

W dniu 19 marca 2015 roku Rada Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie podjęła uchwałę w sprawie nadania stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych dr n. med. Sławomirowi Krocze. Osiągnięciem naukowym stanowiącym podstawę przyznania stopnia doktora habilitowanego była monografia „Ocena klinicznych i neurofizjologicznych następstw zakończonego leczenia dziecięcej ostrej białaczki limfoblastycznej” Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków 2013, ISDN 978-83-233-3646-4.

Streszczenie monografii

Wprowadzenie: Nowoczesne programy leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) umożliwiły wyleczenie wysokiego odsetka dzieci. Długoletnie przeżycia pacjentów chorujących w wieku dziecięcym na ALL zachęcają do poznania jakości ich życia, w tym również łagodnych często ukrytych ograniczeń ich aktywności psychofizycznej. Polineuropatia obwodowa jest jednym z częściej spotykanych objawów niepożądanych związanych ze stosowaniem wielu chemioterapeutyków. Wśród objawów ośrodkowych największy niepokój wzbudzają objawy udaropodobne, encefalopatia oraz uszkodzenie nerwów czaszkowych. Badania neurofizjologiczne cechują się dużą przydatnością w diagnostyce tych następstw.

Celem tej pracy była ocena kliniczna objawów zajęcia obwodowego układu nerwowego i mięśni u pacjentów po zakończonym leczeniu ALL, a także analiza elektro-neurograficzna (ENG), oraz elektromiograficzna (EMG) u pacjentów po zakończonym leczeniu ALL. Dla określenia neurofizjologicznych następstw przebytej ALL i jej leczenia w OUN przeprowadzono badanie egzo (wzrokowych-WPW, słuchowych-SSPWPM, somatosensorycznych-SSPW) i endogennych potencjałów wywołanych (P300). Analiza kliniczna i elektrofizjologiczna miała na celu: *określenie częstości występowania klinicznych objawów polineuropatii u pacjentów poddanych badaniu kontrolnemu po zakończeniu leczenia, *ocenę elektro-neurograficzną włókien ruchowych i czuciowych wybranych nerwów obwodowych, *wykazanie zmian w badaniu elektromiograficznym z uwzględnieniem ich rozległości i ocenę procesów odnerwienia i reinerwacji w mięśniach oraz *potwierdzenie obecności i zakresu zmian parametrów załamek potencjałów egzogennych, a także *ocenę funkcji poznawczych i możliwości przetwarzania informacji w badaniach potencjałów endogennych.

Materiał i metody: Badaniem objęto pacjentów, u których zakończono leczenie ALL. Badana grupa składała się z 215 osób w wieku 4,1-28,4 lat. Wiek dzieci w czasie rozpoczęcia chemioterapii wynosił od 1 do 18 lat, natomiast wiek kontroli 14,15,3 lat, a czas jaki upłynął od zakończenia leczenia do podjęcia badań wynosił od 0,3 do 20,9 lat. Pacjentów podzielono na 3 grupy w zależności od stosowanych protokołów leczniczych. U 45 chorych były to zmodyfikowane programy New York (NY). Kolejnych 64 dzieci było leczonych starszymi zmodyfikowanymi programami BFM (sBFM) to jest BFM 81, 83, 86 i 87, u których podobnie jak w programie NY oprócz chemioterapii stosowano profilaktyczną i/lub leczniczą radioterapię

OUN. U 106 dzieci w leczeniu ALL zastosowano program BFM 95, bez radioterapii. W czasie badań kontrolnych u pacjentów przeprowadzono szczegółowe badanie neurologiczne. Zgodnie z obowiązującymi standardami wykonano również badania neurofizjologiczne: ENG, EMG, SPWPM, WPW i SSPW a także P300. Uzyskane parametry badań neurofizjologicznych porównano przy użyciu analizy statystycznej w grupach: ALL (NY+sBFM+BFM95), NY, sBFM, BFM95 a także w grupie z radioterapią (NY+sBFM) z normami własnymi.

Wyniki: W grupie pacjentów leczonych programami NY w przebiegu terapii ALL objawy kliniczne polineuropatii obserwowano u 57,77% dzieci, natomiast w czasie badania kontrolnego u 68,9% pacjentów i występowały u nich najczęściej. Z kolei w grupie pacjentów leczonych sBFM w przebiegu leczenia polineuropatię stwierdzono u 35,94% dzieci a w badaniu kontrolnym u 32,2% pacjentów. W grupie pacjentów leczonych programem BFM95 w przebiegu leczenia objawy polineuropatii obserwowano u 50% dzieci, natomiast w czasie badania kontrolnego u 58,0% pacjentów. Nie stwierdzono częstszego występowania polineuropatii u leczonych radioterapią w czasie leczenia ALL ani w czasie badania kontrolnego.

W grupie pacjentów leczonych programami NY w czasie badania kontrolnego u 97,78% badanych zarejestrowano zmiany w badaniach ENG i EMG, w grupie sBFM u 90,63% a w grupie BFM95 u 89,63% leczonych. We wszystkich grupach dominowała neuropatia czuciowo-ruchowa o charakterze demielinizacyjnym i demielinizacyjno-aksonalnym. Tak więc typ zastosowanego leczenia nie wpłynął istotnie na rodzaj uszkodzenia nerwów obwodowych. We wszystkich grupach w badaniu EMG stwierdzono cechy neuropatycznego uszkodzenia mięśni w stadium reinerwacji. Najczęściej i najsilniej wyrażone były w grupie leczonych programem NY.

Uśrednione latencje załamek SPWPM w grupie białaczkowej nie różniły się istotnie od grupy kontrolnej. Nie obserwowano niekorzystnego wpływu radioterapii na częstość i nasilenie zmian poszczególnych załamek SPWPM. W grupie NY u 68,57% zarejestrowano zmiany w zakresie latencji i interlatencji załamek. W grupie pacjentów leczonych programami sBFM nieprawidłowe wartości latencji i interlatencji uzyskano u 61,7% pacjentów. W grupie pacjentów leczonych programami BFM95 nieprawidłowe wartości latencji i interlatencji uzyskano u 69,41% pacjentów. We wszystkich grupach leczonych uśrednione latencje załamek były prawidłowe a interlatencje wydłużone.

W badaniu WPW pacjenci po zakończonym leczeniu ALL mieli istotnie wydłużone w stosunku do grupy kontrolnej średnie latencje P100 i N135. Zmiany parametrów WPW były najczęściej stwierdzane w grupie NY, natomiast najrzadziej w grupie sBFM. Analiza statystyczna nie wykazała tutaj różnicy częstości występowania zmian parametrów załamek WPW. U leczonych NY najczęściej stwierdzano wydłużenie latencji N135 oraz P100. Wykazano istotne w stosunku do grupy kontrolnej wydłużenie uśrednionych latencji tych załamek. W grupie pacjentów leczonych programami sBFM prawidłowe wartości laten-

cji WPW uzyskano u 57,47%. Podobnie jak w grupie NY najczęściej stwierdzano wydłużenie latencji N135 i P100. Uśredniona latencja N135 była u leczonych sBFM istotnie wydłużona w stosunku do grupy kontrolnej. U 41,67% osób leczonych programem BFM95 uzyskano prawidłowe parametry WPW. Również w tej grupie badanych najczęściej stwierdzano wydłużenie latencji N135 i P100. Uśrednione latencje P100 i N135 były u tych pacjentów istotnie dłuższe niż w grupie kontrolnej, natomiast uśredniona amplituda P100 była porównywalna z grupą kontrolną. Z kolei u leczonych radioterapią wykazano istotnie większą częstość występowania obniżonej amplitudy załamka P100. Natomiast częstość zmian pozostałych parametrów WPW u leczonych radioterapią była nieistotnie mniejsza niż u pacjentów bez radioterapii w programie leczniczym. W teście porównania parami wykazano iż latencje załamka P100 były we wszystkich grupach leczonych dłuższe niż w grupie kontrolnej.

Leczenie ALL nie wpłynęło znacząco na parametry SSPW. Zanotowano jedynie nieco dłuższą latencję P14 i N20 oraz mniejszą ich amplitudę, ponadto stwierdzono istotnie mniejszą amplitudę N18 i P25 w grupie leczonych w porównaniu do grupy kontrolnej. W grupie NY zmiany SSPW występowały najczęściej. Istotne różnice międzygrupowe częstości występowania poszczególnych zmian stwierdzono w zakresie latencji N9, N13 i N18. Analiza statystyczna częstości zmian parametrów SSPW u pacjentów w z/bez radioterapii w schemacie leczniczym wykazała jej niekorzystny wpływ na większą częstość wydłużenia latencji załamków N13, P14, N18 (istotnie) i N20 oraz większej częstości występowania niższych amplitud N13, N18, N20 i P25. Wykazano tutaj również niekorzystny wpływ intensywniejszej chemio i radioterapii (NY i sBFM) na uśrednione parametry zarejestrowanych załamków. Istotne różnice zanotowano w zakresie latencji i amplitudy N9, N13 i N18, oraz latencji P14 i N20. Analiza międzygrupowa wykazała istotne różnice uśrednionych parametrów SSPW w zakresie latencji i amplitudy N9, latencji N20 i P25 oraz amplitudy załamków N13 i N18. W teście porównania parami nie wykazano istotnych różnic pomiędzy uśrednionymi wartościami latencji i amplitudy załamka N9, N13, P14 i N20 oraz latencji N18 i amplitudy P25. Amplituda załamków N18 w programach NY i sBFM była istotnie niższa niż w grupie kontrolnej. W żadnej grupie leczonych nie obserwowano wydłużenia latencji P25, natomiast amplitudy tego załamka były nieistotnie niższe u leczonych niż w grupie kontrolnej. Latencje PCT i CCT we wszystkich grupach leczonych były nieistotnie wydłużone w stosunku do grupy kontrolnej.

Pacjenci z ALL mieli istotnie wydłużoną średnią latencję P300 i czas reakcji w stosunku do grupy kontrolnej. U 66,67% pacjentów leczonych programem NY nie stwierdzono zmian w badaniu endogennych PW. U 84,38% leczonych sBFM i u 71,62% leczonych programem BFM95 badanie to było również prawidłowe. Chociaż częstość zmian P300 była największa w grupie NY, to analiza statystyczna nie wykazała istotnych różnic w częstości ich występowania w poszczególnych grupach leczonych. W teście porównania parami w poszczególnych grupach

leczonych stwierdzono istotne w stosunku do grupy kontrolnej wydłużenie uśrednionej latencji załamka P300, przy czym największe było w grupie leczonych sBFM. Chociaż w grupie lezonej protokołami z radioterapią zmiany parametrów P300 występowały rzadziej niż u leczonych bez radioterapii, to analiza statystyczna wykazała istotnie niekorzystny wpływ radioterapii na wartość średniej amplitudy załamka P300.

Wnioski: 1. Stwierdzono wprost proporcjonalną zależność między agresywnością chemioterapii ALL a częstością występowania polineuropatii, natomiast zastosowanie radioterapii nie ma wpływu na częstość jej występowania. 2. We wszystkich zastosowanych programach terapeutycznych dominowała polineuropatia czuciowo-ruchowa o charakterze demielinizacyjnym. 3. Neurofizjologiczne następstwa przebytej neuropatii były silniej wyrażone w badaniu EMG niż ENG. 4. Zmiany parametrów przewodnictwa we włóknach ruchowych badanych nerwów oraz ocenianych parametrów jednostki ruchowej były najbardziej nasilone w grupie lezonej programem NY. 5. Zmiany w badaniu EMG wskazują na obecność silnie wyrażonych procesów naprawczych w mięśniach. 6. Pomimo znacznego stopnia odporności SPWPM na agresywną chemio i radioterapię, u ponad 2/3 pacjentów leczonych z powodu ALL stwierdzono niewielkiego stopnia zaburzenia parametrów SPWPM. 7. Ocena latencji załamka P100 i N135 są dobrymi, ale mało swoistymi wskaźnikami uszkodzenia drogi wzrokowej w przebiegu białaczki i jej leczenia u dzieci. 8. Badanie somatosensorycznych potencjałów wywołanych umożliwia jednoczesną ocenę rozległości następstw niepożądanych radioterapii ALL w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym. 9. Endogenne potencjały wywołane są przydatne w ocenie zaburzeń poznawczych u pacjentów po zakończonym leczeniu ALL.

INFORMACJA KOMITETU REDAKCYJNEGO Z ROKU 2015 W SPRAWIE PRZESTRZEGANIA ZASAD ETYCZNYCH

W roku 2015 (nr 48 i 49) Redakcja pięciokrotnie zwracała się do pierwszych autorów prac zgłaszanych do publikacji w Neurologii Dziecięcej w kwestii sprecyzowania wkładu współautorów. W trzech przypadkach odpowiedź była w pełni satysfakcjonująca, natomiast w jednym dwoje współautorów z uwagi na znikomy wkład w powstanie pracy zostało wycofanych.

Wątpliwości wzbudziła ponadto, z uwagi na dużą ilość współautorów (10 osób) jedna z prac kazuistycznych. Po wyjaśnieniach oraz analizie Redakcji uznano jednak ten fakt za uzasadniony z powodu skomplikowanego charakteru omawianych przypadków. W diagnostyce i leczeniu brały bowiem udział 3 zespoły specjalistów: pediatrizy, specjaliści od chorób metabolicznych oraz neurologzy dziecięcy.

EDITORIAL COMMITTEE INFORMATION ON COMPLIANCE WITH ETHICAL PRINCIPLES IN 2015

In 2015 (No 48 and 49) the Editorial Board turned five times to the first authors of works submitted for publication in "Child Neurology" to clarify the contribution of the co-authors. In three cases the answer was fully satisfactory, but in one case two co-authors were withdrawn due to the negligible contribution to the work. Moreover, doubts were raised due to the large number of contributors (10 people) in one of the case study. However, after explanations and analysis done by the Editorial Board this fact was justified because of the complicated nature of these cases. The diagnosis and treatment involved 3 teams of specialists: paediatricians, specialists in metabolic diseases and child neurologists.

Reviewers 2015

Prof. Leszek Boćkowski MD PhD
Department of Pediatric Neurology and Rehabilitation,
Medical University of Białystok,
17 Waszyngtona Str.
15-274 Białystok

Katarzyna Cioczek-Ryba MSc
Heliodor Swiecicki Clinical Hospital at the Karol
Marcinkowski Medical University in Poznan
Child and Adolescents Neurology Clinic
49 Przybyszewskiego Str.
60-355 Poznan

Prof. Ewa Emich-Widera MD PhD
Department of Neuropediatrics
Medical University of Silesia, Katowice
16 Medyków Str.
40-752 Katowice

Barbara Gurda MD PhD
Heliodor Swiecicki Clinical Hospital at the Karol
Marcinkowski Medical University in Poznan
Child and Adolescents Neurology Clinic
49 Przybyszewskiego Str.
60-355 Poznan

Mirosław Jasiński MD PhD
Department of Neurology
Medical University of Lublin
2 Chodzki Str.
20-093 Lublin

Izabela Kaczmarek MD PhD
Chair and Department of Developmental Neurology
Poznan University of Medical Sciences
49 Przybyszewskiego Str.
60-355 Poznan

Tomasz Kmiec MD PhD
Department of Neurology and Epileptology
The Children's Memorial Health Institute, Warsaw
20 Al. Dzieci Polskich
04-730 Warszawa

Iwona Kochanowska MD PhD
4 Buczynowa Str.
70-892 Szczecin

Ilona Kopyta MD PhD
Department of Neuropediatrics, Medical University of
Silesia, Katowice
13 Medyków Str.
40-752 Katowice

Prof. Katarzyna Kotulska-Jóźwiak MD PhD
Department of Neurology and Epileptology
The Children's Memorial Health Institute, Warsaw
20 Al. Dzieci Polskich
04-730 Warszawa

Sławomir Krocza MD PhD
Department of Paediatric Neurology
265 Wielicka Street,
30-663 Krakow

Prof. Włodzimierz Liebert MD PhD
Poznan University of Medical Sciences
Chair and Department of Neurosurgery and
Neurotraumatology
49 Przybyszewskiego Str.
60-355 Poznan

Roksana Malak MD PhD
Department of Rheumatology and Rehabilitation, Poznan
University of Medical Sciences, Orthopedic-Rehabilitation
Clinical Hospital
135/147 28 Czerwca 1956 Str.
61-545 Poznan

Prof. Krystyna Mitosek-Szewczyk MD PhD
Department of Child Neurology
Medical University Lublin
6 Prof. Antoniego Gebali Str.
20-093 Lublin

Prof. Ewa Mojs MD PhD
Department of Clinical Psychology
70 Bukowska Str.
60-812 Poznan

Prof. Ewa Pilarska MD PhD
Department of Developmental Neurology
University of Medical Sciences
7 Debinki Str.
80-952 Gdansk

Prof. dr hab. Marcin Roszkowski
Klinika Neurochirurgii
Al. Dzieci Polskich 20
04-730 Warszawa

Andrzej Rysz MD PhD
Department of Neurosurgery
The Children's Memorial Health Institute
1a Banacha Str.
02-097 Warszawa

prof. Krzysztof Sendrowski MD PhD
Department of Pediatric Neurology and Rehabilitation,
Medical University of Białystok,
17 Waszyngtona Str.
15-274 Białystok

Prof. Aleksander Sęk
85 Umultowska Str.
Department of Room Acoustic and Psychoacoustic
61-614 Poznań

Prof. Wojciech Sobaniec MD PhD
Department of Pediatric Neurology and Rehabilitation
Medical University of Białystok
17 Waszyngtona Str.
15-274 Białystok

Agnieszka Wencel Warot MD PhD
Heliodor Swiecicki Clinical Hospital at the Karol
Marcinkowski Medical University in Poznań
Child and Adolescents Neurology Clinic
49 Przybyszewskiego Str.
60-355 Poznań

Prof. Janusz Wendorff MD PhD
Department of Neurology
Polish Mother's Memorial Hospital
Research Institute in Łódź
281/289 Rzgowska
93-338 Łódź

Jadwiga Wigowska-Sowińska MD PhD
Heliodor Swiecicki Clinical Hospital at the Karol
Marcinkowski Medical University in Poznań
Child and Adolescents Neurology Clinic
49 Przybyszewskiego Str.
60-355 Poznań

Anna Winczewska-Wiktor MD PhD
Chair and Department of Developmental Neurology
Poznań University of Medical Sciences
49 Przybyszewskiego Str.
60-355 Poznań

Marcin Żarowski MD PhD
Chair and Department of Developmental Neurology
Poznań University of Medical Sciences
49 Przybyszewskiego Str.
60-355 Poznań