

Ewa Emich-Widera

Streszczenie pracy habilitacyjnej

W dniu 13.09.2012 r. odbyło się kolokwium habilitacyjne dr Ewy Emich-Widery p.o. kierownika Kliniki Pediatrii i Neurologii Wieku Rozwojowego Katedry Pediatrii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach. Na podstawie oceny dorobku naukowego i przedstawionej rozprawy habilitacyjnej pt. **Ocena możliwości prognozowania lekooporności padaczki częściowej u dzieci i młodzieży z wykorzystaniem wybranych parametrów klinicznych i badań dodatkowych**; Rada Wydziału Lekarskiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach nadała dr Ewie Emich-Widera stopień naukowy doktora habilitowanego medycyny w zakresie neurologii dziecięcej. Recenzentami w przewodzie habilitacyjnym byli: prof. dr hab. Sergiusz Józwiak, prof. dr hab. Grzegorz Opala, prof. dr hab. Wojciech Służewski, dr hab. n. med. Elżbieta Szczepanik, prof. zw. Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie.

STRESZCZENIE

Padaczka jest jednym ze schorzeń neurologicznych o największym rozpowszechnieniu. Pomimo wprowadzenia wielu nowych LPP u 20–30% pacjentów nie udaje się uzyskać kontroli napadów. Wyróżniono kliniczne, morfologiczne oraz genetyczne predyktory lekooporności. Wśród najczęściej opisywanych czynników klinicznych wymienia się występowanie stanu padaczkowego, wiek w chwili ujawnienia się pierwszych napadów, objawową etiologię napadów padaczkowych oraz typ napadów i/lub padaczki i/lub zespołu padaczkowego u pacjenta. Predyktorem morfologicznym jest nieprawidłowa struktura OUN, a wśród czynników genetycznych wyróżnia się nieprawidłowe kodowanie białek działających na różnych poziomach jako: receptor, neuroprzebiegacz, transporter oraz biorących udział w metabolizmie LPP. Oprócz tego warto wziąć pod uwagę aspekty immunologiczne i wykorzystanie widm MRS oraz uwzględnić lekooporność rzekomą. Wczesne określenie lekooporności może pomóc w podjęciu wcześniejszej decyzji co do wdrożenia terapii nefarmakologicznej (w tym leczenia operacyjnego), a tym samym zapobiec utrwalaniu się lekooporności (powstawaniu wtórnych ognisk epileptogenezy, modyfikacji na poziomie ekspresji transporterów, receptorów, enzymów metabolizujących leki). **Celem** pracy było ustalenie czy istnieje związek pomiędzy odpowiedzią na farmakoterapię a danymi klinicznymi, polimorfizmem genu MDR1 i/lub polimorfizmem alleli genu CYP 3A5, stężeniem GAD-A w krwi widmem spektroskopii MR mózgu, oraz ustalenie, jakie parametry mają największą wartość w prognozowaniu lekooporności.

Pacjenci i metoda. Do badań włączono chorych z padaczką ogniskową w wieku od 33 miesięcy do 20 lat, obu płci, dobrze i źle poddających się leczeniu farmakologicznemu. Informacje kliniczne zebrano na podstawie dokumentacji medycznej oraz indywidualnych wywiadów od pacjentów i ich opiekunów. Uwzględniono następujące dane: wywiad ciąży i porodowy, wywiad rodzinny,

rozwoju dziecka (IR/II), badanie fizykalne i neurologiczne, występowanie drgawek gorączkowych i/lub stanów padaczkowych, wiek początku napadów, typ napadów, liczbę typów napadów, etiologię, odpowiedź na LPP.

Polimorfizm MDR1 C3435T i CYP 3A5*3 były wykrywane w izolowanym genomowym DNA z krwi metodą PCR-RFLP. Analizowano genotypy CC, CT, TT. Stężenia przeciwciał przeciw dekarboksylazie kwasu glutaminowego mierzono metodą immunoradiometryczną. Badania MRS przeprowadzono aparatem MR o natężeniu pola magnetycznego 1,5 T z zastosowaniem pojedynczego woksela w płatach czołowych (2x2x2 cm) oraz skroniowych (2x3x2 cm). Analizę porównawczą prowadzono przy użyciu programu LCModel a w analizie statystycznej dodatkowo użyto metody PCA PLS-DA.

Wyniki. W analizowanym materiale stwierdzono, iż za czynniki ryzyka można uznać większość poddanych rozważaniom danych klinicznych: wiek ujawnienia się napadów, występowanie padaczki w rodzinie, nieprawidłowości w badaniu fizykalnym i neurologicznym, zaburzony rozwój intelektualny, typ napadów i ich polimorfizm, występowanie stanu padaczkowego. Obecność pojedynczych klinicznych czynników ryzyka nie stanowi przy tym o istotnym prawdopodobieństwie złej odpowiedzi na właściwie stosowaną farmakoterapię. Do jego przewidywania wymagane jest jednoczesne występowanie co najmniej trzech z nich.

Nie stwierdzono związku z badanymi polimorfizmami MDR1 C3435T i 1,3 oraz 3.3 CYP3A5* i lekoopornością. Podobnie stężenie GAD-A nie korespondowało z odpowiedzią na LPP. Obiecujące były natomiast wyniki badania MRS mózgu. Stwierdzono różnice stężeń i stosunku stężeń badanych metabolitów pomiędzy pacjentami dobrze i źle odpowiadającymi na farmakoterapię. Zastosowanie krzywych ROC pozwoliło wyodrębnić u pacjentów z padaczką o nieustalonej etiologii wartości krytyczne dla stosunków ASP + GABA do Gln i Glu oraz dla stosunku NAA do Cr. Niższe od krytycznych wartości przemawiają za lekoopornością. Wśród pacjentów z padaczką objawową stwierdzono istotnie większe wartości mediany stężenia Gln i stosunku stężenia Glu/Cr. Analiza metabolitów metodą PLS/DA w obrębie płatów czołowych wykazała wyższe wartości Glu + Gln/Cr i niższe NAA/Cr w grupie lekoopornych.

Wnioski.

1. Istotne znaczenie w prognozowaniu padaczki częściowej u dzieci i młodzieży należy przypisać jednoczesnemu występowaniu co najmniej trzech badanych klinicznych czynników ryzyka.
2. Przeprowadzone badania nie przemawiają za istotną wartością rokowniczą badanych polimorfizmów genów, kodując MDR1 i CYP 3A5*3 w prognozowaniu lekooporności tej padaczki. Podobnie porównanie stężeń GAD-A w grupach o dobrej i złej nie daje podstaw do wprowadzenia tych oznaczeń do standardów postępowania diagnostycznego. A zatem stosunkowo proste, mało obciążające dla pacjenta i dobrze wystandaryzowane badania polimorfizmów najczęściej

stwierdzanych w obrębie badanego transportera i enzymu katalizującego i stężenia przeciwciał przeciw dekarboksylazie kwasu glutaminowego nie mogą być biomarkerami odpowiedzi na LPP dla dzieci rasy kaukaskiej. Obszar ten wymaga nowych hipotez i podjęcia nowych badań.

3. Wyniki analizy widma MRS mózgu przemawiają za użytecznością 1H-MRS jako narzędzia oceny i monitorowania zmian metabolicznych w padaczce i predyktora skuteczności farmakoterapii.
4. Zachęcające wyniki MRS mózgu przemawiają za rozważeniem wprowadzenia nowej grupy czynników ryzyka: predyktorów funkcjonalnych. Mogłyby tu się znaleźć MRS i PET.

Maria Mazurkiewicz-Beldzińska

Streszczenie pracy habilitacyjnej

W dniu 08.11.2012 roku na Wydziale Lekarskim Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego odbyło się kolokwium habilitacyjne dr n. med. Marii Mazurkiewicz-Beldzińskiej. Autorka przedstawiła pracę nt. **Skuteczność, objawy niepożądane i wpływ na jakość życia nowych leków przeciwpadaczkowych w terapii padaczki u dzieci i młodzieży.**

Kolokwium zakończyło się wykładem habilitantki pt. „Napad padaczkowy – twórcze iskrzenie geniuszu”. Po przeprowadzonym głosowaniu Rada Wydziału Lekarskiego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego podjęła uchwałę o przyznaniu dr n. med. Marii Mazurkiewicz-Beldzińskiej tytułu doktora habilitowanego nauk medycznych.

Recenzentami w przewodzie habilitacyjnym byli: prof. dr hab. Danuta Ryglewicz, prof. dr hab. Janusz Wendorf, prof. dr hab. Sergiusz Józwiak, prof. dr hab. Jarosław Sławek.

STRESZCZENIE

Padaczka jest jedną z częstszych przewlekłych chorób układu nerwowego charakteryzujących się skłonnością do występowania napadów padaczkowych. Wystąpienie jednego w życiu napadu padaczkowego dotyczy około 10% populacji, natomiast u około 1% populacji występuje padaczka. Przed podjęciem decyzji dotyczącej zastosowania określonego leku w terapii padaczki należy brać pod uwagę szereg różnych czynników. Są to między innymi: typ napadów, rodzaj zespołu padaczkowego, wiek pacjenta, jego płeć, choroby towarzyszące i wiele innych. U 60–70% pacjentów napady padaczkowe są dobrze kontrolowane jednym lekiem. U pozostałych ok. 40% występuje padaczka przewlekła, wymagająca zwykle zastosowania więcej niż jednego leku. U większości z tych pacjentów nie udaje się osiągnąć trwałego uwolnienia od napadów – mamy wtedy do czynienia z padaczką lekooporną. Ostatnia dekada XX wieku wyróżniła się wdrożeniem do leczenia wielu nowych

LPP, które – cechując się porównywalną lub większą skutecznością kliniczną oraz korzystniejszym profilem działań niepożądanych w porównaniu z lekami konwencjonalnymi – miały za zadanie zapewnić lepszy poziom leczenia przeciwpadaczkowego. Do tej pory nie przeprowadzono otwartych, długoterminowych badań w populacjach dziecięcych, w których porównano by i oceniono skuteczność leczenia nowymi LPP oraz udzielono odpowiedzi na pytanie, czy leki te rzeczywiście spełniły pokładane w nich oczekiwania i znamienne zwiększyły odsetek chorych uwolnionych od napadów lub u których uzyskano zadowalający efekt leczenia.

Leczenie padaczki jest dużym wyzwaniem terapeutycznym, do osiągnięcia sukcesu potrzebne są zarówno prawidłowo postawiona diagnoza, jak i skuteczne leki przeciwpadaczkowe. W przedstawionej pracy podjęto próbę udzielenia odpowiedzi na pytanie, czy wprowadzone w ostatnich latach nowe leki przeciwpadaczkowe, które uzyskały rejestrację do stosowania w padaczce dziecięcej, w sposób istotny poprawiły opiekę nad chorym dzieckiem z padaczką. Ocenę tę przeprowadzono zarówno dla zbadania samej skuteczności leczenia i występowania objawów niepożądanych, jak i z myślą o szeroko pojętej jakości życia pacjentów. Badaniu poddano pięć nowych leków przeciwpadaczkowych: lamotryginę, topiramát, okskarbazepinę, wigabatrynę i lewetyracetam, zastosowanych jako dodane do początkowo nieskutecznej terapii jednym z dwóch leków konwencjonalnych (karbamazepiną lub kwasem walproinowym). Podjęto próbę ustalenia czynników warunkujących skuteczność leczenia przeciwpadaczkowego poprzez ustalenie korelacji między czasem leczenia a: wiekiem pacjentów, rodzajem napadów, czasem trwania padaczki, obecnością deficytu neurologicznego oraz zmian w badaniach neuroobrazowych i elektroencefalograficznych. Ocenie poddano również potencjał nowych leków przeciwpadaczkowych do wywoływania objawów niepożądanych oraz czynników warunkujących ich występowanie. Warte podkreślenia jest fakt włączenia do badania relatywnie jednorodnej pod względem terapeutycznym grupy pacjentów; nowe leki przeciwpadaczkowe oceniano jako jedyne leki dodane, czyli stosowane w drugiej kolejności w przypadku niewystarczającej skuteczności leków konwencjonalnych, które podawano jako leki pierwszego rzutu. Oczywiście ograniczyło to liczbę włączonych do badania pacjentów, ale pozwoliło na rzeczywistą ocenę wpływu dodania nowego LPP na skuteczność terapii. Taki dobór badanej grupy umożliwił też porównanie skuteczności leczenia pomiędzy nowymi lekami z pominięciem zbyt dużej liczby zmiennych mogących wpływać na rzetelność uzyskanych wyników. Dzięki takiemu doborowi badanej grupy również ocena występowania działań niepożądanych była bardziej wiarygodna.

Dodatkowo stworzono i poddano analizie kwestionariusz jakości życia dla rodziców dzieci z padaczką, oceniono jego rzetelność i poddano analizie czynnikowej, a następnie zastosowano u opiekunów dzieci z padaczką, którzy wypełniali ten kwestionariusz na początku oraz po 6 i 24 miesiącach leczenia.

Na podstawie przeprowadzonych badań możliwe jest postawienie następujących wniosków:

- Spośród nowych leków przeciwpadaczkowych w ich długoterminowej ocenie najdłuższym czasem leczenia cechował się topiramata, a najkrótszym wiganbatryna.
- Czynniki warunkujące skuteczność leczenia był rodzaj napadów, a nie leżące u podłoża etiologia, rodzaj leku, do którego dodano nowy lek przeciwpadaczkowy, bez większego wpływu pozostawał czas trwania padaczki i wiek pacjentów.
- Największą skuteczność w leczeniu napadów częściowych odnotowano w przypadku okskarbazepiny, a lekami wykazującymi najszersze spektrum działania były lewetyracetam i topiramata.
- Najmniej korzystny profil działań niepożądanych wykazywał topiramata, najbezpieczniejsze okazały się lewetyracetam i okskarbazepina, a czynnikami warunkującymi występowanie objawów niepożądanych w największym stopniu były współistnienie deficytu neurologicznego i upośledzenia umysłowego oraz wiek chorych.
- Stworzony kwestionariusz do badania jakości życia charakteryzuje się akceptowalną rzetelnością i trafnością. Czynniki najsilniej wpływającymi na jakość życia dzieci z padaczką były: występowanie napadów, współistnienie deficytów neurologicznych oraz czas trwania padaczki. W badaniach wpływu nowych leków przeciwpadaczkowych jednoznacznie wykazano, że czynnikiem najbardziej warunkującym poprawę jakości życia jest uwolnienie od napadów niezależnie od stosowanego leczenia.

Konwencjonalne „stare” leki przeciwpadaczkowe nadal odgrywają dominującą rolę w terapii padaczki i nadal pozostają lekami pierwszego rzutu. Nowe leki przeciwpadaczkowe niewątpliwie przyczyniły się do zwiększenia odsetka pacjentów wolnych od napadów oraz tych ze znaczną poprawą, jednak w ocenie długoterminowej nie do końca spełniły pokładane w nich nadzieje. Jest to jeden z niewielu przykładów w medycynie, gdzie „stare” leki mimo wielu wad nie zostały wyparte z leczenia na korzyść leków nowych. Oczywiście poszukiwania nowych cząsteczek będą kontynuowane, bo nadal puste jest miejsce idealnego leku przeciwpadaczkowego. Stworzony i zastosowany kwestionariusz może służyć jako przydatne narzędzie do oceny nie tylko skuteczności, ale i jakości prowadzonej terapii.

Anna Winczewska-Wiktor Streszczenie pracy doktorskiej

Dnia 14.05.2012 r. podczas posiedzenia Rady Wydziału Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu zatwierdzono nadanie tytułu doktora nauk medycznych lek. med. Annie Winczewskiej-Wiktor. Publiczna obrona odbyła się 8 maja 2012 r. Tytuł

pracy: Wpływ terapii lekami przeciwpadaczkowymi na stężenie homocysteiny w populacji dzieci i młodzieży leczonych z powodu padaczki

Promotor: dr hab. n. med. Barbara Steinborn prof. UM (Katedra i Klinika Neurologii Wieku Rozwojowego, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, Wydział Nauk o Zdrowiu).

Recenzenci: prof. dr hab. Wojciech Kułak (Uniwersytet Medyczny w Białymstoku), dr hab. n. biol. Jolanta Dorzewska (Uniwersytet Medyczny w Poznaniu)

STRESZCZENIE

Wstęp. Hcy jest aminokwasem siarkowym powstającym w wyniku przemian metioniny, której źródłem jest białko zwierzęce. Metionina na drodze demetylacji przekształcona zostaje do Hcy, która następnie przekształcana jest w procesie remetylacji i transsulfuracji do metioniny. Kofaktorami procesów przemian Hcy są witaminy B₆ i B₁₂ oraz kwas foliowy. Hiperhomocysteinemia powoduje uszkodzenie komórek nerwowych jak i komórek endotelium. Uważana jest za czynnik ryzyka udaru mózgu, a zwiększone stężenia obserwowano u pacjentów z miażdżycą, przewlekłą niewydolnością serca, otępieniem (naczyniopochodnym i alzheimerowskim), zaburzeniami psychiatrycznymi, tj. depresją, schizofrenią, całościowymi zaburzeniami rozwoju. Zwiększać ryzyko wystąpienia hHcy mogą czynniki genetyczne (polimorfizmy MTHFR, mutacje CBS, trisomia 21, homocystynuria), fizjologiczne (wiek, płeć, ciąża, wzrost masy mięśniowej), związane ze stylem życia (dieta, używki, aktywność fizyczna), a także niektóre choroby (cukrzyca, choroby rozrostowe, niewydolność nerek) oraz leki. Trwają spory co do wpływu leków przeciwpadaczkowych na występowanie hHcy. **Cel.** Celem pracy była ocena występowania związku pomiędzy stosowaniem leków przeciwpadaczkowych a stwierdzanym we krwi obwodowej średnim stężeniem Hcy i odsetkiem pacjentów z hHcy. Oceniano częstość występowania hHcy w populacji dzieci z rejonu Wielkopolski. Badano wpływ poszczególnych leków przeciwpadaczkowych na stężenia Hcy i występowanie hHcy. Celem końcowym była ocena zasadności stosowania suplementacji kwasem foliowym oraz witaminami B₆ i B₁₂ w momencie rozpoczęcia terapii lekami przeciwpadaczkowymi. **Materiał i metoda.** Grupę badaną stanowiło 249 dzieci w wieku od 1 do 18 roku życia. 150 poddanych było terapii lekami przeciwpadaczkowymi. 140 chorowało na padaczkę, z czego 122 przyjmowało leki przeciwpadaczkowe. U 109 osób nie potwierdzono rozpoznania padaczki lub wykluczono wcześniejsze rozpoznanie. W grupie chorych bez padaczki 28 było leczonych lekami przeciwpadaczkowymi. Pacjenci zakwalifikowani do badania mieli wykonany panel badań: badanie neurologiczne, badania laboratoryjne z oceną stężenia Hcy na czczo po 12-godzinnym okresie głodzenia, badanie EEG, badanie neuroobrazowe (MR głowy), badanie psychologiczne. Wyniki poddano analizie statystycznej (test CHI²-test Manna-Whitneya, test dokładny Fishera dwustronny, korelacje rang Spearmana). **Wyniki.** Średnie stężenie Hcy w całej grupie wynosiło 11,00 ± 5,9 μmol/l. Odsetek pacjentów z hHcy wyniósł 33% w całej grupie. Nie obserwowano statystycznie istotnej różnicy w średnim stężeniu

Hcy i odsetku pacjentów z hHcy zarówno w grupie leczonych i nieleczonych LPP, jak i w grupie pacjentów z i bez padaczki. Nie obserwowano istotnego klinicznie związku pomiędzy żadnym lekiem a występowaniem hHcy. Nieprawidłowości obserwowane w badaniach neuroobrazowych zmiennie częściej obserwowano w grupie dzieci stosujących leczenie LPP, ale nie obserwowano takiego związku z występowaniem hHcy. Podobnie występowanie opóźnienia rozwoju psychoruchowego częściej, choć statystycznie niezmiennie, obserwowano w grupie dzieci stosujących LPP. Nie obserwowano podobnych zależności w przypadku występowania hHcy. **Wnioski.** hHcy jest często obserwowana w populacji dzieci z padaczką i bez padaczki z rejonu Wielkopolski. Nie obserwowano statystycznie istotnego związku pomiędzy średnim stężeniem Hcy i odsetkiem pacjentów z hHcy a stosowaniem LPP. Żaden z analizowanych leków przeciwpadaczkowych nie wpływał istotnie statystycznie na stężenie Hcy zarówno w grupie dzieci z, jak i bez padaczki. Padaczka sama w sobie nie wpływała na stężenia Hcy. Nie obserwowano objawów uszkodzenia struktury, jak i zaburzeń funkcji u dzieci z hHcy w porównaniu do grupy z prawidłowym stężeniem Hcy. Uzyskane wyniki badań nie pozwalają na zalecenie rutynowej suplementacji kwasem foliowym oraz witaminami B₆ i B₁₂ w momencie rozpoczęcia terapii lekami przeciwpadaczkowymi. Analiza przyczyn wysokiego średniego stężenia Hcy w badanej populacji i znacznego odsetka pacjentów z hHcy w grupie badanej wymaga dalszych badań.