

Recenzja

Rozprawy doktorskiej lek.med. Alicji Goszczańskiej- Ciuchty pt „Młodzieńcza padaczka miokloniczna – przebieg kliniczny w zależności od wieku zachorowania oraz typu wystąpienia pierwszych objawów”.

Młodzieńcza padaczka miokloniczna (JME) jest specyficznym idiopatycznym zespołem padaczki uogólnionej występującym z częstością 5-10% wszystkich padaczek. Jest schorzeniem teoretycznie dość łatwym do postawienia diagnozy, a jednak charakteryzuje się dużym odsetkiem błędnych rozpoznań. W wyniku najnowszych badań neuroobrazujących i genetycznych młodzieńcza padaczka miokloniczna nie jest już postrzegana jako choroba jednorodna. Jest zespołem bardzo heterogennym i nadal o niejasnym mechanizmie patofizjologicznym, a przyczyny istniejącego zróżnicowania są nadal tylko częściowo poznane. Pojawia się pytanie w jakim stopniu spektrum fenotypowe tego poligenowo uwarunkowanego zaburzenia wyraża genetycznie zdefiniowane endofenotypy, a w jakim wynika jedynie z ilościowych różnic w ekspresji fenotypu podstawowego. Spośród trzech rodzajów napadów występujących w JME: mioklonicznych, uogólnionych toniczno-klonicznych i nieświadomości, właśnie te ostatnie są uważane jako endofenotyp. Stąd być może znane jest szerokie spektrum zespołu z różną odpowiedzią na leczenie i rokowanie. Poznanie jak największej liczby biomarkerów wpływających na szybkie postawienie właściwej diagnozy oraz ustalenie długoterminowego rokowania ma w tym zespole niezwykle istotne znaczenie z punktu widzenia funkcjonowania pacjenta w jego życiu. JME jest często uważany za łagodny zespół padaczkowy, chociaż u jednej czwartej chorych występuje padaczka oporna na leczenie.

Zatem, wybór tematu rozprawy doktorskiej dotyczący charakterystyki obrazu klinicznego JME w zależności od wieku zachorowania i rodzaju pierwszych napadów i oceny wpływu wieku na rokowanie jest celny i praktycznie uzasadniony.

Przedstawiona mi do oceny praca ma strukturę klasycznej dysertacji naukowej. Liczy 149 stron i podzielona została na rozdziały wstęp, cele pracy i hipotezy badawcze, badania i metody, wyniki badań, dyskusja, wnioski, streszczenie w polskim i angielskim języku oraz piśmiennictwo (liczące 257 pozycji – warto podkreślić dwa fakty, po pierwsze spis literatury jest bardzo aktualny bowiem aż 14 pozycji pochodzi z 2020 i 2022 roku, a po drugie to fakt,

że Doktorantka cytuje również polskich autorów). Na końcu pracy Doktorantka zamieściła spis tabel (zawiera 32 tabele) oraz spis rycin (zawiera 6 rycin). Wykaz stosowanych skrótów został umieszczony na początku pracy. Układ dysertacji jest czytelny i logicznie zestawiony.

We wstępie Doktorantka omówiła zagadnienia dotyczące istoty młodzieńczej padaczki mioklonicznej w kontekście historycznym oraz epidemiologicznym wskazując na złożoność patofizjologii i obrazu klinicznego choroby. Zwraca uwagę dobrą umiejętność syntezy przekazu autorki, choć z drugiej strony bardzo szczegółowo przedstawiła informacje na temat młodzieńczej padaczki mioklonicznej w różnych aspektach klinicznych, diagnostyczno - terapeutycznych i społecznego funkcjonowania chorego. Tak szerokie omówienie świadczy o umiejętnościach i wiedzy na temat padaczki okresu dziecięcego. Rozumiem, że to zabieg świadomy i o pewnym walorze edukacyjnym omawiającym ciągle jeszcze dla polskiego neurologa dziecięcego i dorosłych nowe zagadnienia. Dodatkowo należy podkreślić, że jest to zespół, z którym bardzo często stykają się właśnie neurolodzy obu tych specjalności i Doktorantka umiejętnie określiła potrzeby zakresu wiedzy w obu tych okresach życia pacjenta.

Cała praca Doktorantki ma właśnie charakter podjęcia się przez Nią opracowania o charakterze poznawczym jak i bardzo praktycznym klinicznie, pomimo, że problem z jest niezwykle złożonym zagadnieniem z punktu widzenia psychofizjologicznego, klinicznego, terapeutycznego czy wreszcie metodologicznego.

Doktorantka określiła 2 cele pracy i 5 hipotez badawczych. Są one jasno sformułowane i dotyczą charakterystyki obrazu klinicznego JME w zależności od zachorowania i rodzaju pierwszych napadów i przeanalizowania czy wiek zachorowania ma wpływ na odpowiedź na leczenie farmakologiczne i lekooporne oraz dalsze rokowanie.

Grupę badaną tworzyło 100 pacjentów z rozpoznaniem JME w wieku od 2 do 18 lat. Średni wiek zachorowania w całej grupie wynosił 5,1 lat. Warto podkreślić, że grupa 100 pacjentów choć wydaje się niewielka, to w przypadku JME jest trudną do zebrania szczególnie w jednym ośrodku, ale daje niezwykle walor tworzenia jak najbardziej jej homogenicznej. Badanie miało charakter retrospektywny i przeprowadzona analiza danych pozwoliła na zgodne z założeniami badania porównawcze grup badanych; grupa młodsza (wiek zachorowania przed 10 rokiem życia vs grupa starsza (wiek zachorowania po 10 roku życia). W kolejnym etapie analizy badaną grupę podzielono na cztery podtypy zgodnie z kryteriami z 2006 roku i poddano analizie porównawczej pod względem dostępnych danych

klinicznych, wywiadu rodzinnego, zapisu badania EEG oraz odpowiedzi terapeutycznej. Takie ujęcie tematu jest zupełnie nowym spojrzeniem i do tej pory nie przedstawianym w dostępnym piśmiennictwie.

Wyniki badań zostały zamieszczone w tabelach i rycinach oraz omówione w tekście dysertacji. Należy podkreślić staranność Doktorantki przy ich opracowaniu statystycznym.

Rozumiem chęć przedstawienia jak najbardziej czytelnie wyników, natomiast wydaje mi się, że niepotrzebne są częste powtórzenia, oraz przedstawianie tych samych wyników w tekście i w tabelach.

Na podstawie przeprowadzonych analiz porównawczych Doktorantka stwierdziła, że w grupie młodszej 36% vs starszej 64% znamienne częściej obserwowano napady nieświadomości jako pierwszy rodzaj napadów, napady nieświadomości w przebiegu choroby, wywiad rodzinny obciążony padaczką i/lub drgawkami gorączkowymi, nieprawidłowy przebieg okresu płodowo-okołoporodowego oraz lekooporność.

Uzyskane rezultaty podkreślają złożoność tego problemu i można stwierdzić, że fenotyp JME ma związek z wiekiem zachorowania. JME, która ujawnia się w I dekadzie życia może wystąpić pod postacią dwóch fenotypów CAE/JME oraz podtypu I klasycznego. JME która ujawnia się w II dekadzie życia występuje przede wszystkim pod postacią podtypu klasycznego. Napady nieświadomości znamienne częściej występują u dzieci, które zachorowały w młodszym wieku niezależnie od podtypu JME. Rokowanie odnośnie ustąpienia napadów jest lepsze u chorych z podtypem I klasycznym w porównaniu do podtypu II.

Niezwykle interesującym zagadnieniem jest zapis EEG w analizowanej pracy. Jak z niej wynika poszczególne podtypy nie różnią się istotnie pod względem obrazu zapisu EEG. Jednak wiemy, że u niektórych pacjentów cechy ogniskowe mogą być widoczne w napadach klinicznych lub w zapisie EEG, ale rzadko w obu. I choć nie mają one korelacji morfologicznych, to być może jest to odbiciem odrębnego mechanizmu patofizjologicznego. JME jest zespołem padaczkowym związanym ze snem, stąd ciekawa byłaby analiza zapisu snu u pacjentów z obydwoma podtypami. Wydaje się, że praca ta powinna być zachętą dla klinicystów do skupienia uwagi na JME i śnie, zwiększenia odsetka pozytywnych diagnoz, ukierunkowania leczenia, poprawy rokowania i poprawy jakości życia codziennego pacjentów z JME. Badanie wskazuje, że postać JME może rozpocząć się wczesnymi napadami nieświadomości, ale zespoły napadów nieświadomości występujące w młodszym wieku

mogą stanowić odrębny fenotyp i być może dopiero badania genetyczne będą mogły potwierdzić tę koncepcję. Odrębnym tematem jest oczywiście wpływ czynnika środowiskowego nieprawidłowego przebiegu okołoporodowego, który może mieć wpływ na wcześniejszy wiek ujawnienia się JME w typie I. Jak sama autorka stwierdziła badania takie wymagają znacznie większej grupy pacjentów. Innymi słowy pytanie brzmi czy podtypy stanowią pewne kontinuum JME czy też stanowią odrębne zespoły. Zagadnienia wpływu dziedziczenia u chorych z JME było podejmowane i opracowywane wielokrotnie natomiast nie w kontekście wieku zachorowania czy podtypów zespołu padaczkowego

Kolejnym niezwykle istotnym z punktu widzenia rokowniczego odpowiedzi na leczenie jest zagadnienie czy lekooporność jest wynikiem wieku zachorowania czy podtypu. W analizowanej pracy zmiany ze względu na małe liczebności nie były znamienne.

W omówieniu Doktorantka w sposób rzeczowy ustosunkowała się do uzyskanych wyników i skonfrontowała je z właściwie dobranymi danymi z piśmiennictwa krajowego i światowego. Świadczy to o dużej znajomości prezentowanych zagadnień jak również o dużej umiejętności krytycznej oceny własnego materiału badawczego oraz rzetelności warsztatu naukowego. Z pracy wynikają pewne praktyczne implikacje dotyczące wczesnych rozpoznań napadów nieświadomości. Niezwykle istotne jest również podjęcie tematu diagnostyki różnicowej napadów nieświadomości, rozwijających się do JME vs napady nieświadomości CAE u dziecka w I dekadzie życia, u którego wystąpiły napady nieświadomości. Charakter zapisu EEG można traktować jako biomarker różnicujący dwa zespoły; podtyp CAE/JME oraz dziecięcą padaczkę z napadami nieświadomości.

Nie ulega bowiem wątpliwości, że jak sama pisze są to napady, których obecności często nie są świadomi ani co oczywiste pacjenci ani ich rodziny.

Sama autorka podała szereg ograniczeń tej pracy: mała liczebność badanych trudności ze stworzeniem grup homogennych. Podgrupy badane były rzeczywiście małe i wymagają poszerzenia i być może jak słusznie zauważa Doktorantka badań wieloośrodkowych. Ale z drugiej strony stawiają szereg pytań i pobudzają do dalszego rozwiązywania problemów.

Lek.med. Alicja Goszczańska - Ciuchta w pełni zrealizowała postawione cele, poszerzając wyniki badań poznawczych.

Z obowiązku recenzenta muszę wspomnieć o pewnych uwagach technicznych:

- Brak roku przy pozycji piśmiennictwa pozycja 128

- Na stronie 81 w tekście w zdaniu „Jak wynika z tabeli 3, właściwą tabelą jest nr 4
- Na stronie 84 w tekście w zdaniu „Jak wynika z tabeli 7, właściwą tabelą jest nr 8
- Na stronie 93 W zadaniu Jak wynika tabeli 20, właściwą tabelą jest nr 21

Przedstawione drobne spostrzeżenia nie umniejszają wartości przedstawionej mi do recenzji dysertacji. Chciałabym jeszcze raz podkreślić, że w moim przekonaniu dysertacja ma wartość naukowo-poznawczą i jest to pierwsze tego typu opracowanie w Polsce i w dostępnym piśmiennictwie.

Przedstawione powyżej uzasadnienie pozwala na zgodnie z moją wiedzą przedstawić Wysokiej Radzie Naukowej Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie wniosek o dopuszczenie lek.med. Alicji Goszczańskiej- Ciuchty do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z poważaniem

Prof. CMKP dr hab.n.med. Joanna Jędrzejczak



