



**Wydział Nauk o Zdrowiu
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku**

**Klinika Neurologii Dziecięcej
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku**
Uniwersytecki Dziecięcy Szpital Kliniczny w Białymstoku
ul. Waszyngtona 17, 15-274 Białystok, tel. +48 85 7450812
Kierownik Kliniki– Dr hab. n. med. Leszek Boćkowski

Białystok, 21.08. 2022r.

OCENA

**rozprawy doktorskiej lekarz medycyny Marioli Rudzkiej-Dybała
pt. „Zależność między podtypami hipsarytmii w zapisie EEG u dzieci z
zespołem Westa w kontekście obrazu klinicznego padaczki oraz rokowania.”**

Promotor: Dr hab.n.med. prof. IMiD Elżbieta Szczepanik

Instytut Matki i Dziecka w Warszawie

Zespół Westa jest najczęstszą ciężką encefalopatią padaczkową rozpoczynającą się w wieku niemowlęcym, o heterogennej etiologii, złożonej i nie do końca poznanej patofizjologii. Wystąpieniu napadów zgięciowych towarzyszą charakterystyczne zmiany w międzynapadowym zapisie EEG o charakterze hipsarytmii, z którą wiąże się zahamowanie i regres rozwoju psychoruchowego. Rokowanie w zespole Westa w większości przypadków jest niepomyślne, u połowy pacjentów występuje przewlekła lekooporna padaczka, a u zdecydowanej większości chorych opóźnienie rozwoju psychoruchowego i umysłowego. Niekorzystny wpływ na rokowanie u dziecka z zespołem Westa ma długie utrzymywanie się hipsarytmii, dlatego podstawowym celem leczenia przeciwpadaczkowego jest nie tylko ustąpienie napadów zgięciowych, ale też

normalizacja zapisu EEG. Biorąc pod uwagę różnorodność typów hipsarytmii w zespole Westa powstaje pytanie o ich znaczenie rokownicze. Próby określenia znaczenia podtypów hipsarytmii w odniesieniu do stanu klinicznego dziecka, etiologii schorzenia oraz rokowania podejmowało na przestrzeni lat wielu badaczy, jednak wnioski płynące z tych badań są dyskusyjne, często sprzeczne i nie przyniosło dotąd jednoznacznych konkluzji. Powierzona mi do recenzji praca doktorska wpisuje się więc w aktualny nurt badawczy. Podjęcie tematu znaczenia hipsarytmii w kontekście obrazu klinicznego i rokowania zasługuje na uznanie z uwagi na walory poznawcze ale też znaczenie praktyczne. Zagadnienia te żywo interesują klinicystów zajmujących się diagnozą i leczeniem padaczek wieku dziecięcego.

Na uwagę, zasługuje fakt, że Doktorantka podjęła się pierwszej na gruncie polskim tak szerokiej analizy obejmującej grupę 100 pacjentów z zespołem Westa, której celem była ocena zależności pomiędzy podtypami hipsarytmii w zapisie EEG u dzieci z zespołem Westa a obrazem klinicznym padaczki oraz rokowaniem wczesnym i późnym.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lekarz Marioli Rudzkiej – Dybała obejmuje 209 stron maszynopisu, w tym 71 tabel, 8 rycin oraz wykaz 479 pozycje piśmiennictwa wykorzystanego w pracy. Układ pracy jest nieco nietypowy pod względem formalnym. Właściwą rozprawę doktorską poprzedza bardzo obszerne liczące 8 stron streszczenie, zawierające też liczne odniesienia do piśmiennictwa oraz odpowiadający mu abstract w języku angielskim. Takie streszczenie jest w zasadzie odrębną pracą gotową do publikacji. Brak jest natomiast krótkiego syntetycznego streszczenia w sposób zwięzły przedstawiającego cele wyniki i wnioski pracy. Konsekwencją tego układu jest też dwukrotnie powtórzony podrozdział wnioski: strona 13 i strona 184.

Wstęp liczący 51 stron (srony 27-78) został podzielony na trzynaście podrozdziałów. Autorka prezentuje dane z piśmiennictwa kolejno dotyczące miejsca zespołu Westa w klasyfikacji napadów padaczkowych, padaczek i



zespołów padaczkowych na przestrzeni czasu, rys historyczny, epidemiologię, wiek zachorowania, obraz kliniczny zespołu Westa z uwzględnieniem typu napadów padaczkowych, zapisu EEG, rozwoju psychoruchowego. Kolejne podrozdziały wstępu dotyczą podłoża etiologicznego, patofizjologii, diagnostyki różnicowej, leczenia, rokowania wczesnego i odległego. Ponadto autorka omawia padaczki i zespoły padaczkowe oraz wybrane stany chorobowe poprzedzające ujawnienie się zespołu Westa i zespoły padaczkowe ujawniające w remisji napadów zgięciowych. Autorka sprawnie przechodzi do omówienia kolejnych zagadnień, ważnych w aspekcie podjętego tematu pracy badawczej. Zakres i układ tej części pracy nie budzą zastrzeżeń, a poruszane zagadnienia opisane są jasno i rzeczowo. Moim zdaniem, najistotniejszym elementem wstępu z punktu widzenia celu rozprawy jest podrozdział 1.5.2 omawiający hipsarytmie i wzorce napadowe EEG. Opracowany starannie wstęp może stanowić wartościową kompleksową monografię wiedzy dla osób zainteresowanych zespołem Westa.

Zasadniczym celem pracy była ocena zależności pomiędzy podtypami hipsarytmii w zapisie EEG u dzieci z zespołem Westa a obrazem klinicznym padaczki oraz rokowaniem wczesnym i późnym. Doktorantka formułuje hipotezy badawcze, zakładające, że określony podtyp hipsarytmii, obecny w zapisie EEG przed włączeniem leczenia przeciwdrgawkowego, może być funkcją wieku ujawnienia się napadów zgięciowych i etiologii oraz może być markerem korzystnego bądź niekorzystnego rokowania odnośnie rozwoju poznawczego dziecka i ustąpienia napadów padaczkowych. Ponadto doktorantka chce sprawdzić czy obecność bioelektrycznych cech snu pod postacią wrzecion snu w zapisie hipsarytmicznym EEG, przed włączeniem leczenia przeciwdrgawkowego, może wiązać się z lepszym wczesnym i późnym rokowaniem.

W rozdziale GRUPA BADANA I METODY (strony 80 – 86) Doktorantka charakteryzuje grupę pacjentów, kryteria rozpoznania zespołu Westa, kryteria włączenia i wyłączenia z grupy badanej, zasady prowadzenia chorych, zastosowane metody i narzędzia statystyczne. Grupa badana liczyła 100 dzieci z



zespołem Westa, Chorzy byli zgłoszeni do leczenia w okresie od 2003 do 2018 roku czyli 15 lat. Okres obserwacji wynosił od 12 miesięcy do 15 lat. Praca miała charakter retrospektywny. Metody analizy statystycznej zostały dobrane odpowiednio do celu pracy.

Wyniki pracy zostały przedstawione bardzo szczegółowo i przejrzysto, zilustrowane 71 tabelami i 8 rycinami, które zostały opatrzone właściwym tytułem i adekwatnym komentarzem. Rozdział WYNIKI BADAŃ OPISOWYCH (strony 87-107) Doktorantka podzieliła na dwa zasadnicze podrozdziały. Podrozdział 4.1 przedstawia dane dotyczące charakterystyki grupy badanej, obejmujące wywiad osobniczy, okołoporodowy, napady padaczkowe, badanie przedmiotowe, rozwój psychoruchowy, badania dodatkowe ewolucję zapisów EEG, rokowanie wczesne i późne. Dodatkową wartością są tu interesujące dane wykraczające poza cele pracy – dotyczące stosowanego leczenia przeciwdrgawkowego, przebiegu choroby w czasie i ewolucji padaczki. Podrozdział 4.2 przedstawia dane dotyczące podtypów hipsarytmii i ewolucję zapisów EEG. 43% pacjentów prezentowało hipsarytmię klasyczną, 57% hipsarytmię zmodyfikowaną. Zilustrowano to przykładami zapisów EEG co podnosi walory edukacyjne. W kolejnym rozdziale 5 (strony 108 – 141) doktorantka przedstawia wyniki analizy statystycznej obejmujące korelacje pomiędzy trzema podtypami hipsarytmii w zapisie EEG a obrazem i przebiegiem klinicznym padaczki oraz rokowaniem wczesnym i późnym, a także znaczenie rokownicze obecności wrzecion snu w pierwszych zapisach EEG przed włączeniem leczenia przeciwdrgawkowego. W prezentowanym badaniu, analiza statystyczna nie wykazała znamiennych korelacji między trzema podtypami hipsarytmii a płcią, wywiadem rodzinnym i płodowo - okołoporodowym, rozwojem psychoruchowym, obecnością wrzecion snu, etiologią zespołu Westa. Analiza statystyczna nie potwierdza istotnych zależności wariantów hipsarytmii z rokowaniem wczesnym i rokowaniem późnym. Jedyną zależność istotną statystycznie dotyczyła młodszego wieku zachorowania na padaczkę dzieci z



podtypem hipsarytmii suppression burst w porównaniu z innymi podtypami hipsarytmii, niezależnie od typu pierwszych napadów, aczkolwiek nie stanowiło to istotnego czynnika rokowniczego.

Dyskusja (strony 142 – 183) jest obszerna i wyczerpująca. W omówieniu badań Doktorantka wykazała, że jest dobrze obeznana z aktualnym piśmiennictwem i umiejętnie konfrontuje swoje wyniki z danymi literaturowymi. Rozważa aspekty kliniczne i elektrofizjologiczne zespołu Westa w kontekście zróżnicowanej etiologii i złożonej patofizjologii. Doktorantka słusznie zwraca uwagę, że zapis hipsarytmiczny rozpoznawany jest i analizowany w oparciu o ocenę wzrokową, a więc jest to ocena w dużym stopniu subiektywna, zależna od kwalifikacji i doświadczenia osoby oceniającej, co rodzi wątpliwości odnośnie wiarygodności i porównywalności różnych badań. Wskazuje na podejmowane próby obiektywizacji zapisu EEG. Zwraca uwagę na trudności z wychwyceniem początku hipsarytmii i znaczenie okresu „przedhipsarytmicznego” trwającego 2 – 6 tygodni, kiedy to wczesne włączenie leczenia może mieć kluczowe znaczenie dla powodzenia terapii.

Z praktycznego punktu widzenia interesujące są rozważania dotyczące stosowanego postępowania terapeutycznego, mimo że nie było to zasadniczym tematem pracy. W całej grupie badanej stosowano łącznie 11 leków przeciwdrgawkowych, co odzwierciedla trudności z leczeniem tego zespołu. Najczęściej, jako lek pierwszego rzutu stosowana była wigabatryna (91%). W przypadku nieskuteczności wigabatryny, która miała miejsce u 68% chorych, stosowano alternatywną terapię przy użyciu syntetycznego ACTH. Analizując skuteczność leczenia poszczególnymi lekami przeciwdrgawkowymi doktorantka zwraca uwagę na większą skuteczność stosowania ACTH niż VGB, która wynosiła odpowiednio 83% vs. 31%. Remisję napadów padaczkowych u dzieci po 12 -24 miesiącach od rozpoznania zespołu Westa uzyskano u 34,7% chorych. U prawie połowy pacjentów obserwowano ewolucję do innych padaczek, w tym u 23% chorych do zespołu Lennox- Gastauta.



Uzyskane wyniki pozwoliły Doktorantce na sformułowanie pięciu wniosków, odpowiadającym postawionym celom pracy i znajdujących potwierdzenie w uzyskanych wynikach:

1. U dzieci z zespołem Westa, w zapisie EEG hipsarytmia klasyczna i hipsarytmia zmodyfikowana występują w zbliżonych proporcjach.

2. Podtyp hipsarytmii nie koreluje z etiologią napadów zgięciowych ani poziomem rozwoju psychoruchowego dziecka przed wystąpieniem napadów zgięciowych.

3. Podtyp hipsarytmii typu *suppression-burst* wiąże się istotnie z wcześniejszym początkiem padaczki u dzieci z zespołem Westa.

4. Podtyp hipsarytmii nie jest markerem rokowania wczesnego ani rokowania odległego.

5. Obecność cech snu pod postacią wrzecion snu w zapisach EEG, przed włączeniem leczenia przeciwdrgawkowego nie koreluje z podtypem hipsarytmii i nie jest biomarkerem korzystnego rokowania odległego u dzieci z zespołem Westa.

Podsumowując uzyskane wyniki i wnioski należy przyjąć, wbrew wstępnym założeniom, że podtyp hipsarytmii nie stanowi istotnego biomarkera w odniesieniu do rokowania wczesnego i późnego, a analiza podtypów hipsarytmii w zespole Westa ma ograniczoną przydatność kliniczną w kontekście obrazu padaczki.

Piśmiennictwo liczy 479 pozycje, zarówno prac polskich jak i zagranicznych. Na uznanie zasługuje fakt, że większość to publikacje aktualne, z ostatnich dziesięciu lat.

Ogólna ocena rozprawy doktorskiej jest pozytywna. Doktorantka konsekwentnie dąży do rozwiązania konkretnego zadania badawczego, jakim jest



zbadanie zależności między podtypami hipsarytmii w zapisie EEG u dzieci z zespołem Westa w kontekście obrazu klinicznego padaczki oraz rokowania. Rozprawa dowodzi dojrzałości naukowej Doktorantki i doskonałego opanowania warsztatu badawczego. Wykracza poza ramy określone w tytule. Na podkreślenie zasługuje rzetelność przeprowadzonych badań oraz staranna prezentacja wyników.

Na tej podstawie stwierdzam, że przedłożona mi do oceny praca doktorska lekarz Marioli Rudzkiej - Dybała na temat „Zależność między podtypami hipsarytmii w zapisie EEG u dzieci z zespołem Westa w kontekście obrazu klinicznego padaczki oraz rokowania.” spełnia wszystkie warunki określone w art. 13.ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2013 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach naukowych i tytule naukowym w zakresie sztuki (Dz.U.2017 poz.1789).

Wobec czego mam zaszczyt przedłożyć Wysokiej Radzie Naukowej Instytutu Matki i Dziecka pozytywną ocenę rozprawy wraz z wnioskiem o dopuszczenie pani Marioli Rudzkiej - Dybała do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

**KIEROWNIK KLINIKI
NEUROLOGII DZIECIĘCEJ**

dr hab. n. med. Leszek Boćkowski
6066750

Dr hab. n. med. Leszek Boćkowski

Białystok, 21.08. 2022 r.

