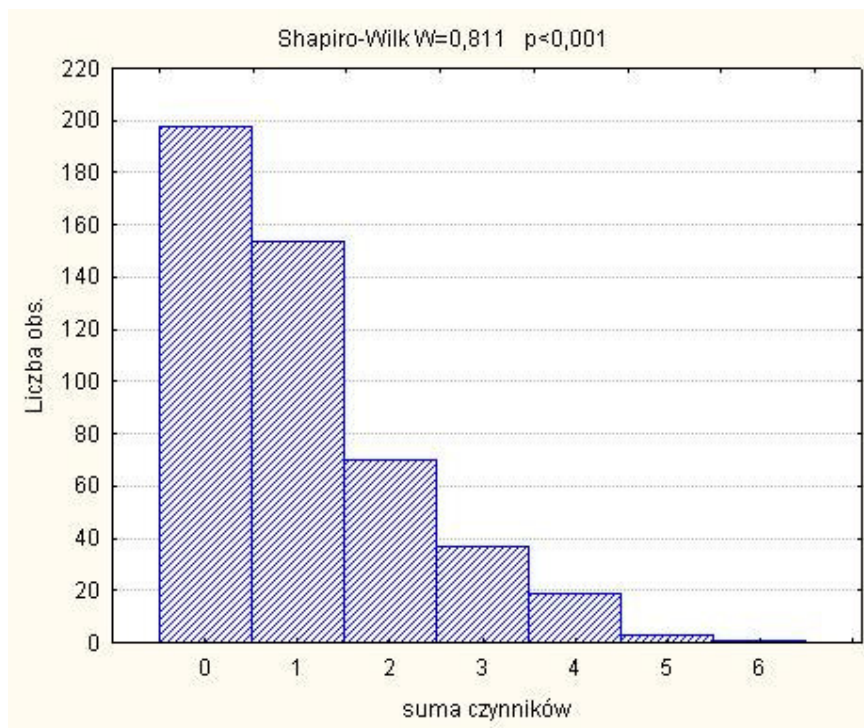
	grupa z zaburzeniami napadowymi		grupa bez zaburzeń napadowych		Chi ²
	liczebność	% grupy	liczebność	% grupy	<i>p</i>
Żółtaczka					
nie	14	41,2%	170	35,3%	
tak	20	58,8%	311	64,7%	0,493
Infekcja					
nie	34	100,0%	475	98,3%	
tak	0	0,0%	8	1,7%	0,970
Przebywanie w inkubatorze ^A					
nie	30	88,2%	452	93,6%	
tak	4	11,8%	31	6,4%	0,397
Wady wrodzone					
nie	33	97,1%	468	96,9%	
tak	1	2,9%	15	3,1%	0,646
Inne zaburzenia					
nie	29	85,3%	424	87,8%	
tak	5	14,7%	59	12,2%	0,670

^A wartości użyte do utworzenia zmiennej kumulacyjnej A.

Przedstawione w tabeli 30 dane na temat pierwszych dni okresu noworodkowego występowały w obu grupach z podobną częstością: nie wykazano istotnych statystycznie różnic. Dzieci z zaburzeniami napadowymi

częściej były po porodzie umieszczane w inkubatorze. Ta cecha została także wykorzystana do utworzenia zmiennej kumulacyjnej A.

Analiza danych zawartych w tabelach 21 – 32 pozwoliła na utworzenie kumulacyjnej zmiennej (zmienna kumulacyjna A) obejmującej występowanie tych cech patologicznych, które w grupie dzieci z zaburzeniami napadowymi występowały częściej, t.j.: objawy zatrucia ciążowego, choroby podczas ciąży (w kategorii, gdy brak było danych na temat wieku ciąży, w którym wystąpiły objawy oraz w przypadku chorób przewlekłych), przyjmowanie leków podczas trwania ciąży (zaliczonych do kategorii „inne”), rozwiązanie ciąży cesarskim cięciem, nieprawidłowy wygląd płynu owodniowego, zarówno poprzedzającego, jak i następującego (w tabeli zmienne te oznaczono literą A).



Rycina 11.

Histogram określający rozkład wartości zmiennej kumulacyjnej A.

Porównano podgrupy dzieci z zaburzeniami napadowymi z pozostałymi dziećmi z grupy II wykorzystując sumę czynników tworzących zmienną kumulacyjną A wynoszącą dwa lub więcej.

Tabela 33.

Częstość występowania co najmniej dwóch czynników tworzących opisaną powyżej zmienną kumulacyjną A w grupie dzieci z zaburzeniami napadowymi w porównaniu z pozostałymi dziećmi z grupy II.

	Suma czynników < 2	Suma czynników ≥ 2	Łącznie
Dzieci bez zaburzeń napadowych (%)	335 (74,8%)	113 (25,2%)	448
Dzieci z zaburzeniami napadowymi (%)	17 (50%)	17 (50%)	34
Łącznie	352	130	482

Wykazano, że istotnie statystycznie częściej co najmniej dwa czynniki tworzące zmienną kumulacyjną A występowały w grupie dzieci z zaburzeniami napadowymi($p=0,002$).

Tabela 34.

Częstość występowania co najmniej dwóch czynników tworzących opisaną powyżej zmienną kumulacyjną A w grupie dzieci z drgawkami gorączkowymi w porównaniu z pozostałymi dziećmi z grupy II.

	Suma czynników < 2	Suma czynników ≥ 2	Łącznie
Dzieci bez zaburzeń napadowych (%)	342 (74%)	120 (26%)	462
Dzieci z drgawkami gorączkowymi (%)	10 (50%)	10 (50%)	20
Łącznie	352	130	482

Wykazano, że istotnie statystycznie częściej co najmniej dwa czynniki tworzące zmienną kumulacyjną A występowały w grupie dzieci z drgawkami gorączkowymi($p=0,018$).

Tabela 35.

Częstość występowania co najmniej dwóch czynników tworzących opisaną powyżej zmienną kumulacyjną A w grupie dzieci z padaczką (grupa EPI) oraz pojedynczym napadem (grupa 1N) w porównaniu z pozostałymi dziećmi.

	Suma czynników < 2	Suma czynników ≥ 2	łącznie
Dzieci bez zaburzeń napadowych (%)	343 (74,1%)	120 (25,9%)	463
Grupa 1N (%)	4 (66,7%)	2 (33,3%)	6
Grupa EPI (%)	5 (38,5%)	8 (61,5%)	13
łącznie	352	130	482

Zarówno w podgrupie EPI, jak w podgrupie 1N suma cech ≥ 2 występowała istotnie statystycznie częściej niż w grupie dzieci bez zaburzeń napadowych($p=0,016$).

6. Ocena zależności pomiędzy występowaniem napadów padaczkowych a cechami ciąży, porodu i pierwszych dni okresu noworodkowego.

Analizę zależności pomiędzy występowaniem napadów padaczkowych (wspólnie dla podgrup dzieci z padaczką i tych, u których wystąpił tylko jeden napad) a poszczególnymi cechami określonymi na podstawie zapisów w historii choroby przedstawiono w tabelach 38 - 49 uzyskaną przy użyciu testu χ^2 liczbą określającą poziom istotności.

Porównano także zmienne ciągłe określające masę urodzeniową dziecka i tydzień zakończenia ciąży do analizy stosując test Manna-Whitney'a (tabele 36 i 37)

Tabela 36.

Porównanie grupy dzieci z napadami padaczkowymi z pozostałą częścią grupy II pod względem tygodnia zakończenia ciąży.

	N	Średnia	Odch. std.	Mediana	Minimum	Maksimum
grupa EPI + 1N	19	40,2	1,21	40	38	43
grupa bez zaburzeń napadowych	498	40,1	1,66	40	34	45

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy ($p = 0,841$) w długości trwania ciąży pomiędzy matkami dzieci z napadami padaczkowymi a pozostałymi matkami z grupy II.

Tabela 37.

Porównanie grupy dzieci z napadami padaczkowymi z pozostałą częścią grupy II pod względem masy urodzeniowej noworodków wyrażonej w gramach.

	N	Średnia	Odch. std.	Mediana	Minimum	Maksimum
grupa EPI + 1N	19	3618	433	3600	3040	4870
grupa bez zaburzeń napadowych	498	3447	455	3450	1900	5350

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy porównując masy urodzeniowe noworodków z grupy z napadami padaczkowymi z pozostałymi dziećmi z grupy II ($p = 0,761$).

Tabela 38.

Częstość występowania płci żeńskiej i męskiej w grupie dzieci z napadami padaczkowymi w porównaniu z pozostałymi ($n=517$)

Płeć	podgrupa EPI + 1N		grupa bez zaburzeń napadowych		χ^2
	liczebność	% grupy	liczebność	% grupy	P
żeńską	11	57,9%	232	46,6%	0,332
męską	8	42,1%	266	53,4%	

Częstości występowania dzieci płci żeńskiej i męskiej w grupie dzieci z napadami padaczkowymi w porównaniu z pozostałymi dziećmi z grupy II nie wykazywały istotnych statystycznie różnic.

Tabela 39.

Częstość palenia papierosów przez matki podczas ciąży w grupie dzieci z napadami padaczkowymi w porównaniu z pozostałymi (n=515).

Palenie papierosów	podgrupa EPI + 1N		grupa bez zaburzeń napadowych		Ch ²
	liczebność	% grupy	p	% grupy	p
nie	16	88,9%	443	89,1%	
tak	2	11,1%	54	10,9%	0,724

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy liczbą matek palących papierosy w obu analizowanych grupach.

Tabela 40.

Częstość występowania plamień i/lub krwawień podczas ciąży u matek dzieci z napadami padaczkowymi w porównaniu z pozostałymi.

	podgrupa EPI + 1N		grupa bez zaburzeń napadowych		<i>Chi²</i>
	liczebność	% grupy	<i>p</i>	% grupy	<i>p</i>
Krwawienie					
nie	19	100,0%	464	93,2%	0,480
tak	0	0,0%	34	6,8%	
Plamienie					
nie	19	100,0%	477	95,8%	0,748
tak	0	0,0%	21	4,2%	
Krwawienie I/lub plamienie					
nie	19	100,0%	446	89,6%	0,273
tak	0	0,0%	52	10,4%	

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania
 plamień i/lub krwawień podczas ciąży w obu analizowanych grupach.

Tabela 41.

Częstość występowania objawów zatrucia ciążowego u matek dzieci z napadami
 padaczkowymi w porównaniu z pozostałymi.

Zatrucie ciążowe ^B	podgrupa EPI + 1N		grupa bez zaburzeń napadowych		<i>Ch²</i>
	liczebność	% grupy	liczebność	% grupy	<i>p</i>
nie	18	94,7%	490	98,4%	0,762
tak	1	5,3%	8	1,6%	

^B wartości użyte do utworzenia zmiennej kumulacyjnej B

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania
 objawów zatrucia ciążowego pomiędzy analizowanymi grupami. Cecha ta wraz
 z innymi przedstawionymi poniżej posłużyła do utworzenia zmiennej
 kumulacyjnej B.

Tabela 42.

Częstość występowania chorób podczas ciąży u matek dzieci z napadami padaczkowymi w porównaniu z pozostałymi.

Choroby matki podczas ciąży	podgrupa EPI + 1N		grupa bez zaburzeń napadowych		χ^2
	liczebność	% grupy	liczebność	% grupy	p
w I trymestrze ^B					
nie	18	94,7%	480	96,4%	
tak	1	5,3%	18	3,6%	0,805
w II trymestrze					
nie	17	89,5%	480	96,4%	
tak	2	10,5%	18	3,6%	0,354
w III trymestrze					
nie	18	94,7%	458	92,0%	
tak	1	5,3%	40	8,0%	0,995
nieznany wiek ciąży, w którym wystąpiły objawy choroby					
nie	17	89,5%	438	88,0%	
tak	2	10,5%	60	12,0%	0,873
Choroby przewlekłe ^B					
nie	16	84,2%	455	91,4%	
tak	3	15,8%	43	8,6%	0,506

^B wartości użyte do utworzenia zmiennej kumulacyjnej B

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania u matek, w obu przedstawionych grupach, chorób podczas ciąży. Nieco częściej jednak występowały choroby w II trymestrze ciąży oraz choroby przewlekłe w grupie matek dzieci, u których wystąpiły napady padaczkowe. Te dwie zmienne posłużyły, m.in., do utworzenia zmiennej kumulacyjnej B.

Tabela 43.

Częstość przyjmowania leków podczas ciąży przez matki dzieci z napadami padaczkowymi w porównaniu z pozostałymi dziećmi grupy II.

	grupa EPI + 1N		grupa bez zaburzeń napadowych		χ^2
	liczebność	% grupy	liczebność	% grupy	p
Leki stosowane w zagrażających poronieniach					
nie	19	100,0%	439	88,5%	
tak	0	0,0%	57	11,5%	0,232
Leki przeciwinfekcyjne ^B					
nie	17	89,5%	468	94,0%	
tak	2	10,5%	30	6,0%	0,753
Leki stosowane w nadciśnieniu tętniczym					
nie	19	100,0%	490	98,4%	
tak	0	0,0%	8	1,6%	0,696
Inne leki					
nie	18	94,7%	466	94,0%	
tak	1	5,3%	30	6,0%	0,726

^B wartości użyte do utworzenia zmiennej kumulacyjnej B

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w przyjmowaniu leków przez matki podczas ciąży w obu grupach. Nieco częściej matki dzieci z napadami padaczkowymi przyjmowały leki przeciwinfekcyjne w związku z czym cecha ta została m.in. użyta do utworzenia zmiennej kumulacyjnej B.

Tabela 44.

Kolejność porodu w grupie matek dzieci z napadami padaczkowymi w porównaniu z pozostałymi dziećmi grupy II.

Poród	grupa EPI + 1N		grupa bez zaburzeń napadowych		χ^2
	liczebność	% grupy	liczebność	% grupy	p
pierwszy	5	26,3%	152	30,6%	
kolejny	14	73,7%	344	69,4%	0,687

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w kategorii pierwszy/kolejny poród pomiędzy analizowanymi grupami.

Tabela 45.

Sposób zakończenia ciąży w grupie matek dzieci z napadami padaczkowymi w porównaniu z pozostałymi dziećmi grupy II.

Poród	grupa EPI + 1N		grupa bez zaburzeń napadowych		χ^2
	liczebność	% grupy	liczebność	% grupy	p
drogami natury	16	84,2%	421	85,2%	
cesarskim cięciem	3	15,8%	73	14,8%	0,836

Nie wykazano statystycznie istotnej różnicy pomiędzy częstościami porodów drogami natury i cesarskim cięciem pomiędzy grupami.

Tabela 46.

Wygląd płynu owodniowego poprzedzającego (n=516) i następującego (n=486) w grupie dzieci z napadami padaczkowymi w porównaniu z pozostałymi dziećmi grupy II.

Płyn owodniowy	grupa EPI + 1N		grupa bez zaburzeń napadowych		χ^2
	liczebność	% grupy	liczebność	% grupy	p
Poprzedzający ^B					
nieprawidłowy	6	31,6%	60	12,1%	
prawidłowy	13	68,4%	437	87,9%	0,013
Następujący ^B					
nieprawidłowy	5	31,3%	50	10,6%	
prawidłowy	11	68,8%	420	89,4%	0,011

^B wartości użyte do utworzenia zmiennej kumulacyjnej B

Nieprawidłowy płyn owodniowy zarówno poprzedzający, jak i następujący istotnie statystycznie częściej występował w grupie matek dzieci z napadami padaczkowymi. Te cechy zostały także użyte do utworzenia zmiennej kumulacyjnej B.

Tabela 47.

Wygląd popłodu w grupie dzieci z napadami padaczkowymi w porównaniu z pozostałymi dziećmi grupy II (n=486).

Popłód	grupa EPI + 1N		grupa bez zaburzeń napadowych		χ^2
	liczebność	% grupy	liczebność	% grupy	p
nieprawidłowy	5	31,3%	50	10,6%	
prawidłowy	11	68,8%	420	89,4%	0,892

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w częstości występowania nieprawidłowego popłodu pomiędzy obiema analizowanymi grupami.

Tabela 48.

Punktacja Apgar w grupie dzieci z napadami padaczkowymi w porównaniu z pozostałymi dziećmi grupy II (n=509).

Punktacja Apgar	grupa EPI + 1N		grupa bez zaburzeń napadowych		χ^2
	liczebność	% grupy	liczebność	% grupy	p
<5	0	0,0%	6	1,2%	
5-7	2	10,5%	38	7,8%	
8-10	17	89,5%	446	91,0%	0,812

Punktacja Apgar nie różniła się statystycznie w obu analizowanych grupach.

Tabela 49.

Wybrane elementy z pierwszych kilku dni okresu noworodkowego w grupie dzieci z napadami padaczkowymi w porównaniu z pozostałymi dziećmi grupy II.

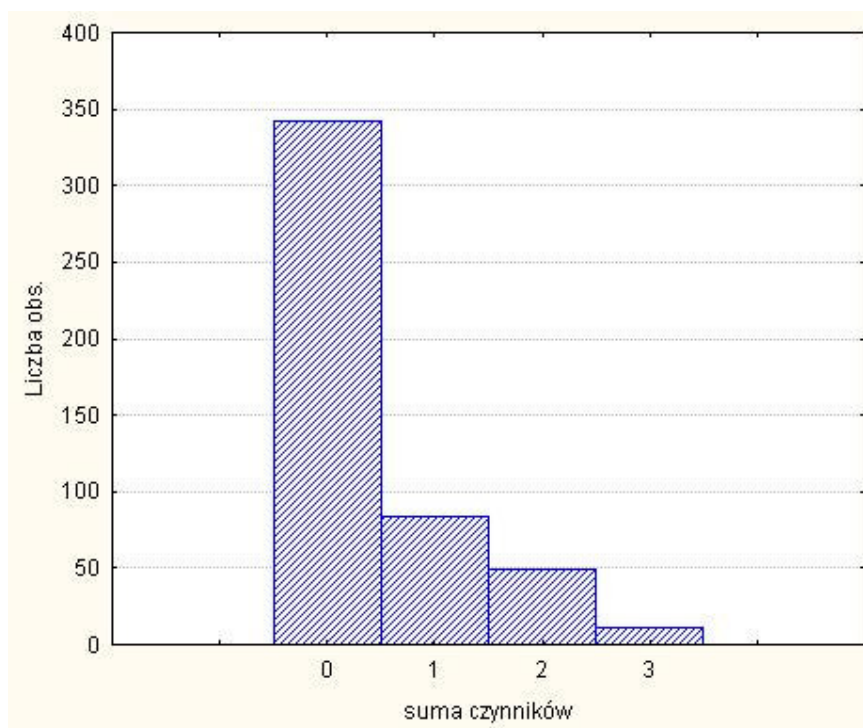
	grupa EPI + 1N		grupa bez zaburzeń napadowych		χ^2
	liczebność	% grupy	liczebność	% grupy	p
Żółtaczka					
nie	7	36,8%	177	35,7%	
tak	12	63,2%	319	64,3%	0,918
Infekcja					
nie	19	100,0%	490	98,4%	
tak	0	0,0%	8	1,6%	0,696
Przebywanie w inkubatorze					
nie	19	100,0%	463	93,0%	
tak	0	0,0%	35	7,0%	0,464
Wady wrodzone					
nie	18	94,7%	483	97,0%	
tak	1	5,3%	15	3,0%	0,905
Inne zaburzenia					
nie	16	84,2%	437	87,8%	
tak	3	15,8%	61	12,2%	0,916

Częstość występowania wybranych cech okresu noworodkowego nie różniła się w obu analizowanych grupach.

Analiza danych zawartych w tabelach 38 - 49 pozwoliła na utworzenia kumulacyjnej zmiennej (zmienna kumulacyjna B) obejmującej występowanie tych cech patologicznych, które w grupie dzieci z napadami padaczkowymi

występowały częściej, tj: występowanie objawów zatrucia ciążowego, występowanie chorób u matki w pierwszym trymestrze ciąży, występowanie u matki chorób przewlekłych, przyjmowanie leków przeciwinfekcyjnych, wygląd poprzedzającego i następującego płynu owodniowego (w tabeli oznaczono te zmienne literą B).

Poniżej przedstawiono histogram określający rozkład wartości tak określonej zmiennej (rycina 12).



Rycina 12.

Histogram określający rozkład wartości zmiennej kumulacyjnej B.

Porównanie podgrup dzieci z napadami padaczkowymi lub drgawkami gorączkowymi, jak również w podgrupie łączącej występowanie tych patologii z pozostałymi dziećmi przeprowadzone było w oparciu o podział wartości sumy czynników (cech) przyjmującej wartość zero oraz większej od zera.

Tabela 50.

Częstość występowania co najmniej jednego czynnika spośród tworzących opisaną powyżej zmienną kumulacyjną w grupie dzieci z zaburzeniami napadowymi w porównaniu z pozostałymi dziećmi grupy II ($p=0,018$).

	Suma czynników =0	Suma czynników >0	Łącznie
Dzieci bez zaburzeń napadowych (%)	326 (71,65%)	129 (28,35%)	455
Dzieci z zaburzeniami napadowymi (%)	16 (51,61%)	15 (48,39%)	31
Ogół	342	144	486

Tabela 51.

Częstość występowania co najmniej jednego czynnika spośród tworzących opisaną powyżej zmienną kumulacyjną w grupie dzieci z drgawkami gorączkowymi w porównaniu z pozostałymi dziećmi grupy II ($p=0,224$).

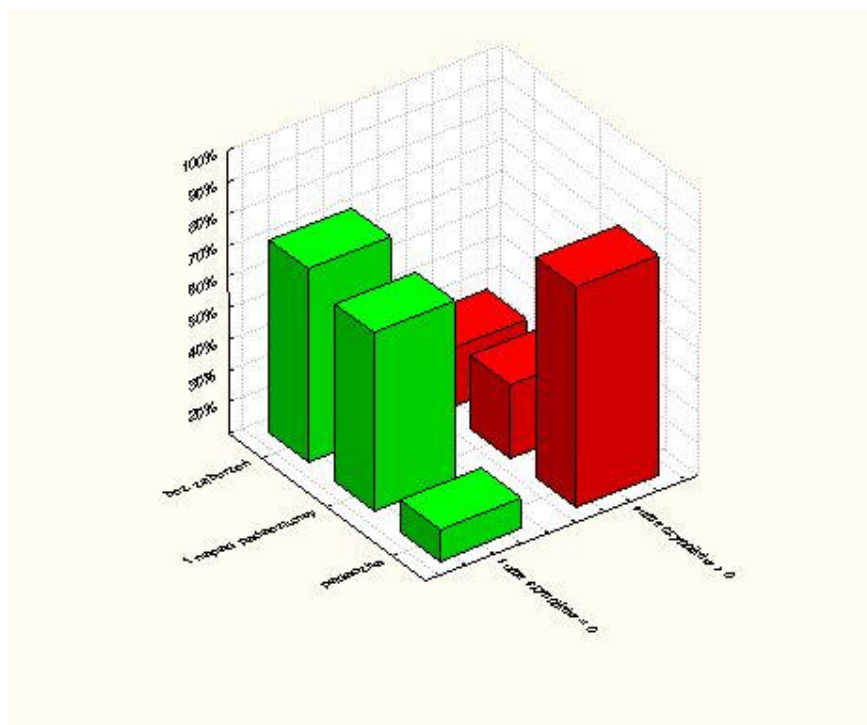
	Suma czynników =0	Suma czynników >0	Łącznie
Dzieci bez zaburzeń napadowych (%)	331 (70,88%)	136 (29,12%)	467
Dzieci z drgawkami gorączkowymi (%)	11 (57,89%)	8 (42,11%)	19
Ogół	342	144	486

Tabela 52.

Częstość występowania co najmniej jednego czynnika spośród tworzących opisaną powyżej zmienną kumulacyjną w grupie dzieci z napadami padaczkowymi w porównaniu z pozostałymi dziećmi ($p=0,002$).

	Suma czynników =0	Suma czynników >0	Łącznie
Dzieci bez zaburzeń napadowych (%)	336 (71,49%)	134 (28,51%)	470
Grupa 1N (%)	4 (66,67%)	2 (33,33%)	6
Grupa EPI (%)	2 (20,00%)	8 (80,00%)	10
Ogół	342	144	486

Czynniki, które posłużyły do utworzenia zmiennej kumulacyjnej B występowały istotnie statystycznie częściej w podgrupie pacjentów z napadami padaczkowymi (tabela 52) oraz podgrupie łączącej dzieci z napadami padaczkowymi i drgawkami gorączkowymi (tabela 50) w porównaniu z pozostałymi. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy przy porównaniu grupy dzieci z drgawkami gorączkowymi z dziećmi wolnymi od zaburzeń napadowych (tabela 51).



Rycina 13.

Histogram przedstawiający rozkład czynników tworzących zmienną kumulacyjną B w grupie dzieci z padaczką, pojedynczym napadem oraz grupie bez zaburzeń napadowych.

V. Omówienie wyników i dyskusja.

Padaczka jest zaburzeniem heterogennym zarówno pod względem morfologii napadów i przebiegu choroby, jak i czynników etiologicznych ją wywołujących. Poza czynnikami, których związek przyczynowo-skutkowy z wystąpieniem napadów nie budzi wątpliwości, takimi jak np. wada rozwojowa mózgu, guz mózgu, itp., inne, w tym różne zaburzenia z okresu pre- i perinatalnego, są przedmiotem dyskusji i kontrowersji. Trudności w jednoznacznej interpretacji danego zdarzenia dla wystąpienia padaczki wynikają między innymi z różnie długiego czasu „utajenia”, czyli okresu pomiędzy zadziałaniem danego czynnika a wystąpieniem napadów. Może to być spowodowane różnym tempem dojrzewania określonych struktur mózgowia w pierwszych latach życia (50). Dzięki rozwojowi technik neuroobrazowania wykazano, że zachodzące z wiekiem zmiany w objętości istoty białej i szarej przebiegają w sposób asynchroniczny i nieliniowy (68). Wiadomo, że inny jest obraz kliniczny napadów w padaczce płata skroniowego w zależności od wieku, co można stwierdzić nie tylko dzięki obserwacji klinicznej, ale także technice video-eeg (28). Poza tym trudno jest porównywać wyniki badań poszczególnych autorów, gdyż badane były różne grupy pacjentów, zmiennie też interpretuje się wpływ czynników z okresu ciąży i porodu (brak jednoznacznych definicji różnych obciążeń ciążowo-okołoporodowych), a także różnie klasyfikuje rodzaje padaczek (22, 92). Czynniki, które na ogół wymienia się jako mogące mieć związek z wystąpieniem padaczki to: zatrucie ciążowe, krwawienie podczas ciąży, infekcje, sposób rozwiązywania ciąży, wcześniactwo, niedotlenienie, wady wrodzone, niska punktacja Apgar, drgawki noworodkowe (12, 92). Niektórzy autorzy wykazują, że wykluczenie z analizy dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym, czy upośledzeniem umysłowym prowadzi do wniosku, że tzw. komplikacje ciążowo-okołoporodowe nie mają związku z wystąpieniem padaczki (3), lub że do analiz niewłaściwie były dobierane badane cechy, albo narzędzia pomiarowe są zbyt mało czułe (17), inni natomiast sądzą, że wystąpienie takich komplikacji zwiększa ryzyko padaczki 3,2-krotnie (20).

W prezentowanej rozprawie porównałam częstość występowania różnych czynników z okresu ciąży, porodu i pierwszych dni okresu noworodkowego pomiędzy grupami dzieci z zaburzeniami napadowymi (padaczka, przebiecie jednego napadu padaczkowego i drgawki gorączkowe) a pozostałymi dziećmi urodzonymi w tym samym okresie, w tym samym szpitalu, co do których znane były zarówno dane pochodzące z historii chorób, jak i z okresu późniejszego, uzyskane z odesłanych przez rodziców ankiet.

Grupa 517 matek i ich dzieci (określana jako grupa II), na temat których znane były informacje zarówno z historii chorób, jak i ankiet, została porównana z grupą 1509 osób (grupa I), o których dane pochodziły wyłącznie z historii chorób. Grupy te istotnie statystycznie różnił wiek matek (tabele 2 i 3) – na ankietę odpowiadały starsze matki (średnia wieku w grupie I to 25,9 lat, w grupie II 29,5 lat). Wynik ten rodzi pytanie: dlaczego? Rozważania na ten temat wykraczają poza ramy moich badań, ale stwierdzenie różnicy wieku matek pomiędzy grupami I i II sprawiły, że dalsze analizy przeprowadzano w podgrupach wyłonionych na podstawie podziału obu grup na pięcioletnie kategorie wiekowe matek (15-19, 20-24, 25-29, 30-34, 35-39, 40 i więcej lat). Grupy I i II nie różniły się istotnie statystycznie w dominującej części analizowanych elementów. Różnice stwierdzono w następujących kategoriach:

- o Występowanie zatrucia ciążowego w przedziale wiekowym matek 15-19 lat: żadna z matek należących do grupy II w tym przedziale wiekowym nie przeżyła zatrucia ciążowego.
- o Choroby matki w drugim trymestrze ciąży w przedziale wiekowym matek 20-24 lata: nieco częściej choroby występowały u matek z grupy II.
- o Choroby matki w trzecim trymestrze ciąży w przedziałach wiekowych 15-19 i 20-24 lata: nieco częściej chorowały matki z grupy II.
- o Choroby matki podczas ciąży, gdy brak było danych w historiach chorób na temat okresu ciąży, w którym występowały objawy choroby, w przedziałach wiekowych 15-19 i 20-24 lata: częściej chorowały matki z grupy II.

- o Stosowanie „innych leków” podczas ciąży w przedziale wiekowym 35-39 lat: częściej leki zaliczane do kategorii „inne” stosowały matki z grupy I.
- o Kolejność porodu w przedziale wiekowym 30-34 i 35-39 lat: większa liczba matek z grupy II rodziła po raz kolejny.
- o Wygląd płynu owodniowego w przedziale wiekowym 25-29 lat: częściej nieprawidłowy płyn owodniowy obserwowano w grupie I.
- o Wygląd popłodu w przedziale wiekowym 35-39 lat: częściej nieprawidłowy popłód obserwowano w grupie I.
- o Żółtaczki okresu noworodkowego u dzieci matek z przedziałów wiekowych 35-39 i 40+: żółtaczka występowała częściej w grupie II w przedziale 35-39 lat i częściej w grupie I w przedziale 40+.

Istotnie statystycznie różnice dotyczące występowania objawów zatrucia ciążowego i chorób matki wystąpiły w przedziałach wiekowych do 24 lat. Tylko czworo dzieci z zaburzeniami napadowymi (1 dziecko z podgrupy EPI, 1 dziecko z podgrupy 1N i 2 dzieci z podgrupy DG) pochodziło z tej części grupy II. Również w przypadku cech, takich jak: popłód, żółtaczka, przyjmowanie leków z kategorii „inne” istotne statystycznie różnice stwierdzono w przedziałach wiekowych powyżej 35 lat. W tej części grupy II znalazło się także czworo dzieci z zaburzeniami napadowymi (2 dzieci z podgrupy 1N, 2 dzieci z podgrupy DG). Poza tym zatrucie ciążowe w przedziale wiekowym matek 15-19 lat, stosowanie „innych leków” podczas ciąży w przedziale wiekowym 35-39 lat, nieprawidłowy płyn owodniowy w przedziale wiekowym 25-29 lat, nieprawidłowy wygląd popłodu w przedziale wiekowym 35-39 lat, żółtaczka okresu noworodkowego w przedziale wiekowym 40+ częściej występowały w grupie I (a nie w II, z której pochodziły dzieci z zaburzeniami napadowymi).

Omawiane wyżej istotne statystycznie różnice w występowaniu różnych analizowanych cech w poszczególnych przedziałach wiekowych matek stwierdzono w 13 na 156 analizowanych elementów. W 10 z nich różnice dotyczyły skrajnych, a więc najmniej licznych kategorii wiekowych. Na podstawie przeprowadzonych powyżej analiz uznać zatem można, że grupa II stanowi reprezentatywną próbę dla badanej populacji.

Przeprowadzono porównanie częstości występowania analizowanych cech z okresu ciąży, porodu i pierwszych dni życia noworodków pomiędzy podgrupami dzieci z zaburzeniami napadowymi a pozostałymi zaliczonymi do grupy II. Ze względu na niewielką liczebność podgrup dzieci z zaburzeniami napadowymi do analiz statystycznych łączono niekiedy: (a) dzieci z rozpoznaną padaczką (czyli takie, u których wystąpiły co najmniej dwa napady padaczkowe w życiu) z dziećmi, które przebyły tylko jeden napad, nazywając je grupą dzieci z napadami padaczkowymi, a także (b) wszystkie dzieci z wyróżnionych podgrup nazywając je wówczas grupą z zaburzeniami napadowymi.

Autorzy doniesień na temat czynników etiologicznych padaczki są zgodni, że występuje ona częściej u pacjentów z mózgowym porażeniem dziecięcym, upośledzeniem umysłowym, czy autyzmem (72). Nie ulega też wątpliwości, że wystąpienie różnych powikłań w okresie pre- i perinatalnym może prowadzić do niedotlenienia mózgu i w konsekwencji do powstania ww. zaburzeń. Wykluczenie takich pacjentów z analizy i podjęcie próby korelacji pomiędzy czynnikami ciążyowo – okołoporodowymi a wystąpieniem padaczki prowadzi do różnych wniosków. Szczególnie w ostatnich latach, zdominowanych przez postęp w zakresie badań genetycznych, najwięcej doniesień ukazuje się na ten właśnie temat. Nie udało się jednak, jak dotąd, określić prostej korelacji genotyp – fenotyp. Opisano wiele różnych mutacji w różnych typach zespołów padaczkowych. Najczęściej występują one w genach kodujących podjednostki kanałów jonowych (sodowych, potasowych, wapniowych) lub receptorów dla neuroprzekaźników. Większość autorów sugeruje jednak wieloczynnikowy tryb dziedziczenia w większości padaczek (uważa się, że tylko w 1% mamy do czynienia z prostym, tzw. mendlowskim, dziedziczeniem jednogenowym), co nie deprecjonuje wartości poszukiwań innych niż genetyczne czynników mogących mieć znaczenie dla ujawnienia padaczki (7).

W drgawkach gorączkowych wpływ czynników genetycznych wydaje się być jeszcze większy. Jednak, szczególnie w przypadkach dziedziczących się w sposób wieloczynnikowy, nie można całkowicie pominąć roli czynników

działających w okresie ciąży i okołoporodowym (88, 90, 91). Wykazywano także, że nawet do 61% dzieci z drgawkami gorączkowymi może mieć obciążenie ciążowo-okołoporodowe (92). W swoich badaniach nie analizowałam udziału czynników genetycznych ze względu na to, że w grupie dzieci z napadami padaczkowymi nie stwierdzono tych czynników, jedynie u dwojga dzieci z drgawkami gorączkowymi istniało obciążenie rodzinne drgawkami gorączkowymi.

W prezentowanej pracy istotnie statystycznie częściej nieprawidłowy płyn owodniowy następujący stwierdzano w grupie dzieci z zaburzeniami napadowymi (podgrupy EPI, 1N i DG łącznie). Porównując grupę dzieci z napadami padaczkowymi (powstałą z połączenia podgrup EPI i 1N) z pozostałymi dziećmi z grupy II wykazano istotne statystycznie różnice zarówno w odniesieniu do płynu owodniowego następującego, jak i poprzedzającego. Warto się zastanowić, czy rzeczywiście niedotlenienie okołoporodowe, prowadzące do oddania smółki i w konsekwencji zmianę zabarwienia płynu owodniowego, może się przyczynić do powstania padaczki. W piśmiennictwie nie wykazano zależności pomiędzy wyglądem płynu owodniowego a występowaniem zarówno napadów padaczkowych, jak i drgawek gorączkowych (30)

W przeprowadzonych przeze mnie analizach nie wykazałam istotnych statystycznie różnic pomiędzy wiekiem matek dzieci, u których stwierdzono zaburzenia napadowe w porównaniu z pozostałymi matkami z grupy II. Podobne wyniki uzyskała Greenwood i wsp., która analizowała ponadto status społeczny, etniczny i przeszłość położniczą matek, także nie uzyskując istotnych statystycznie wyników (30).

Częstość występowania płci żeńskiej i męskiej w badanych przeze mnie podgrupach dzieci z zaburzeniami napadowymi w porównaniu z pozostałymi dziećmi z grupy II nie różniła się istotnie statystycznie. Niektórzy autorzy uzyskali takie same wyniki (29), choć na ogół uważa się, że padaczka występuje

częściej u chłopców (70). Można to tłumaczyć wpływem płciowych hormonów sterydowych na mechanizmy funkcjonowania neuronów (39).

Nie uzyskałam także istotnych statystycznie różnic analizując czas trwania ciąży i masę urodzeniową noworodków w grupach dzieci z zaburzeniami napadowymi i napadami padaczkowymi porównywanych z pozostałą częścią grupy II. W piśmiennictwie można znaleźć informacje, że porody przedwczesne lub po terminie mogą być czynnikiem ryzyka wystąpienia padaczki (70). Wykazywano także korelację pomiędzy występowaniem padaczki a wcześniactwem i niską masą urodzeniową (21), a także zarówno padaczki, jak i drgawek gorączkowych a niską masą urodzeniową (30). W badaniu przedstawionym przez autorów japońskich (41) częstość występowania padaczki wśród dzieci, które urodziły się z bardzo niską masą urodzeniową (*very-low-birthweight infants*) wynosiła 10,3%. Pięcioro spośród ośmiorga badanych dzieci wykazywało inne ciężkie zaburzenia neurologiczne.

W swoich badaniach nie stwierdziłam istotnie statystycznie częstszego występowania objawów zatrucia ciążowego u matek dzieci z zaburzeniami napadowymi, w tym u matek dzieci z padaczką. Czynniki te były opisywane przez innych autorów jako występujące statystycznie częściej zarówno w przypadku napadów padaczkowych (21, 75, 92), jak i drgawek gorączkowych (30).

Nie stwierdziłam także częstszego występowania krwawienia i/lub plamienia podczas ciąży u matek dzieci z zaburzeniami napadowymi, ani z napadami padaczkowymi w porównaniu z pozostałymi matkami. Różni się to od doniesień prezentowanych przez innych autorów (3, 21, 30, 63, 67, 75). Można znaleźć też informacje o większej częstości występowania krwawień w pierwszym i drugim trymestrze ciąży u matek dzieci z drgawkami gorączkowymi (88), choć inni autorzy tego nie potwierdzili (91).

W moich badaniach nie wykazałam istotnej statystycznie różnicy w liczebności palących papierosy matek dzieci z zaburzeniami napadowymi w porównaniu z pozostałymi matkami z grupy II. Jest to zgodne z doniesieniami innych autorów (30, 67, 91), choć w niektórych badaniach wykazywano związek pomiędzy paleniem papierosów przez matkę i nieco zwiększonym ryzykiem wystąpienia padaczki (75) lub drgawek gorączkowych u potomstwa (60, 86). Na ogół jednak uważa się, że zasadniczy wpływ ma obciążenie genetyczne zarówno drgawkami gorączkowym, jak i padaczką.

Żadna z matek, zarówno z grupy I, jak i II nie przyznała się do przyjmowania narkotyków.

Analizując występowanie u matek chorób podczas trwania ciąży nie stwierdziłam istotnych statystycznie różnic zarówno porównując całą grupę dzieci z zaburzeniami napadowymi, jak i grupę z napadami padaczkowymi z pozostałą częścią grupy II. W piśmiennictwie wykazywano niewielki związek pomiędzy odmiedniczkowym zapaleniem nerek podczas ciąży a późniejszym wystąpieniem drgawek gorączkowych u dzieci (60) lub infekcjami podczas ciąży i większym ryzykiem zachorowania na padaczkę (92).

W prezentowanej przeze mnie analizie nie wykazałam istotnej statystycznie różnicy w odniesieniu do przyjmowania leków podczas ciąży przez matki z grupy dzieci z zaburzeniami napadowymi, a także przez matki dzieci z napadami padaczkowymi w porównaniu z pozostałymi matkami z grupy II. Nieco częściej jednak matki dzieci z zaburzeniami napadowymi przyjmowały leki zaliczone do kategorii „inne”, a matki dzieci z napadami padaczkowymi leki przeciwinfekcyjne. Obie te cechy zostały wykorzystane do utworzenia odpowiednich zmiennych kumulacyjnych. W piśmiennictwie wykazywano zależność pomiędzy przyjmowaniem przez matkę leków podczas ciąży a wystąpieniem u potomstwa drgawek gorączkowych (88).

W przeprowadzonych analizach nie stwierdziłam znamiennej różnicy w częstości zakończenia ciąży cesarskim cięciem pomiędzy grupami matek

dzieci z zaburzeniami napadowymi i napadami padaczkowymi w porównaniu z pozostałymi matkami z grupy II. Jest to zgodne z doniesieniami niektórych autorów (67, 92), choć inni stwierdzali, że dzieci z drgawkami gorączkowymi częściej pochodziły z ciąż rozwiązywanych cesarskim cięciem (30). Nie wykazywali jednak związku pomiędzy drgawkami gorączkowymi a porodami miednicowymi lub kleszczowymi (30). Stwierdzano także, że poród cesarskim cięciem lub poród miednicowy zwiększają ryzyko zachorowania na padaczkę (75). Obecnie uważa się, że planowane cesarskie cięcie w położeniu miednicowym donoszonego płodu niesie za sobą mniejsze ryzyko powikłań, niż poród drogami natury (32). Również niska punktacja Apgar częściej występuje u dzieci z porodów miednicowych (81). Być może bardziej powszechne wykonywanie cesarskiego cięcia w przypadkach położenia miednicowych stanowi skuteczną ochronę noworodków przed wystąpieniem powikłań okresu okołoporodowego.

W przeprowadzonych przeze mnie analizach nie było istotnej statystycznie różnicy w kategorii pierwszy/kolejny poród, przy porównaniu grupy dzieci bez zaburzeń napadowych z tymi, które wykazywały takie zaburzenia (EPI +1N +DG) lub tylko z tymi, które miały napady padaczkowe (EPI +1N). Niektórzy autorzy wykazywali zależność pomiędzy urodzeniem jako trzecie (55), czwarte lub kolejne dziecko w rodzinie i ryzykiem wystąpienia padaczki(75).

Nie stwierdziłam istotnie statystycznie częstszego występowania nieprawidłowości w wyglądzie popłodu, zarówno pomiędzy grupą z zaburzeniami napadowymi, jak i napadami padaczkowymi a pozostałą częścią grupy II.

Punktacja w skali Apgar w analizowanych przeze mnie podgrupach w porównaniu z pozostałymi dziećmi nie wykazywała istotnych statystycznie różnic. Wartości punktów pochodziły z oceny w pierwszej lub drugiej minucie po

urodzeniu; nie uwzględniono punktacji z kolejnych minut, gdyż w większości historii chorób nie było takich informacji.

Wiadomo, że niska punktacja w skali Apgar wiąże się z większą śmiertelnością noworodków oraz podwyższonym ryzykiem występowania zaburzeń neurologicznych (81). W piśmiennictwie (58) wykazywano wyraźny związek pomiędzy punktacją Apgar poniżej 7 w pierwszej i piątej minucie po urodzeniu a późniejszym wystąpieniem mózgowego porażenia dziecięcego, lecz większość dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym uzyskało w skali Apgar w pierwszej i piątej minucie 7 –10 punktów, co sugeruje znaczenie również innego niż niedotlenienie okołoporodowe mechanizmu powstania utrwalonego, ruchowego zespołu neurologicznego. U 50% dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym stwierdzano także padaczkę. W tym samym badaniu nie wykazano także związku pomiędzy bardzo niską punktacją Apgar (0-3) a wystąpieniem upośledzenia umysłowego u tych dzieci, które nie miały objawów mózgowego porażenia dziecięcego. Podkreśla się także znaczenie przedłużonej oceny (po 10, 15, 20 minutach) u tych dzieci, u których nie doszło wcześniej do normalizacji punktacji, gdyż brak poprawy stanu noworodka, mający odzwierciedlenie w ww. punktacji, może mieć znaczenie dla wystąpienia różnych zaburzeń neurologicznych. W innym doniesieniu tych samych autorów (59) nie znaleziono istotnych zależności pomiędzy niską punktacją w skali Apgar i innym powikłaniami okresu ciąży-okołoporodowego, takimi jak: zatrucie ciążowe, poród kleszczowy, poród miednicowy, łożysko przodujące, zawał łożyska, wielowodzie, zielony płyn owodniowy, zwolnienie akcji serca płodu poniżej 100/minutę, węzeł pępowiny, a wystąpieniem napadów padaczkowych u dzieci nie mających mózgowego porażenia dziecięcego. Inni autorzy (75) stwierdzili zależność pomiędzy punktacją Apgar poniżej 6 w 1., 5. lub 10. minucie po urodzeniu a większym ryzykiem wystąpienia padaczki. Cytowane powyżej doniesienia miały charakter badań prospektywnych. Można znaleźć informacje o większym ryzyku zachorowania na padaczkę przez dzieci, które uzyskały poniżej 7 punktów w skali Apgar w piątej i/lub dziesiątej minucie życia (81), jednak autorzy tej pracy nie podali jak często napady występowały u dzieci z innymi zaburzeniami neurologicznymi, np. mózgowym porażeniem

dziecięcym. Niska punktacja w skali Apgar może stanowić jeden z czynników ryzyka wystąpienia padaczki w następstwie drgawek gorączkowych prostych (91).

Biorąc pod uwagę takie elementy okresu noworodkowego jak: żółtaczka, infekcja, przebywanie w inkubatorze, czy występowanie wad wrodzonych nie wykazałam istotnych statystycznie różnic pomiędzy dziećmi bez zaburzeń napadowych a podgrupami dzieci z zaburzeniami napadowymi (EPI +1N + DG) lub napadami padaczkowymi (EPI +1N). Dzieci z podgrupy z zaburzeniami napadowymi nieco częściej były umieszczane w inkubatorze (nie było to jednak istotne statystycznie).

Istotne statystycznie różnice uzyskałam wyłącznie w odniesieniu do płynu owodniowego: (a) następującego, gdy przedmiotem porównania była cała grupa dzieci z zaburzeniami napadowymi (EPI +1N + DG) w stosunku do pozostałych dzieci z grupy II oraz (b) zarówno poprzedzającego, jak i następującego, gdy analizę zawężono do grupy dzieci z napadami padaczkowymi (EPI +1N). W związku z tym, uwzględniając te czynniki, które u dzieci z badanych przeze mnie podgrup występowały częściej (choć nie było to statystycznie znamienne) utworzono zmienne kumulacyjne oddzielnie dla grupy dzieci z zaburzeniami napadowymi i dla grupy z napadami padaczkowymi. Była to próba znalezienia odpowiedzi na pytanie czy łączne wystąpienie kilku czynników z okresu pre- i perinatalnego może korelować z wystąpieniem napadów.

Zmienną kumulacyjną A – dla całej grupy dzieci z zaburzeniami napadowymi (EPI +1N + DG) tworzyły: (1) występowanie objawów zatrucia ciążowego, (2) występowanie chorób podczas ciąży, (3) przyjmowanie leków podczas trwania ciąży, (4) rozwiązanie ciąży cesarskim cięciem, (5 i 6) nieprawidłowy wygląd płynu owodniowego, zarówno poprzedzającego, jak i następującego. Dalsza analiza wykazała, że istotnie statystycznie częściej

($p=0,002$) co najmniej dwa czynniki tworzące zmienną kumulacyjną A występowały w grupie dzieci z zaburzeniami napadowymi.

Podobnie postąpiono w przypadku grupy dzieci z napadami padaczkowymi tworząc zmienną kumulacyjną B z następujących czynników: (1) występowanie objawów zatrucia ciążowego, (2) występowanie chorób u matki w pierwszym trymestrze ciąży, (3) występowanie u matki chorób przewlekłych, (4) przyjmowanie leków przeciwinfekcyjnych, (5 i 6) wygląd poprzedzającego i następującego płynu owodniowego. Przyjmując kryterium: suma czynników ze zmiennej kumulacyjnej B większa niż zero i porównując grupy dzieci z zaburzeniami napadowymi i napadami padaczkowymi z pozostałymi dziećmi z grupy II uzyskano również znamiennej statystycznie różnicę. Nie wykazano jej w odniesieniu do podgrupy dzieci z drgawkami gorączkowymi porównywanej z dziećmi bez zaburzeń napadowych.

Pomimo nie ulegającego wątpliwości genetycznego podłoża różnych napadów (zarówno padaczkowych, jak i drgawek gorączkowych) z pewnością nie można pominąć roli czynników środowiskowych warunkujących ich powstanie. Szacunkowe wartości udziału czynników genetycznych w powstaniu padaczki sięgają od 8% do 69%. Różne są także wartości współczynników zgodności w badaniach bliźniąt (43). W jednym z badań (8), porównującym bliźnięta z ich pozostałym rodzeństwem, nie wykazano, żeby ryzyko wystąpienia padaczki do 10 roku życia było u nich większe, pomimo częściej występujących różnych zaburzeń okresu ciążowo-okołoporodowego (szczególnie okołoporodowego w przypadku drugich bliźniąt), jednak częściej występowały u nich drgawki noworodkowe. Nie można też pominąć znaczenia mechanizmów immunologicznych wpływających na wystąpienie napadów padaczkowych (18).

W swoich badaniach nie analizowałam wpływu czynników genetycznych na wystąpienie padaczki, czy drgawek gorączkowych, skupiając się na innych, możliwych jej przyczynach. Zresztą w przypadku dziedziczenia wieloczynnikowego, z którym prawdopodobnie najczęściej mamy do czynienia w padaczkach genetycznie uwarunkowanych, eliminacja tych czynników

środowiskowych, które wraz z określonym układem genów prowadzą do wystąpienia napadów padaczkowych może zaowocować próbą ich eliminacji, a w konsekwencji zmniejszeniem ryzyka zachorowania na padaczkę, tym bardziej że, jak dotąd, nie udało się odnaleźć metod profilaktyki padaczki, czyli zapobiegania jej rozwojowi przez wpływ na patogenezę. Potrafimy jedynie stosować prewencję, czyli wpływać na występowanie objawów choroby. Najważniejszą metodą prewencji napadów jest farmakoterapia. Nie likwiduje ona jednak ryzyka wystąpienia kolejnego napadu(ów), a jedynie je zmniejsza. Wydaje się jednak, że warto stosować różne metody w celu opanowania lub przynajmniej obniżenia liczby napadów, gdyż uważa się, że powtarzające się napady wywierają negatywny wpływ na rozwijający się mózg (77, 89). Nie wszyscy autorzy są jednak zwolennikami tej tezy (11). Niezwykle interesujące, coraz częściej badane, jest także zagadnienie neuroprotekcji (77).

Z prezentowanych powyżej wyników moich badań oraz przeglądu piśmiennictwa wynika, że jednoznaczne określenie ciężowo-okołoporodowych czynników ryzyka padaczki jest bardzo trudne lub wręcz niemożliwe. Ponieważ konkluzje różnych autorów co do określenia, który z nich odgrywa największą rolę w etiologii padaczki są odmienne, być może warto w kolejnych analizach skumulować różne dane, tak jak zostało to zrobione przy tworzeniu zmiennych kumulacyjnych A i B. Należałoby identyfikować dzieci z grupy większego ryzyka zachorowania na padaczkę, gdyż może to zaowocować prowadzeniem właściwego poradnictwa dla rodziców, a w razie wystąpienia jakichkolwiek incydentów napadowych u dziecka powinno ono być objęte specjalistyczną opieką w celu przeprowadzenia właściwej diagnostyki (w tym diagnostyki różnicowej napadów, żeby uniknąć nadrozpoznawalności) i ewentualnego podjęcia działań terapeutycznych.

VI. Wnioski

- 1.** Analiza różnych czynników występujących w okresie pre- i perinatalnym wykazała, że w grupie dzieci z zaburzeniami napadowymi (podgrupa EPI – dzieci z padaczką + podgrupa 1N – dzieci z pojedynczym napadem padaczkowym w wywiadzie + DG – dzieci z drgawkami gorączkowymi) istotnie statystycznie częściej stwierdzano nieprawidłowości w wyglądzie płynu owodniowego następującego, a w grupie dzieci z napadami padaczkowymi (EPI + 1N) zarówno poprzedzającego, jak i następującego.
- 2.** Jednoczesne występowanie co najmniej dwóch czynników tworzących zmienną kumulacyjną A (zatrucie ciążowe, choroby podczas ciąży, przyjmowanie leków podczas trwania ciąży, rozwiązanie ciąży cesarskim cięciem, nieprawidłowy wygląd płynu owodniowego, zarówno poprzedzającego, jak i następującego) stwierdzano istotnie statystycznie częściej w grupie dzieci z zaburzeniami napadowymi, jak i w grupie dzieci z napadami padaczkowymi niż u dzieci bez zaburzeń napadowych.
- 3.** Występowanie co najmniej jednego czynnika tworzącego zmienną kumulacyjną B (zatrucie ciążowe, choroby matki w pierwszym trymestrze ciąży, występowanie u matki chorób przewlekłych, przyjmowanie leków przeciwniekcyjnych, wygląd poprzedzającego i następującego płynu owodniowego) istotnie statystycznie częściej stwierdzano w grupie dzieci z zaburzeniami napadowymi, jak i w podgrupach dzieci z napadami padaczkowymi.
- 4.** W razie stwierdzenia wyżej opisanych czynników obciążających, które mogą stanowić ryzyko wystąpienia zaburzeń napadowych, należy poddać dziecko wnikliwej obserwacji przez rodziców i lekarza.

VII. Streszczenie

Padaczka jest jedną z najczęściej spotykanych chorób neurologicznych. Jest ona zaburzeniem heterogennym zarówno pod względem morfologii napadów i przebiegu choroby, jak i czynników etiologicznych ją wywołujących. Poza czynnikami, których związek przyczynowo-skutkowy z wystąpieniem napadów nie budzi wątpliwości, takimi jak np. wada rozwojowa mózgu, guz mózgu, itp., inne, w tym różne zaburzenia z okresu pre- i perinatalnego, są przedmiotem dyskusji i kontrowersji.

Wobec niejednorodnych poglądów odnośnie do udziału patogennych dla rozwoju padaczki czynników, działających w okresie ciążowym i okołoporodowym, podjęłam próbę analizy związku pomiędzy zaistnieniem tych czynników a wystąpieniem padaczki.

Pierwszy etap pracy stanowiło zebranie danych z 2370 (co stanowiło ok. 78% rodzących w analizowanym okresie) historii chorób matek i ich dzieci urodzonych w Instytucie Położnictwa i Chorób Kobiety Akademii Medycznej w Gdańsku w okresie od stycznia 1991 roku do lutego 1992 roku. W 344 z 2370 analizowanych historii chorób nie udało się znaleźć istotnej części interesujących mnie informacji. Dalszej analizie poddany był zatem zestaw danych uzyskanych z 2026 historii porodów. Do 1770 matek (tj. do około 58% rodzących w ww. okresie) wysłano ankietę (załącznik), w której znajdowały się pytania na temat rozwoju i stanu zdrowia dziecka, ze szczególnym uwzględnieniem zaburzeń neurologicznych. Odpowiedź uzyskano od 582 osób, ale tylko dla 517 z nich uzyskano kompletne informacje pochodzące z historii chorób i te zostały poddane dalszej analizie. Żadna z ankiet dotyczących dzieci, u których wystąpiły analizowane zaburzenia neurologiczne, nie została wykluczona z powodu braku wystarczających informacji w dokumentacji medycznej z czasu porodu. Następnie wyróżniono dwie grupy: grupę I – zawierającą 1509 przypadków, na temat których znane były informacje wyłącznie na podstawie historii chorób i grupę II – do której zaliczono 517 przypadków, co do których określone zostały informacje na podstawie historii choroby oraz ankiety. Przeprowadzono analizę częstości występowania różnych

cech w grupach I i II oraz porównano te częstości pomiędzy grupami (ocena reprezentatywności grupy II). Z grupy II wyłoniono trzy podgrupy pacjentów z zaburzeniami napadowymi: podgrupa EPI – trzynaścioro pacjentów z rozpoznaną padaczką, podgrupa 1N – sześcioro pacjentów, u których wystąpił jeden napad padaczkowy, podgrupa DG – piętnaścioro dzieci, u których występowały drgawki gorączkowe. W kolejnym etapie przeprowadzono analizę częstości występowania różnych cech z okresu ciąży, porodu oraz pierwszych dni okresu noworodkowego w podgrupach dzieci z zaburzeniami napadowymi (podgrupy: EPI, 1N, DG) oraz porównanie tych częstości z danymi uzyskanymi na podstawie analizy grupy II. Wykazano, że w grupie dzieci z zaburzeniami napadowymi (podgrupa EPI – dzieci z padaczką + podgrupa 1N – dzieci z pojedynczym napadem padaczkowym w wywiadzie + DG – dzieci z drgawkami gorączkowymi) istotnie statystycznie częściej stwierdzano nieprawidłowości w wyglądzie płynu owodniowego następującego, a w grupie dzieci z napadami padaczkowymi (EPI + 1N) zarówno poprzedzającego, jak i następującego. Wykorzystując cechy występujące częściej (ale nie znamienne statystycznie) u dzieci z zaburzeniami napadowymi utworzono zmienne kumulacyjne: A – dla grupy składającej się z podgrup EPI + 1N + DG oraz B – dla grupy składającej się z podgrup EPI + 1N. Jednoczesne występowanie co najmniej dwóch czynników tworzących zmienną kumulacyjną A (występowanie objawów zatrucia ciążowego, występowanie chorób podczas ciąży, przyjmowanie leków podczas trwania ciąży, rozwiązanie ciąży cesarskim cięciem, nieprawidłowy wygląd płynu owodniowego, zarówno poprzedzającego, jak i następującego) stwierdzano istotnie statystycznie częściej w grupie dzieci z zaburzeniami napadowymi, jak i w grupie dzieci z napadami padaczkowymi niż u dzieci bez zaburzeń napadowych. Występowanie co najmniej jednego czynnika tworzącego zmienną kumulacyjną B (występowanie objawów zatrucia ciążowego, występowanie chorób u matki w pierwszym trymestrze ciąży, występowanie u matki chorób przewlekłych, przyjmowanie leków przeciwniekcyjnych, wygląd poprzedzającego i następującego płynu owodniowego) istotnie statystycznie częściej stwierdzano w grupie dzieci

z zaburzeniami napadowymi, jak i w podgrupach dzieci z napadami padaczkowymi.

Identyfikacja czynników z okresu pre- i perinatalnego, które mogą stanowić czynniki ryzyka padaczki, może zaowocować objęciem szczególną opieką dzieci na nie narażone, a w razie wystąpienia jakichkolwiek incydentów napadowych wcześniejszym wdrożeniem procedur diagnostyczno-terapeutycznych w ośrodku specjalistycznym.

VIII. Piśmiennictwo

1. Aicardi J. Epilepsy in children. Raven Press, wyd 2, 1994; str. 217-243, 244-252.
2. Annegers J.F., W.A. Rocca, W.A. Hauser: Causes of epilepsy: contributions of the Rochester Epidemiology Project. Mayo Clin Proc 1996; 71: 570-575
3. Asadi-Pooya AA, Hojabri K.: Risk factors for childhood epilepsy: a case-control study. Epilepsy and Behavior 2005; 6: 203-206.
4. Aziz H., S.M. Ali, P. Frances, M.I. Khan, K.Z. Hasan: Epilepsy in Pakistan: a population-based epidemiologic study. Epilepsia 1994; 35(5): 950-958.
5. Bell G.S., J.W. Sander: The epidemiology of epilepsy: the size of the problem. Seizure 2001; 10: 306-316.
6. Berg A.: Risks of recurrence after a first seizure. International Bureau for epilepsy, Commission on epilepsy, 2006.
7. Berkovic S.F., I.E. Scheffer: Genetics of the epilepsies. Epilepsia 2001; 42 (suppl. 5): 16-23.
8. Berkovic S.F., R.A. Howell, D.A. Hay, J.L. Hopper: Twin birth is not a risk factor for seizures. Neurology 1993; 43: 2515-2519.
9. Calvert JW, Zhang JH.: Pathophysiology of an hypoxic-ischemic insult during the perinatal period. Neurological Research 2005 Apr; 27(3): 246-60.
10. Camfield C.S., P.R. Camfield, K. Gordon, E. Wirrel, J.M. Dooley: Incidence of epilepsy in childhood and adolescence: a population-based study in Nova Scotia from 1977 to 1985. Epilepsia, 1996, 37(1):19-23.
11. Camfield P.R.: Recurrent seizures in the developing brain are not harmful. Epilepsia 1997; 38(6): 735-737.
12. Chevrie J.J., J. Aicardi: Convulsive disorders in the first year of life: etiologic factors. Epilepsia 1977; 18(4): 489-498.
13. Chevrie J.J., J. Aicardi: Duration and lateralization of febrile convulsions. Etiological factors. Epilepsia 1975; 16: 781-789.

14. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy: Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981; 22: 489-501.
15. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy: Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic seizures. *Epilepsia* 1989; 30: 389-399.
16. Commission on Epidemiology and Prognosis International League Against Epilepsy. Guidelines for Epidemiologic studies on Epilepsy. *Epilepsia*, 1993, 34(4):592-596.
17. Cowan LD.: The epidemiology of the epilepsies in children. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews* 2002; 8: 171-181.
18. Cowan L.D., A. Leviton, O. Dammann: New research directions in neuroepidemiology. *Epidemiologic Reviews* 2000; 22(1): 18-23.
19. Czocharńska J.: Drgawki noworodkowe – częstość występowania, symptomatologia i przyczyny. *Postępy w neonatologii* 1999; 10: 184-189.
20. Daoud AS, Batieha A, Bashtawi M, El-Shanti H.: Risk factors for childhood epilepsy: a case-control study from Irbid, Jordan. *Seizure*. 2003 Apr;12(3):171-4.
21. Degen R. Epilepsy in children. An etiological study based on their obstetrical records. *Journal of Neurology* 1978. 217: 145-158.
22. Deymeer F., A. Leviton: Perinatal factors and seizure disorders: an epidemiologic review. *Epilepsia*, 1985; 26(4): 287-298.
23. Dogui M., P. Jallon, J.B. Tamallah, G. Sakly, M.A. Trabelsi, K. Khalifa, M. Yacoub, S. Abroug: Episousse: incidence of newly presenting seizures in children in the region of Sousse, Tunisia. *Epilepsia* 2003; 44(11): 1441-1444.
24. Engel J., Jr.: ILAE Commission Report. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2001; 42(6): 796-803.

25. Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence pod red. Roger J., M. Bureau, C. Dravet, P. Genton, C.A. Tassinari, P. Wolf. Wyd III, John Libbey, 2002, str. 81-103, 145-152, 335-355.
26. Filan P, Boylan GB, Chorley G, Davies A, Fox GF, Pressler R, Rennie JM.: The relationship between the onset of electrographic seizure activity after birth and the time of cerebral injury in utero. BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology 2005 Apr;112(4):504-507.
27. Forsgren L., R. Sidenvall, H.K. Blomquist, J. Heijbel, L. Nyström: Pre- and perinatal factors in febrile convulsions. Acta Paediatrica Scandinavica, 1991; 80:218-225.
28. Fogarasi A., H. Jokeit, E. Faveret, J. Janszky, I. Tuxhorn: The effect of age on seizure semiology in childhood temporal lobe epilepsy. Epilepsia 2002; 43(6): 638-643.
29. Freitag C.M., T.W. May, M. Pfäfflin, S. König, D. Rating: Incidence of epilepsies and epileptic syndromes in children and adolescents: a population-based prospective study in Germany. Epilepsia 2001; 42(8): 979-985.
30. Greenwood R., J. Golding, E. Ross, C. Verity: Prenatal and perinatal antecedents of febrile convulsions and afebrile seizures: data from national cohort study. Paediatric and Perinatal Epidemiology, 1998, 12, Suppl. 1: 76-95.
31. Guberman A., J. Bruni: Podstawowe zagadnienia kliniczne padaczki. D.W. Publishing Co. 1999, str. 10-50.
32. Hannah M.E, W.J. Hannah, S.A. Hewson, E.D. Hodnett, S. Saigal, A.R. Willan (for the Term Breech Trial Collaborative Group): Planned caesarean section versus planned vagina birth for breech presentation at term: a randomized multicentre trial. Lancet 2000; 356: 1375-1383.
33. Hauser W.A.: The prevalence and incidence of convulsive disorders in children. Epilepsia, 1994, 35(suppl. 2):S1-S6.
34. Hauser W.A., J.F. Annegers, L.T. Kurland: Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. Epilepsia, 1993, 34(3), 452-468.

35. Hedera P., S. Ma, M.A. Blair, K.A. Taylor, A. Hamati, Y. Bradford, B. Abou-Khalil, J.L. Haines: Identification of a novel locus for febrile seizures and epilepsy on chromosome 21q22. *Epilepsia* 2006; 47(10): 1622-1628.
36. Hejka Z.: Zależność występowania padaczki u dzieci od patologii ciąży i porodu. *Annales Academiae Medice Gedanensis* 1973; 3: 249-280.
37. Hossain MA.: Molecular mediators of hypoxic-ischemic injury and implications for epilepsy in the developing brain. *Epilepsy and Behavior* 2005 Sep;7(2):204-13.
38. Hui A.C.F., A. Tang, K.S. Wong, V. Mok, R. Kay: Recurrence after a first untreated seizure in the Hong Kong Chinese population. *Epilepsia* 2001; 42(1): 94-97.
39. Hurn P.D., S.J. Vanucci, H. Hagberg: Adult or perinatal brain injury. Does sex matter? *Stroke* 2005; 36: 193-195.
40. ILAE Commission Report: The epidemiology of the epilepsies: future directions. *Epilepsia* 1997; 38(5): 614-618.
41. Ishikawa T., S. Kishi, K. Inukai, C. Kono, H. Kitoh, A. Awaya, K. Nishio, S. Saito, Y. Kamiya, K. Yokochi: Subsequent epilepsy in Very-Low-Birthweight Infants: a long - term follow-up study from birth. *Epilepsia* 1995; 36(5): 435-439.
42. Jallon P.: ILAE Workshop Report. Epilepsy in developing countries. *Epilepsia* 1997; 38: 1143-1151.
43. Kjeldsen M.J., K.O. Kyvik, K. Christensen, M.L. Friis: Genetic and environmental factors in epilepsy: a population-based study of 11 900 Danish twin pairs. *Epilepsy Research* 2001; 44: 167-178.
44. Kotsopoulos I.A.W., T. van Merode, F.G.H. Kessels, M.C.T.F.M. de Krom, J.A. Knottnerus: Systematic review and meta-analysis of incidence studies of epilepsy and unprovoked seizures. *Epilepsia*, 2002, 43(11):1402-1409.
45. Kurtz Z., P. Tookey, E. Ross: Epilepsy in young people: 23 year follow up of the British national child development study. *British Medical Journal* 1998; 316: 339-342.

46. Kwong K.L., W.K. Chak, S.N. Wong, K.T. So: Epidemiology of childhood epilepsy in a cohort of 309 Chinese children. *Pediatric Neurology* 2001; 24(4): 276-282.
47. Lizana J.R., E.C. Garcia, L.L.C. Marina, M.V. Lopez, M.M. Gonzales, A.M. Hoyos: Seizure recurrence after a first unprovoked seizure in childhood: a prospective study. *Epilepsia* 2000; 41(8): 1005-1013.
48. Majewska Z., E. Dilling-Ostrowska, K. Mazurkiewicz, K. Szelożyńska, B. Wójcik, M. Żuchowicz: Padaczka pierwszego roku życia. *Pediatrica Polska* 1972; XLVII (7): 857-863.
49. Majewska Z.: Napady padaczkowe w mózgowym porażeniu dziecięcym. *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 1974; t. VIII (XXIV), nr 2: 159-166.
50. Majewska Z., L. Dobrzyńska: W sprawie napadów padaczki rozpoczynającej się w 7 roku życia. *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 1971; V (XXI), nr 2: 161-164.
51. Marszał E., B. Szwed-Białożył, E. Emich-Widera, K. Wojaczyńska-Stanek, E. Jamroz, M. Janas-Kozik, J. Pietruszewski, J. Pilch: Padaczka i zespoły padaczkowe dwóch pierwszych lat życia u dzieci leczonych w Oddziale Neurologicznym II Katedry i Kliniki Pediatrii ŚAM w Katowicach. *Neurologia Dziecięca* 1997; 6(12): 21-27.
52. Marszał E., K. Wojaczyńska-Stanek, E. Emich-Widera, B. Szwed-Białożył, M. Janas-Kozik, E. Jamroz, J. Pietruszewski: Etiologia dziecięcej padaczki objawowej pierwszych dwóch lat życia na podstawie obserwacji własnych. *Neurologia Dziecięca* 1997; 6(11): 21-28.
53. Matuja W.B.P., G Kilonzo, P. Mbeni, R.L. Mwango'mbola, P. Wong, P. Goodfellow, L. Jilek-Aali: Risk factors for epilepsy in a rural area in Tanzania. *Neuroepidemiology* 2001; 20(4): 242-247.
54. Mazurkiewicz – Bełdzińska M., A. Matheisel: Postępy w diagnostyce i leczeniu padaczki dziecięcej. *Neurologia i Psychiatria* 2004; 4: 120-127.
55. Monetti V.C., E. Granieri, I. Casetta, M.R. Tola, E. Paolino, S. Malagu, V. Govoni, R. Quatrala: Risk factors for idiopathic generalized seizures: a population-based case control study in Copparo, Italy. *Epilepsia* 1995; 36(3): 224-229.

56. Nakayama J., T. Arinami: Molecular genetics of febrile seizures. *Epilepsy Research* 2006; 70S: S190-S198.
57. Nehling A.: Age dependent consequences of seizures and development of TLA in the rat. w: *Cognitive dysfunction in children with temporal lobe epilepsy. Progress in epileptic disorders, volume 1.* Pod red. Arzimanoglou A., A. Aldenkamp, H. Cross, M. Lassonde, S.L. Moshé, B. Schmitz. John Libbey Eurotext 2005, str. 153-169.
58. Nelson K.B., J. H. Ellenberg: Apgar scores as predictors of chronic neurologic disability. *Pediatrics* 1981, 68 (1), 36-44.
59. Nelson K.B., J. H. Ellenberg: Obstetric complications as risk factors for cerebral palsy and seizure disorders. *JAMA – The Journal of the American Medical Association*, 1984, 251 (14): 1843-1848.
60. Nelson K.B., J. H. Ellenberg: Prenatal and perinatal antecedents of febrile seizures. *Ann Neurol* 1990;27:127-131.
61. Nelson K.B., J. H. Ellenberg: Prognosis in children with febrile seizures. *Pediatrics* 1978; 61(5): 720-727.
62. Neonatologia. Skrypt dla studentów pod red. J. Szczapy. Wyd: Akademia Medyczna w Gdańsku 2005, str. 74-83.
63. Pal D.K.: Methodologic issues in assessing risk factors for epilepsy in an epidemiologic study in India. *Neurology* 1999; 53: 2058-2063.
64. Panayiotopoulos C.P.: *The epilepsies: seizures, syndromes and management.* Oxfordshire: Bladon Medical Publishing 2005, str. 117-124.
65. Podstawy neonatologii pod red. J. Gadzinowskiego, M. Szymankiewicz. Wydawnictwa Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu 2002: str. 72-77.
66. Raju T.N.K. Okołoporodowa encefalopatia niedotlenieniowo-niedokrwienna w: *Neonatologia* pod red. J. Gadzinowskiego, D. Vidyasager. Wyd: Ośrodek Wydawnictw Naukowych, Poznań 2000: str. 375-387.
67. Ross E.M., C.S. Peckham, P.B. West, N.R. Butler: Epilepsy in childhood: findings from the National Child Development Study. *British Medical Journal*, 1980;1:207-210.

68. Ryvlin P., A. Montavont, A. Arzimanoglou: What future for neuroimaging techniques in evaluating cognition in children, w: Cognitive dysfunction in children with temporal lobe epilepsy. Progress in epileptic disorders, volume 1. Pod red. Arzimanoglou A., A. Aldenkamp, H. Cross, M. Lassonde, S.L. Moshé, B. Schmitz. John Libbey Eurotext 2005, str. 141-152.
69. Sander J.W.: The epidemiology of epilepsy revisited. Current Opinion in Neurology 2003; 16: 165-170.
70. Serdaroğlu A., S. Özkan, K. Aydm, K. Gücüyener, S. Tezcan, S. Aycan: Prevalence of epilepsy in Turkish children between the ages of 0 and 16 years. Journal of Child Neurology 2004; 19: 271-274.
71. Shinnar S., T.A. Glauser: Febrile seizures. Journal of Child Neurology 2002; 17: S44-S52.
72. Shinnar S., J.M. Pellock: Update on the epidemiology and prognosis of pediatric epilepsy. Journal of Child Neurology 2002; 17: S4-S17.
73. Shneker B.F., N.B. Fountain: Epilepsy. Dis Mon 2003; 49: 426-478.
74. Shorvon S.D.: Epidemiology, classification, natural history, and genetics of epilepsy. The Lancet 1990; 336(8707): 93-96.
75. Sidenvall R., J. Heijbel, H.K. Blomquist, L. Nyström, L. Forsgren: An incident case-control study of first unprovoked afebrile seizures in children: a population-based study of pre- and perinatal risk factors. Epilepsia, 2001, 42(10): 1261-1265.
76. Sillanpää M., M. Jalava, S. Shinnar: Epilepsy syndromes in patients with childhood-onset seizures in Finland. Pediatric Neurology 1999; 21:533-537.
77. Stafstrom CE, Sutula TP.: Models of epilepsy in the developing and adult brain: Implications for neuroprotection. Epilepsy and Behavior 2005 Dec;7 Suppl 3:18-24. Epub 2005 Oct 19.
78. Steinborn B.: Padaczka wieku rozwojowego. Świat medycyny i farmacji 2002/2003; 12/1 (42): 1-7.
79. Sunshine P.: Hypoxic-ischemic encephalopathy: pathophysiology and implications for therapy. Przegląd Lekarski 2002; 59 (suppl. 1): 6-9.

80. Szymańska K.: Drgawki noworodkowe – patofizjologia i leczenie. Postępy w neonatologii 1999; 10: 179-183.
81. Thorngren-Jerneck K., A. Herbst: Low 5-minute Apgar score: a population – based register study of 1 million term births. Obstetrics and Gynecology 2001; 98(1): 65-70.
82. Vannuci R.C., S.J. Vannuci: Perinatal hypoxic-ischemic brain damage: evolution of an animal model. Developmental Neuroscience 2005; 27:81-86.
83. Vannucci S.J., H. Hagberg: Hypoxia – ischemia in the immature brain. The Journal of Experimental Biology 2004; 207: 3149-3154.
84. Verity C.M., N.R. Butler, J. Golding: Febrile convulsions in a national cohort followed up from birth. I- Prevalence and recurrence in the first five years of life. British Medical Journal 1985; 290: 1307-1310.
85. Verity C.M., N.R. Butler, J. Golding: Febrile convulsions in a national cohort followed up from birth. II- Medical history and intellectual ability at 5 years of age. British Medical Journal 1985; 290: 1311-1315.
86. Vestergaard M, Wisborg K, Henriksen TB, Secher NJ, Ostergaard JR, Olsen J.: Prenatal exposure to cigarettes, alcohol, and coffee and the risk for febrile seizures. Pediatrics. 2005 Nov;116(5):1089-94.
87. Vollmer B., S. Roth, K. Riley, F O'Brien, J. Baudin, M. De Haan, F. V. Khadem, B.G.R. Neville, J.S. Wyatt: Long-term neurodevelopmental outcome of preterm children with unilateral cerebral lesions diagnosed by neonatal ultrasound. Early Human Development 2006; 82: 655-661.
88. Wallace S.J.: Aetiological aspects of febrile convulsions. Archives of Disease in Childhood 1972; 47: 171-178.
89. Wasterlain C.G.: Recurrent seizures in the developing brain are harmful. Epilepsia 1997; 38(6): 728-734.
90. Wendorff J.: Drgawki gorączkowe: etiologia, diagnostyka, leczenie. Wydawnictwo Bifolium, Lublin, 2001.
91. Wendorff J.: Kompleksowa ocena rokowania u dzieci z drgawkami gorączkowymi na podstawie badań prospektywnych. Neurologia Dziecięca 1997; 6 (supl. II): 5-206.

92. Whitehead E., L. Dodds, K.S. Joseph, K.E. Gordon, E. Wood, A.C. Allen, P. Camfield, J. Dooley: Relation of pregnancy and neonatal factors to subsequent development of childhood epilepsy: a population-based cohort study. *Pediatrics*, 2006 Apr; 117 (4): 1298-1306.
93. Wróblewska K., J. Szczapa, W. Seniuk, J. Gadzinowski: Wpływ perinatalnych czynników ryzyka na wystąpienie uszkodzeń w ośrodkowym układzie nerwowym u noworodków. *Postępy w neonatologii* 1999; 10: 40-48.

- [illegible]

- Dziękujemy za wypełnienie ankiety.*