

Wolne rodniki, selen a padaczka u dzieci

Free radicals, selenium and epilepsy in children

¹ Zakład Neurologii, Rehabilitacji Neurologicznej i Kinezyterapii Uniwersytetu im. Jana Kochanowskiego w Kielcach

² Klinika Neurologii Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi

Adres do korespondencji: Dorota Sokołowska, Klinika Neurologii Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi, ul. Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź, tel./faks: 42 271 14 12; Janusz Wendorff, e-mail: janusz_wendorff@o2.pl

Praca powstała ze środków grantu Uniwersytetu im. Jana Kochanowskiego w Kielcach nr 122/S/08

Streszczenie

Autorzy przedstawiają wyniki własnych badań oraz przegląd piśmiennictwa na temat znaczenia wolnych rodników, selenu i cynku w padaczce oraz drgawkach gorączkowych u dzieci. Noworodki i niemowlęta wykazują zwiększone ryzyko objawów stresu tlenowego i są bardzo wrażliwe na zaburzenia równowagi między systemem antyoksydacyjnym a systemem generującym wolne rodniki. Podczas fazy niedokrwienia i reperfuzji w przebiegu okołoporodowego niedotlenienia dochodzi do uszkodzenia aktywności ATP-azy Na^+/K^+ w błonie komórkowej. Prowadzi to do przetrwałej depolaryzacji błony komórkowej i uwolnienia glutaminianów (głównego transmittera pobudzającego). W 25% przypadków encefalopatii niedotlenieniowo-niedokrwiennej (ENN) rozpoznaje się mózgowe porażenie dziecięce. Z kolei padaczka towarzyszy mózgowemu porażeniu dziecięcemu w 15 do 40% przypadków. Wykazaliśmy, że poziom selenu w surowicy jest obniżony u dzieci z padaczką, które otrzymywały karbamazepinę w porównaniu z grupą kontrolną leczoną kwasem walproinowym, jak również stwierdziliśmy obniżenie poziomu równowagi antyoksydacyjnej w obu grupach badanych dzieci, co jest zgodne z danymi z piśmiennictwa. W grupach dzieci z drgawkami gorączkowymi jest także obniżony poziom cynku w surowicy. Powyższe wyniki mogą sugerować, że napady drgawkowe są odpowiedzialne za obniżenie poziomu cynku i selenu, ale dokładny mechanizm wpływu selenu i cynku w patogenezie i przebiegu padaczki u dzieci nie jest w pełni poznany.

Słowa kluczowe: noworodki, dzieci, ENN, stan oksydacyjno-antyoksydacyjny, selen, cynk, padaczka

Summary

Here we present the results of our study and give the review of the literature data concerning the role of free radicals, selenium and zinc ions in children's epilepsy and febrile seizures. Newborns and infants are at the high risk of oxidative stress and are very susceptible to imbalance between antioxidants and free radical generation system. During the phase of ischaemia and reperfusion of perinatal asphyxia, the activity of membrane Na^+/K^+ -ATP-ase is impaired. This leads to persistent membrane depolarisation and glutamate (major excitotoxic agent) release. In 25% cases of hypoxic-ischaemic encephalopathy (HJE) cerebral palsy is diagnosed. In this condition the epilepsy coexists with cerebral palsy in 15% to 40% of cases. We have shown that the blood selenium concentration is decreased in the group of children with epilepsy treated with carbamazepine in comparison to the control group treated with valproate. This results in impairment of the oxidants and antioxidants balance. This results are concordant with literature data. In the groups of children with febrile seizures also zinc concentration were decreased. The above results suggest that the presence of seizures diminish zinc and selenium concentration but the exact mechanism of the influence of these microelements in pathogenesis and the course of epilepsy in children is not fully described.

Key words: newborn, children, HJE, antioxidant-oxidant status, selenium, zinc, epilepsy

WPROWADZENIE

Od ponad piętnastu lat podkreśla się udział wolnych rodników i stresu oksydacyjnego w powstawaniu uszkodzenia mózgu przyczyniającego się do tworzenia sprzyjających warunków dla procesu epileptogenezy, a także wielu schorzeń neurologicznych^(1,2). Mózg noworodka, wcześniaka i niemowlęcia jest szczególnie podatny na uszkodzenie przez wolne rodniki, ponieważ błony komórkowe neuronów są bogate w wielonienasycone kwasy tłuszczowe, a noworodek wykazuje deficyt dysmutazy nadtlenkowej i peroksydazy glutationowej⁽³⁾. Brak równowagi między naturalnymi antyoksydantami a procesami prowadzącymi do produkcji nadtlenków jest istotą tej szczególnej podatności. Mózg w okresie okołoporodowym wykazuje większe ryzyko stresu oksydacyjnego w porównaniu z wcześniejszym okresem, co tłumaczy się większą koncentracją w nim wielonienasyconych kwasów tłuszczowych i dojrzałością receptorów NMDA w okresie okołoporodowym⁽³⁾. W okresie porodu noworodki są narażone na znacznie wyższe nasycenie środowiska w tlen (PO_2 100 Torr) niż w środowisku wewnątrzmacicznym (20-25 Torr). Ten 4-5-krotny wzrost tlenu współlistnie jednoznacznie z niskim poziomem profilu antyoksydacyjnego: peroksydazy glutationowej, nadtlenkowej dysmutazy, β -karotenu, ryboflawiny, witaminy E, selenu, miedzi, cynku, ceruloplazminy i innych czynników^(4,5). Podczas fazy niedokrwiennej encefalopatii niedotlenieniowo-niedokrwiennej u noworodków gwałtownie zmniejsza się rezerwa wysokoenergetycznych fosforanów. W wysokim stężeniu gromadzą się adenozyina i hipoksantyna. W fazie reperfuzji dochodzi z kolei do konwersji tych produktów do ksantyny i kwasu moczowego i ta przemiana zachodzi w obecności tlenu i napływu nadtlenków. Oksydaza ksantynowa koncentruje się w komórkach endotelialnych mikrokrążenia, powodując „nawał” tlenowy. Neurony również generują nadtlenki w odpowiedzi na anoksję przez aktywację neutrofilów i mikrogleju⁽³⁾. Wolne rodniki uszkadzają błony komórkowe, powodując przetrwałą depolaryzację i ekscesywne uwalnianie aminokwasów glutaminowych. Również komórki ziarniste mózdzku, poddane działaniu glutaminianów pobudzających, produkują wolne rodniki. Stres oksydacyjny odgrywa ważną rolę w rozpoczęciu apoptozy. Wzajemne związki między produkcją wolnych rodników i niedotlenieniem okołoporodowym są procesem złożonym, którego poszczególne fazy dotyczą wpływu zarówno hipoksji, perfuzji i reperfuzji, aktywacji neutrofilów, mikrogleju, endotelialnej oksydazy ksantynowej, metabolizmu fosfolipidów, nadtlenu azotu, oksydacyjnego metabolizmu mitochondriów, żelaza i procesów proteolitycznych.

WOLNE RODNIKI, NIEDOTLENIE NIE OKOŁOPORODOWE, PADACZKA

Pomimo pewnych wątpliwości, czy wolne rodniki są kluczowym elementem uszkodzenia mózgu prowadzącym do wielu schorzeń OUN, czy też następstwem procesów uruchamianych przez inne czynniki patologiczne, współczesne badania

potwierdzają ich udział w złożonej patogenezie niedotlenienia okołoporodowego i encefalopatii niedotlenieniowo-niedokrwiennej oraz jej następstw pod postacią mózgowego porażenia dziecięcego, upośledzenia rozwoju psychoruchowego i padaczki^(2,6-8). Obecnie przyjmuje się, że w krajach rozwiniętych około 15% pacjentów z mózgowym porażeniem dziecięcym to następstwo okołoporodowej encefalopatii niedotlenieniowo-niedokrwiennej⁽⁸⁾, a padaczka jako objaw mózgowego porażenia dziecięcego występuje u 15-55% dzieci⁽⁶⁾. Własne badania opublikowane w 2009 roku dotyczące ryzyka wystąpienia padaczki lekoopornej w przebiegu mózgowego porażenia dziecięcego wskazują raczej na czynniki z okresu perinatalnego (a nie prenatalnego)⁽⁸⁾. Może się to wiązać ze szczególną podatnością mózgu w okresie rozwojowym na działanie stresu oksydacyjnego.

Kilka prac poświęconych znaczeniu stresu oksydacyjnego i obrony oksydacyjnej w padaczce ukazało się w końcu lat 90. XX wieku i w początkowych latach obecnego stulecia, w tym również w Polsce^(9,10). Kilkadziesiąt przeprowadzonych ostatnio i opublikowanych w 2008 i 2009 roku klinicznych i doświadczalnych badań wskazuje na znaczenie czynników stresu oksydacyjnego/obrony antyoksydacyjnej w padaczce, głównie u dzieci. W tym okresie w bazie Medline pojawiło się ponad 30 prac poświęconych temu zagadnieniu – 22 kliniczne i 12 doświadczalnych.

Nadprodukcja reaktywnych form tlenu podczas niedokrwienia i reperfuzji jest jedną z głównych przyczyn neurodegeneracji w komórkach hipokampa mogących prowadzić do epileptogenezy. Autorzy japońscy w 2009 roku udowodnili, że w doświadczalnie wywołanym niedokrwieniu i reperfuzji w hipokampie stwierdza się wzrost białek szoku cieplnego (Hsp70-1) i stresu (z rodziny Hsp70), które powodują proteolizę białek i destrukcję lizosomów⁽¹¹⁾. Proces ten prowadzi do utraty czynności neuroprotektorycznych w niedokrwionym hipokampie i śmierci komórek, zapoczątkowując proces epileptogenezy. Badania Freitas (2009 r.) potwierdziły wcześniejszą hipotezę, że wykładnik stresu oksydacyjnego w czasie napadu drgawkowego w hipokampie powoduje uszkodzenie neuronów i odgrywa istotną rolę w mechanizmie konsekwencji napadu drgawkowego. Może nim być rozwój napadów padaczkowych, zaś leczenie antyoksydacyjne istotnie redukuje poziom peroksydacji lipidów i związków nitrowych, a także dysmutazy i katalazy w hipokampie w czasie drgawek indukowanych przez pilokarpinę⁽¹²⁾. Okazuje się, iż zastosowanie antyoksydantu witaminy E ma wpływ hamujący na selektywną degradację protein cytozolu w lizosomach, która jest zwiększona w stresie oksydacyjnym w czasie stanu padaczkowego u zwierząt doświadczalnych⁽¹³⁾. W drgawkach noworodkowych po indukowanym stanie padaczkowym na modelach zwierzęcych padaczki skroniowej obserwuje się zmiany świadczące o akumulacji uszkodzenia DNA mitochondrialnego, wzroście poziomu nadtlenków mitochondrialnych i zmniejszeniu mechanizmów naprawy DNA⁽¹⁴⁾. Badania te wskazują jednoznacznie, że stres oksydacyjny obejmujący mitochondria po stanie padaczkowym może uczestniczyć w procesie epileptogenezy. Inni autorzy w 2008 roku zwrócili uwagę, że u zwierząt doświadczalnych w rozwijającym

się hipokampie po kolejnych napadach drgawkowych dochodzi do rozwoju epileptogenezy, czemu towarzyszy uszkodzenie systemów antyoksydacyjnych (GP-X)⁽¹⁵⁾.

SELEN – ZNACZENIE W PATOGENEZIE I PRZEBIEGU PADACZEK

W celu zapewnienia ochrony przeciw tlenowemu uszkodzeniu mózg uruchamia szereg mechanizmów, a przede wszystkim antyoksydanty o małej cząsteczce (witaminy E i C), enzymatyczne substancje (peroksydaza glutationowa GSH-Px), tetrameryczną cytozoolową selenoproteinę, która redukuje organiczne hydroperoksydazy, a także reduktazę tioredoksyny (wielofunkcyjną selenoproteinę, której czynność sprowadza się do redukcji białek dwusiarczanów; jest też ona wymiataczem reaktywnych form tlenu). Selen to istotny komponent peroksydazy glutaminowej GSH-Px oraz reduktazy tioredoksyny i może wykazywać potencjalne zdolności jako suplement modelujący stres oksydacyjny. Szereg badań wskazuje ponadto na rolę selenu w patogenezie padaczki. Badania Ashrafięgo i wsp. (2007 r.) nad rolą selenu i peroksydazy glutationowej w patogenezie padaczki u dzieci potwierdzają wcześniejsze przekonanie doświadczalne o znaczącej roli obu tych czynników. Opisują one badania kliniczne na znaczącej grupie chorych. Autorzy wykazali z wysoką znamiennością statystyczną ($p < 0,001$) obniżenie poziomu selenu i aktywności peroksydazy glutaminowej u dzieci z padaczką w porównaniu z grupą dzieci zdrowych, tłumacząc te wyniki istotnym udziałem stresu oksydacyjnego i selenu w patogenezie padaczki⁽¹⁶⁾. Badania te są dowodem na rolę selenu w patogenezie padaczki lekoopornej⁽¹⁷⁾. Nie znaleziono jednak korelacji między poziomem selenu i niektórymi czynnikami ryzyka padaczki lekoopornej, takimi jak wiek zachorowania, deficyt neurologiczny, a przede wszystkim etiologia padaczki. Dotychczas nie ustalono jednoznacznie, czy niski poziom selenu jest związany z czynnikami patogenetycznymi, czy też jest następstwem napadów padaczkowych i ich leczenia.

Ostatnie lata przyniosły znaczący postęp w zakresie poznania molekularnej biologii i metabolizmu selenu, chociaż nadal nieznanne są w pełni komórki specyficzne, poprzez które selen wpływa na neurony zarówno w populacjach chorych leczonych na padaczkę, jak i w badaniach doświadczalnych. Wiadomo, że selen łączy się z białkiem we wspólne molekule, które zawierają zmodyfikowany aminokwas – selenoproteinę⁽¹⁸⁾. Niektóre leki przeciwpadaczkowe (np. kwas walproinowy) obniżają poziom ogólny selenu w surowicy, a także aktywność zależnej od selenu peroksydazy glutationowej (GSH-Px). Uważa się w związku z tym, że poziom peroksydazy glutaminowej mógłby stanowić wskaźnik deficytu selenu u pacjentów z padaczką⁽¹⁸⁾. Badania przeprowadzone w 2009 roku w padaczkę przyśrodkowej płata skroniowego (MTLE) pozwoliły uzyskać ekspresję 4 selenoprotein (GPX1, TRXR1, SELP, SELW) w skrawkach hipokampa u pacjentów, którzy byli operowani z powodu padaczki lekoopornej⁽¹⁹⁾. Praca ta po raz pierwszy wskazała na bezpośredni wpływ selenoprotein na populację neuronów w hipokampie w padaczkę lekoopornej. Selenoproteiny oceniano na poziomie mitochondrialnego RNA, za pomocą hybrydyzacji

PCR *in situ*, jak również za pomocą metod immunologicznych. Znaleziono dowody na zwiększony poziom ekspresji (ponad dziesięć razy SELW i dwukrotnie GPX1), a także na zmniejszony poziom ekspresji selenoprotein TRXR1 u 20-70% pacjentów z MTLE. Znaczna indukcja SELW i GPX1 jest ściśle związana z ekspresją genu *BCL2*, wskazując na protekcyjny mechanizm tych selenoprotein mogących stanowić indyktor neuronalnych mechanizmów obronnych⁽¹⁹⁾.

W latach 2001-2003 przeprowadziliśmy w Klinice Neurologii Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki i na Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu badania, których celem było oznaczenie korelacji pomiędzy ogólnym stanem antyoksydacyjnym (TAS) a poziomem selenu, miedzi i cynku u dzieci z padaczką leczonych kwasem walproinowym lub karbamazepiną. Badania te wykonano także w grupie zdrowych dzieci, bez padaczki, w tym samym wieku⁽¹⁰⁾. U dzieci leczonych karbamazepiną stwierdzono znamienne niższy poziom selenu niż w grupie kontrolnej i grupie leczonej kwasem walproinowym. Wnioskiem tej pracy była sugestia, że można by zastosować suplementację preparatami selenu w leczeniu padaczki u dzieci leczonych karbamazepiną. Wówczas zastanawialiśmy się, czy obniżony poziom selenu przy stosowaniu karbamazepiny, a nie kwasu walproinowego jest związany z indukcyjnym działaniem karbamazepiny na izoenzymy wątrobowe. Ukazał się następnie szereg innych prac poświęconych problemowi: „selen i padaczka”. Ramaekers i wsp. opublikowali 2 przypadki lekoopornej padaczki w zespole Alpersa (postępującej degradacji neuronalnej z objawową lekooporną padaczką i objawami uszkodzenia wątroby i osteoartropatią)⁽²⁰⁾. W obu tych przypadkach stwierdzono obniżony poziom selenu i zastosowano doustną jego suplementację (3-5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ masy ciała), uzyskując redukcję liczby napadów padaczkowych i poprawę zapisu EEG już po 2 tygodniach⁽²⁰⁾. Wzrosła również aktywność obu selenozależnych enzymów peroksydazy glutationowej. Obok badań poziomu selenu i jego wpływu na przebieg padaczki oceniano równolegle szereg innych pierwiastków lub enzymów, takich jak cynk, miedź, wapń, magnez, sód, potas i ceruloplazmina⁽²¹⁾. W grupie leczonej kwasem walproinowym nie stwierdzono obniżenia poziomu selenu, magnezu i potasu w porównaniu z grupą kontrolną bez padaczki. Nie oceniano jednak wpływu innych leków przeciwpadaczkowych (a zwłaszcza nowszych) niewpływających na izoenzymy wątrobowe⁽²¹⁾. Również analizy ośrodków prowadzących badania dietetyczne (2007 r.) wskazują, że u 30% dzieci z padaczką lekooporną leczonych różnymi lekami (politerapia) występują niedobory cynku, miedzi, selenu, wapnia, fosforu, magnezu oraz witamin A, E, B, niacyny, kwasu foliowego⁽²²⁾. W 2008 i 2009 roku ukazało się w piśmiennictwie neurologicznym kilka opisów przypadków padaczek lekoopornych leczonych dietą ketogeniczną, które wykazywały bardzo znaczny deficyt selenu^(23,24). Jeden z pacjentów zmarł z powodu zatrzymania akcji serca, z dokumentowanym wydłużeniem odcinka QT, a po sekcji stwierdzono zależną od deficytu selenu kardiomiopatię. Sugerowano konieczność badań odcinka QT w EKG, poziomu selenu i czynności mięśnia sercowego, przed włączeniem diety ketogenicznej u każdego dziecka⁽²⁴⁾.

CYNK, ŻELAZO A DRGAWKI GORĄCZKOWE

Etiopatogeneza drgawek gorączkowych jest tylko częściowo poznana. U większości dzieci wieloczynnikowa, w tym istotną rolę odgrywają zaburzenia obrony antyoksydacyjnej, które wyrażają się obniżonym poziomem niektórych pierwiastków, np. cynku i żelaza, w surowicy i płynie mózgowo-rdzeniowym^(25,26). W roku 2008 opublikowano badania poświęcone temu zagadnieniu z dwóch różnych ośrodków, a obie prace obejmowały grupę około 50 prospektywnie przyjmowanych chorych i ich zdrowych rówieśników^(27,28). W pracy Mollah i wsp. badaniu poddano wszystkie dzieci przyjęte w ściśle określonym czasie z drgawkami gorączkowymi, niezależnie od ich rodzaju (złożone, proste). Statystyczne obniżenie zawartości cynku stwierdzono u nich zarówno w płynie mózgowo-rdzeniowym, jak i w surowicy⁽²⁷⁾. Istotny był fakt, że grupę kontrolną dobrano nie tylko pod względem wieku, ale także długości trwania i wysokości gorączki, eliminując wpływ samej choroby gorączkowej na obniżenie cynku. Badania Ganesha i Janakirman obejmowały tylko dzieci z drgawkami prostymi (krótkie, uogólnione, niepowtarzające się) i również wykazywały znamienne obniżenie u nich cynku w surowicy i płynie mózgowo-rdzeniowym w porównaniu z kontrolą, co mogło bardziej przemawiać za faktem związanym z etiologią drgawek gorączkowych niż ich następstwem⁽²⁸⁾. Autorzy zaproponowali suplementację cynku u dzieci z drgawkami gorączkowymi. Prace nad poziomem cynku w drgawkach gorączkowych są interesujące także ze względu na wpływ selenu w padaczce u dzieci i podobną rolę obu pierwiastków w obronie antyoksydacyjnej, a zwłaszcza możliwość oceny wpływu na patogenezę obu schorzeń.

WNIOSKI

Badania potwierdzają tezę, że leczenie przeciwpadaczkowe modyfikuje równowagę oksydacyjno-antyoksydacyjną. Udział wolnych rodników jest istotny w patogenezie padaczki w przebiegu niedotlenienia okołoporodowego, a niedobór selenu wiąże się z padaczką (zwłaszcza lekooporną) oraz z następstwami napadów padaczkowych.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Fridovick I.: Oxygen toxicity: a radical explanation. *J. Exp. Biol.* 1998; 201: 1203-1209.
2. Halliwell B.: Oxygen radicals as key mediators in neurological disease: fact or fiction? *Ann. Neurol.* 1992; 32: S10-S15.
3. Buonocore G., Perrone S., Bracci R.: Free radicals and brain damage in the newborn. *Biol. Neonate.* 2001; 79: 180-186.
4. Haga P., Hunde G.: Selenium and vitamin E in cord blood from preterm and full term infants. *Acta Paediatr. Scand.* 1978; 67: 735-739.
5. Copinathan V., Miller N.J., Milner A.D., Rice-Evans C.A.: Bilirubin and ascorbate antioxidant activity in neonatal plasma. *FEBS Lett.* 1994; 349: 197-200.

6. Marszał E.: Występowanie, diagnostyka i leczenie padaczki u dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym. *Neurol. Dziec.* 2006; 30: 65-68.
7. Kułak W., Sobaniec W., Soplów E., Sobaniec H.: Antioxidant enzymes and lipid peroxide's in children with cerebral palsy. *Life Sci.* 2005; 77: 3031-3036.
8. Połatynska K., Juchniewicz B., Wendorff J.: Remisje napadów padaczkowych w okresie od dzieciństwa do trzeciej dekady życia pacjentów z mózgowym porażeniem dziecięcym. *Epileptologia* 2009; 17: 27-36.
9. Solowiej E., Sobaniec W.: Ocena wpływu CBZ i VPA na aktywność enzymów antyoksydacyjnych oraz procesy peroksydacji lipidów w surowicy młodych pacjentów z padaczką. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2003; 37: 991-1003.
10. Zubiel M., Antonowicz J., Radowska B. i wsp.: Total antioxidant status and blond plasma levels of selenium, cooper and zinc in children treated for epilepsy. Abstracts from 24th International Epilepsy Congress. *Epilepsia* 2001; 42 (supl. 2): 144.
11. Oikawa S., Yamada T., Minohata T i wsp.: Proteomic identification of carbonylated proteins in the monkey hippocampus after ischemia reperfusion. *Free Radic. Biol. Med.* 2009; 46: 1472-1477.
12. Freitas R.M.: The evaluation of effects of lipoic acid on the lipid peroxidation, nitrite formation and antioxidant enzymes in the hippocampus of rats after pilocarpine-induced seizures. *Neurosci. Lett.* 2009; 455: 140-144.
13. Cao L., Chen R., Xu J. i wsp.: Vitamin E inhibits activated chaperone-mediated autophagy in rats with status epilepticus. *Neuroscience* 2009; 161: 73-77.
14. Jarret S.G., Liang L.P., Hellier J.L. i wsp.: Mitochondrial DNA damage and impaired base excision repair during epileptogenesis. *Neurobiol. Dis.* 2008; 30: 130-138.
15. Shin E.J., Ko K.H., Kim W.K. i wsp.: Role of glutathione peroxidase in the ontogeny hippocampal oxidative stress and kainate seizure sensitivity in genetically epilepsy-prone rats. *Neurochem. Int.* 2008; 52: 1134-1147.
16. Ashrafi M.R., Shams S., Nouri M. i wsp.: A probable causative factor for an old problem: selenium and glutathione peroxidase appear to play important roles in epilepsy pathogenesis. *Epilepsia* 2007; 48: 1750-1755.
17. Ashrafi M.R., Shabani R., Abbaskhanian A. i wsp.: Selenium and intractable epilepsy: is there any correlation? *Pediatr. Neurol.* 2007; 36: 25-29.
18. Naziroğlu M.: Role of selenium on calcium signaling and oxidative stress-induced molecular pathways in epilepsy. *Neurochem. Res.* 2009; 34: 2181-2191.
19. Yüzbaşıoğlu A., Karataş H., Gürsoy-Ozdemir Y. i wsp.: Changes in the expression of selenoproteins in mesial temporal lobe epilepsy patients. *Cell. Mol. Neurobiol.* 2009; DOI 10.1007/s10571-009-9418-y Online.
20. Ramaekers V.T., Calomme M., Vanden Berghe D., Makropoulos W.: Selenium deficiency triggering intractable seizures. *Neuropediatrics* 1994; 25: 217-223.
21. Hamed S.A., Abdallah H.M., El-Melegy N.: Blood levels of trace elements, electrolytes and oxidative stress/antioxidant systems in epileptic patients. *J. Pharmacol. Sci.* 2004; 96: 465-473.
22. Volpe S.L., Schall J.I., Gallagher P.R. i wsp.: Nutrient intake of children with intractable epilepsy compared with healthy children. *J. Am. Diet. Assoc.* 2007; 107: 1014-1018.
23. Zubiel M., Wendorff J.: Dieta ketogeniczna w leczeniu opornych padaczek wieku dziecięcego – doświadczenia Kliniki Neurologii ICZMP w Łodzi. *Neurol. Dziec.* 2005; 14: 27-30.
24. Bank I.M., Shemie S.D., Rosenblatt B. i wsp.: Sudden cardiac death in association with the ketogenic diet. *Pediatr. Neurol.* 2008; 39: 429-431.

25. Burhanoglu M., Tutuncuoglu S., Coker C. i wsp.: Hypo-incaemia in febrile convulsion. Eur. J. Pediatr. 1996; 155: 498-501.
26. Kohrinsky N.L., Yager J.Y., Oheang M.S. i wsp.: Does iron deficiency raise the seizure threshold? J. Child Neurol. 1995; 10: 105-109.
27. Mollah M.A., Rakshit S.C., Anwar K.S. i wsp.: Zinc concentration in serum and cerebrospinal fluid simultaneously decrease in children with febrile seizure: findings from a prospective study in Bangladesh. Acta Paediatr. 2008; 97: 1707-1711.
28. Ganesh R., Janakiraman L.: Serum zinc levels in children with simple febrile seizure. Clin. Pediatr. (Phila) 2008; 47: 164-166.

Informacja dla autorów!

Chcąc zapewnić naszemu czasopismu „Aktualności Neurologiczne” wyższą indeksację MNiSW i Index Copernicus, zwracamy się do Autorów o dopełnienie poniższych warunków podczas przygotowywania pracy do publikacji:

– Publikację należy opatrzyć afiliacją z podaną nazwą ośrodka i jego pełnym adresem oraz numerem telefonu.

– Praca oryginalna powinna być poprzedzona **streszczeniem** zawierającym **od 200 do 250 słów**, a poglądowa i kazuistyczna – **od 150 do 200**. Streszczeniu pracy oryginalnej należy nadać budowę strukturalną: wstęp, materiał i metoda, wyniki, wnioski.

– Liczba **słów kluczowych** nie może być mniejsza niż **5**. Słowa kluczowe nie powinny być powtórzeniem tytułu. Najlepiej stosować słowa kluczowe z katalogu MeSH.

– **Praca oryginalna** winna zawierać elementy: wstęp, materiał i metoda, wyniki, omówienie, wnioski, piśmiennictwo.

– **Piśmiennictwo** powinno być ułożone w **kolejności cytowania**.

Pełny Regulamin ogłaszania prac znajduje się na stronie 6.