



Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Lublinie
ul. prof. Antoniego Gębali 6, 20-093 Lublin

Klinika Neurologii Dziecięcej UM

Oddział Neurologii Dziecięcej

Kierownik Kliniki i Lekarz Kierujący Oddziałem:
prof. dr hab. n. med. Krystyna Mitosek-Szewczyk
tel. 81 71 85 440



Szpital
bez bólu

e-mail: neuro@nsk.lublin.pl

Recenzja Rozprawy Doktorskiej mgr Jarosława Ryszarda Brydy

Przedstawiona mi do recenzji Rozprawa Doktorska mgr Jarosława Brydy nosi tytuł: „ *Wpływ ksantotoksyny (8- metoksypsoralenu) na ochronne działanie wybranych leków przeciwpadaczkowych w teście drgawek psychoruchowych (6Hz) u myszy.* ”

Praca liczy 118 stron, podzielona jest na 11 rozdziałów, zawiera 11 tabel i 14 rycin. Pierwszą część rozprawy doktorskiej stanowi wstęp zawarty na 38 stronach, w którym Doktorant opisuje definicję padaczki, patomechanizmy napadów padaczkowych, leczenie oraz zwierzęce modele tego zaburzenia neurologicznego. W pierwszej części wstępu dotyczącej definicji i epidemiologii padaczki pisząc o diagnostyce Doktorant jako jedno z pierwszych badań dotyczących diagnostyki padaczki wymienia badanie neuroobrazowe, w tym rezonans magnetyczny i tomografię komputerową a także badanie EEG. Świadczy to o znajomości kliniki zaburzeń napadowych oraz ich diagnostyki różnicowej, gdzie pierwszym badaniem powinno być właśnie badanie neuroobrazowe. W kolejnym podrozdziale wstępu mgr Jarosław Bryda przedstawia aktualną klasyfikację napadów padaczkowych wg. International League Against Epilepsy (ILAE). W tabeli nr 1, w której Doktorant zawarł klasyfikację napadów padaczkowych, w pkt. A napisane jest „Napad ogniskowy bez zaburzeń przytomności”, natomiast powinno być „Napad ogniskowy bez zaburzeń świadomości”. W tym samym podrozdziale pisząc o morfologii napadów padaczkowych Doktorant używa określenia „migotanie powiek”



Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Lublinie

ul. prof. Antoniego Gębali 6, 20-093 Lublin



Klinika Neurologii Dziecięcej UM

Oddział Neurologii Dziecięcej

Kierownik Kliniki i Lekarz Kierujący Oddziałem:
prof. dr hab. n. med. Krystyna Mitosek-Szewczyk
tel. 81 71 85 440

e-mail: neuro@dsk.lublin.pl



zamiast „mioklonie powiek”. Niezbyt fortunnym jest również użycie słowa „konwulsje” zamiast stosowanego powszechnie „drgawki”. Pisząc o zespołach padaczkowych Doktorant poprawnie podaje ich definicje oraz krótką charakterystykę i podział. Wartełoby w tym miejscu wymienić kilka najczęstszych zespołów padaczkowych wieku dziecięcego, takich jak: Zespół Westa, Zespół Otahary czy Zespół Lennoxa-Gastauta. W kolejnym podrozdziale wstępu mgr Jarosław Bryda bardzo precyzyjnie i z dużą znajomością zagadnienia opisuje patomechanizmy napadów padaczkowych, prezentując rolę układu GABA-ergicznego i glutaminergicznego, rolę kanałów jonowych, cytokin oraz innych mediatorów zapalnych w rozwoju padaczki. Kolejny podrozdział Wstępu obejmuje leczenie padaczki. Doktorant kolejny raz wykazuje się bardzo dużą znajomością tematu i szczegółowo opisując mechanizmy działania leków przeciwpadaczkowych, szczególnie tych zastosowanych w badaniach, ich działania niepożądane oraz zjawisko lekooporności. Szczególnie w odniesieniu do populacji dziecięcej leczonej lekami przeciwpadaczkowymi Doktorant zwraca uwagę na fakt, iż terapia lekami przeciwpadaczkowymi powinna być dobrana w taki sposób, aby zmniejszając częstość napadów wykazywała również efekt neuroprotekcyjny. Kolejne podrozdziały wstępu zawierają opis zwierzęcych modeli padaczki, oraz charakterystykę kumaryn, która to charakterystyka podobnie jak poprzednie podrozdziały przeprowadzona jest z bardzo dużą dokładnością i znajomością zagadnienia.

Cel pracy jest przedstawiony w sposób jasny i zrozumiały. Głównym założeniem rozprawy doktorskiej jest ocena wpływu ksantotoksyny na ochronne działanie 4 wybranych leków przeciwpadaczkowych: lakoamidu,



Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Lublinie
ul. prof. Antoniego Gębali 6, 20-093 Lublin



Klinika Neurologii Dziecięcej UM
Oddział Neurologii Dziecięcej

Kierownik Kliniki i Lekarz Kierujący Oddziałem:
prof. dr hab. n. med. Krystyna Mitosek-Szewczyk
tel. 81 71 85 440

e-mail: neuro@dsk.lublin.pl

Szpital
bez bólu

lewetiracetamu, fenobarbitalu i kwasu walproinowego w modelu drgawek 6 Hz u myszy. Doktorant w punktach wymienia szczegółowe cele pracy obejmujące analizę działań niepożądanych w testach behawioralnych, ocenę stężenia leków przeciwpadaczkowych w homogenatach mózgów zwierząt. W literaturze przedmiotu opisywane jest również poddanie ocenie stężenia leków przeciwpadaczkowych w surowicy krwi zwierząt doświadczalnych w celu potwierdzenia lub wykluczenia interakcji pomiędzy substancją badaną oraz badanymi lekami przeciwpadaczkowymi. Doktorant ocenia możliwość tych interakcji jedynie w homogenatach mózgów zwierząt, co nie umniejsza wartości merytorycznej i poznawczej przedstawionej do recenzji pracy.

W kolejnym rozdziale mgr Jarosław Bryda opisuje materiały i metodykę badań, szczegółowo opisując poszczególne testy i metody.

W czwartym rozdziale, przedstawionej do recenzji rozprawy doktorskiej, Doktorant prezentuje uzyskane wyniki badań. Ryciny i tabele są umieszczone w tekście, bezpośrednio po opisie wyników każdego z doświadczeń. Taki układ prezentacji wyników jest bardzo klarowny i czytelny. Ponadto ryciny i tabele są szczegółowo opisane, co również podnosi wartość prezentowanej pracy. Na podstawie przeprowadzonych badań Doktorant wykazał zwiększone działanie przeciwdrgawkowe lewetiracetamu oraz kwasu walproinowego pod wpływem ksantotoksyny. Zastosowane kombinacje leków przeciwpadaczkowych z ksantotoksyną nie wywołują skutków ubocznych u badanych zwierząt. Ksantotoksyna podnosi stężenie kwasu walproinowego w mózgu badanych zwierząt, co świadczy o farmakokinetycznym charakterze interakcji. Ponadto interakcja farmakokinetyczna została potwierdzona dla kombinacji



Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Lublinie
ul. prof. Antoniego Gębali 6, 20-093 Lublin



Klinika Neurologii Dziecięcej UM
Oddział Neurologii Dziecięcej

Kierownik Kliniki i Lekarz Kierujący Oddziałem:
prof. dr hab. n. med. Krystyna Mitosek-Szewczyk
tel. 81 71 85 440

e-mail: neuro@dsk.lublin.pl



lewetiracetamu i ksantotoksyny. Doktorant wykazał również na podstawie przeprowadzonych badań neuroprotektoryjne właściwości lewetiracetamu i kwasu walproinowego, podczas, gdy w odniesieniu do ksantotoksyny nie zaobserwowano podobnych właściwości.

Kolejny rozdział rozprawy doktorskiej mgr Jarosława Brydy stanowi Dyskusja, która jest zawarta na 9 stronach. Doktorant opisuje pokrótce problem lekooporności, wskazując również na alternatywne metody leczenia zaburzeń napadowych i skupia się głównie na leczeniu neurochirurgicznym. Warto byłoby również wśród alternatywnych metod leczenia umieścić również dietę ketogenną, o której Doktorant wspominał we wstępie pracy. Następnie Doktorant opisuje pokrótce wyniki przeprowadzonych doświadczeń odnosząc je do dostępnych danych literaturowych. Nie zawsze udawało się Doktorantowi odnieść wyniki swojej pracy do dostępnych danych literaturowych co świadczy jedynie o nowatorskim i innowacyjnym charakterze rozprawy doktorskiej mgr Jarosława Brydy. Konkludując Doktorant stwierdza, iż na podstawie przeprowadzonych badań można stwierdzić, że wykorzystanie ksantotoksyny w kombinacji z lewetiracetamem, przy jednoczesnym braku efektów ubocznych i niekorzystnych interakcji farmakokinetycznych może przyczynić się do opracowania skuteczniejszych metod leczenia padaczki. Jednak konieczne są dalsze badania, które będą miały na celu poznanie dokładnych mechanizmów działania ksantotoksyny i przede wszystkim ocenę jej bezpieczeństwa w zastosowaniu u ludzi.

Kolejne rozdziały zawierają streszczenie w języku polskim i angielskim, wykaz skrótów i tabel. Ostatnią część rozprawy doktorskiej stanowi bardzo



Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Lublinie
ul. prof. Antoniego Gębali 6, 20-093 Lublin

Klinika Neurologii Dziecięcej UM
Oddział Neurologii Dziecięcej

Kierownik Kliniki i Lekarz Kierujący Oddziałem:
prof. dr hab. n. med. Krystyna Mitosek-Szewczyk
tel. 81 71 85 440



Szpital
bez bólu

e-mail: neuro@dsk.lublin.pl

bogate piśmiennictwo w liczbie 302 pozycji. Niestety piśmiennictwo nie jest ponumerowane, nieco obniżając przejrzystość prezentowanej rozprawy doktorskiej.

Po przeanalizowaniu przedstawionej do recenzji rozprawy doktorskiej mgr Jarosława Brydy stwierdzam, że posiada ona nowatorski charakter i stanowi cenny wkład w prace doświadczalne i przedkliniczne nad zagadnieniem lekooporności padaczki i poszukiwaniem nowych rozwiązań terapeutycznych.

Wnioskuje do Rady Naukowej Instytutu Medycyny Wsi w Lublinie o przyjęcie z wyróżnieniem rozprawy doktorskiej mgr Jarosława Brydy pt. „*Wpływ ksantotoksyny (8- metoksypsoralenu) na ochronne działanie wybranych leków przeciwpadaczkowych w teście drgawek psychoruchowych (6Hz) u myszy,*” oraz dopuszczenie Doktoranta do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z wyrazami szacunku

Lublin, 11.11.2019

Magdalena Chwościńska-Krych