

Prof. zw. dr hab. med. Janusz Wendorff
emerytowany Kierownik Kliniki Neurologii Dziecięcej
Instytut Centrum Zdrowia
Matki Polki w Łodzi

Recenzja pracy na stopień doktora nauk medycznych
lek med. Magdaleny Kaczorowskiej – Frontczak
Instytut "Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka"

pt.:

**"Charakterystyka immunologicznych biomarkerów padaczki
lekoopornej i odpowiedzi na leczenie immunomodulujące
z użyciem syntetycznego analogu ACTH u dzieci".**

1. Tematyka pracy doktorskiej lek med. Magdaleny Kaczorowskiej – Frontczak obejmuje niepoznany dostatecznie wpływ czynników immunologicznych w padaczce lekoopornej i wyników leczenia syntetycznym ACTH.

Badania poświęcone zagadnieniom immunologicznym w napadach drgawkowych (powodowanych gorączką) datują się od badań opublikowanych przez Helminew i Vasicari (1990r¹). Autorzy ci stwierdzili u dzieci z drgawkami gorączkowymi zwiększone stężenie interleukiny-1, w porównaniu z grupą dzieci z gorączką ale bez drgawek. Cytokiny działając na różne komórki układu nerwowego: neurony, mikroglej, astrocyty, stymulują je do produkcji prostaglandyny E-2. W latach 90-tych ubiegłego stulecia stwierdzono także, że dzieci, które rozwinęły drgawki w przebiegu zakażeń wirusowych różniły się od dzieci z zakażeniami ale bez drgawek, dwukrotnie wyższym poziomem IL-1 beta, znamienne niższym poziom przeciwciał w klasie IgA i IgM, natomiast dzieci z nawrotami drgawek miały po pierwszym napadzie niższe poziomy IgA, IgM, IgG, co sugerowało związki zaburzeń immunologicznych w napadach drgawkowych z różnym obciążeniem genetycznym.

W zespole Westa, stwierdzali to również autorzy polscy (Marszał 1998), objawem często stwierdzanym były zaburzenia migracji, a w padaczce towarzyszącej trudno poddającej się leczeniu (zespół Lennoxa-Gastauta, objawowej padaczce ogniskowej, a także uogólnionej).

Jak zauważa słusznie autorka recenzowanej pracy, zasadniczymi badaniami dodatkowymi w rozpoznaniu padaczki na przełomie wieku XX i XXI uznano badania CUN rezonansem magnetycznym i badania genetyczne. Wpływ badań immunologicznych w rozpoznaniu i ocenie leczenia padaczki lekoopornej u dzieci nie był dostatecznie podejmowany przez co zagadnienia te, nie zostały dostatecznie poznane przez neurologów, neurologów dziecięcych czy epidemiologów. Wiedza w tym zakresie jest znikoma lub jej brak, wśród najczęściej kontaktującymi się z dziećmi lekarzami pediatrami.

1. Janusz Wendorff "Drgawki gorączkowe: etiologia, diagnostyka i leczenie. WYD. Bifolium 2001.

Leczenie padaczek lekoopornych wczesnodziecięcych przy pomocy ACTH jest przyjętym i stosowanym najczęściej obok klasycznych leków przeciwpadaczkowych w postępowaniu specjalistów neurologów dziecięcych, ale teoretyczne i praktyczne związki pomiędzy obu grupami leczenia nie są dotychczas dostatecznie poznane co recenzent pragnie podkreślić jako szczególny wkład autorki rozprawy doktorskiej lek med. Magdaleny Kaczorowskiej – Frontczak.

2. Jakie inne szczególne wartości teoretycznej praktyczne mają badania doktorantki przedstawione w ocenie i kolejności recenzenta.

a). dzieci z padaczką lekooporną poddawane kuracji syntetycznym analogiem ACTH nie różnią się w zasadzie profilem cytokin i chemokin od pacjentów z padaczką nielekooporną, od dzieci bez zaburzeń napadowych. Stężenie niektórych cytokin może być jednak wyższe przed włączeniem leczenia ACTH (IL-1, IL-8, MiP-1 alfa) i obniża się w czasie kilku dni od podania leczenia (IL-6, MCP-1), podwyższając się w okresie zakończenia kuracji.

Wykazanie przez autorkę pracy doktorskiej, tej zmienności wyników profilu cytokin i chemokin w czasie leczenia ACTH (jego analogiem syntetycznym), stanowi oryginalną, nie podnoszoną przez wcześniejszych autorów wartość w poszerzaniu wiedzy i praktyki klinicznej.

Bardzo interesującą i być może ważną z punktu widzenia praktycznego jest obserwacja doktorantki, iż stosowanie ACTH w padaczce lekoopornej u dzieci, (pomimo, wysokiej skuteczności w okresie wczesnym), niestety nie utrzymuje się po zakończeniu leczenia.

b). badania unikalnej grupy dzieci z padaczką lekooporną, leczonych ACTH i klasycznymi lekami przeciwpadaczkowymi: kwasem walproinowym, wigabatriną i lewetiracetamem wykazało brak zależności efektu działania ACTH od stosowania wymienionych leków przeciwpadaczkowych.

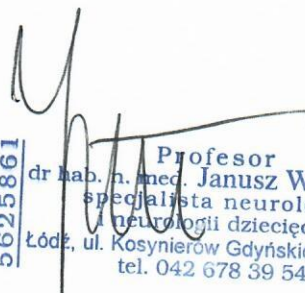
Doktorantka z wiadomych przyczyn (dotychczas brak wskazania do stosowania u małych dzieci z padaczką) nie oceniała zależności ACTH i cenobamatu w padaczce lekoopornej.

Pierwsze wyniki stosowania cenobamatu u dzieci, w ogniskowej padaczce lekoopornej są bardzo zachęcające i być może lek ten będzie stosowany w przyszłości w tej grupie również z ACTH.

Recenzent pragnie podkreślić w zakończeniu oceny pracy: “Charakterystyka immunologicznych biomarkerów padaczki lekoopornej i odpowiedzi na leczenie immunomodulujące z użyciem syntetycznego analogu ACTH u dzieci”, że badania przeprowadzone przez lek med. Magdalenę Kaczorowska – Frontczak, wnoszą szereg nowych danych do wiedzy medycznej, w tej trudnej i nowej dziedzinie, którą można nazwać immunoepileptologią dziecięcą.

Uzyskane wyniki mogą stanowić zdaniem recenzenta stymulację do rozwoju i dalszego prowadzenia badań u dzieci i dorosłych z padaczką lekooporną.

Przedstawiona do oceny praca naukowa w pełni przemawia za wnioskiem recenzenta do Rady Naukowej Wydziału Lekarskiego Centrum Zdrowia Dziecka o przyznanie lek med. Magdalenie Kaczorowskiej – Frontczak tytułu doktora nauk medycznych.


5625861 | dr hab. n. med. **Janusz Wendorff**
specjalista neurologii
i neurologii dziecięcej
Łódź, ul. Kosynierów Gdyńskich 25 m. 7
tel. 042 678 39 54