



# **UNIwersytet Medyczny** **IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU**

**lek. Anna Gryglas-Dworak**

Katedra Pediatrii i Chorób Rzadkich

Wydział Nauk o Zdrowiu

Tytuł pracy:

**"Wpływ leczenia za pomocą toksyny botulinowej na stan neurologiczny  
dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym"**

Promotor:

**Prof. dr hab. Robert Śmigiel**

Recenzenci:

**dr hab. Jolanta Wierzba, prof. nadzw.**

**dr hab. Ewa Emich-Widera, prof. nadzw.**

**Wrocław, 2019**

## **Życiorys:**

Anna Gryglas-Dworak urodziła się 21.04.1983 r. w Żarach. W 2008 r. ukończyła Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu na Wydziale Lekarskim, a w 2015 r. otrzymała tytuł specjalisty w dziedzinie Neurologii. Od ponad 10 lat poszerza swoją wiedzę medyczną, w szczególności w zakresie bólów głowy i leczenia chorób neurologicznych toksyną botulinową. Na przełomie 2008 i 2009 r. prowadziła badania nad bólami głowy pośród dzieci hospitalizowanych na Oddziale Neurologii Dziecięcej w Szpitalu im. T. Marciniaka we Wrocławiu prowadzonym przez dr Barbarę Ujmę Czapską. W 2015 r. odbywała staż zagraniczny na Oddziale Leczenia Bólów Głowy w Klinice Mayo w Scottsdale, AZ, USA pod kierunkiem prof. Davida Dodicka. Aktywnie uczestniczy w corocznych światowych zjazdach neurologów specjalizujących się w bólach głowy. Jest członkinią Amerykańskiego Towarzystwa Bólów Głowy oraz Międzynarodowego Towarzystwa Bólów Głowy. Prowadzi szkolenia z leczenia toksyną botulinową w migrenie przewlekłej.

## **Wykaz najważniejszych publikacji:**

1. Bóle głowy - przypadki kliniczne. Straburzyński M. Idiopatyczne nadciśnienie śródczaszkowe. Gryglas A, Straburzyński M. Wydawnictwo Medical Education, 2019 - w druku.
2. Migraine and Stroke. What's the Link? What to Do? Curr Neurology and Neurosci Rep. 2017;17(3):22. Gryglas A, Smigiel R.
3. Allergic Rhinitis and Chronic Daily Headaches: Is There a Link? Curr Neurol and Neurosci Rep 2016;16(4):33. Gryglas A.
4. Tężyżka jako częsta przyczyna konsultacji ostrożyłowych - etiologia, objawy i leczenie. Przegl Lek 2015;72(1):20-4. Gryglas A, Dudkowiak R, Smigiel R.

5. The role of diet and antioxidants in the prevention of Alzheimer's disease. J Med Sci. 2016;85:205-212. Dudkowiak R, Gryglas A, Poniewierka E.
6. Recurrent headaches may be caused by cerebral toxoplasmosis. World J Clin Pediatr. 2014;8;3(3):59-68. Prandota J, Gryglas A, Fuglewicz A, i wsp.

Łączna ilość punktów: IF: 6.823      MNiSW/KBN: 84

## **STRESZCZENIE PRACY:**

### **Wstęp:**

Mózgowe porażenie dziecięce jest najczęstszą przyczyną niesprawności ruchowej u dzieci i występuje z częstością 1-3 / 1000 żywych urodzeń. Jest to schorzenie nieuleczalne, z którym dzieci oraz ich rodziny borykają się przez całe życie. 95% dzieci z MPD dożywa wieku dorosłego. W kontekście powyższego, niezwykle ważnym aspektem leczenia w tej grupie chorych powinna być ocena wpływu stosowanych interwencji leczniczych na jakość życia i potrzeby tych pacjentów. Toksyna botulinowa typu A jest szeroko stosowana w leczeniu spastycznej postaci MPD i wiele badań potwierdza jej skuteczność i bezpieczeństwo. Jakkolwiek, jej wpływ na jakość życia i sprawność nie została dotychczas dostatecznie udokumentowana.

### **Cele pracy:**

1. Analiza wpływu leczenia toksyną botulinową na funkcjonowanie pacjentów z MPD w domenach jakości życia, sprawności fizycznej, funkcji kończyny górnej, funkcji kończyny dolnej, podejmowania aktywności, przybierania pozycji ciała/przemieszczania się, bólu, komfortu, higieny oraz oczekiwań rodziców dotyczących leczenia z uwzględnieniem roli wieku i stopnia GMFCS.

2. Ustalenie wpływu współwystępowania bólu na składowe jakości życia.
3. Zbadanie korelacji pomiędzy stopniem GMFCS, płcią, postacią chorobową, współwystępowaniem padaczki, masą urodzeniową, czasem trwania ciąży, miejscem leczenia i rodzajem stosowanej toksyny a jakością życia w grupie badanej.
4. Obserwacja częstości występowania poszczególnych czynników ryzyka MPD w grupie badanej i ocena ich korelacji z jakością życia i poziomem GMFCS.
5. Analiza związku pomiędzy nieprawidłowościami obserwowanymi w rezonansie magnetycznym głowy usystematyzowanymi według MRICS a jakością życia i stopniem GMFCS.

### **Materiał i metody:**

Do badania zakwalifikowano 140 pacjentów z MPD leczonych za pomocą toksyny botulinowej na dwóch Oddziałach Neurologii Dziecięcej we Wrocławiu i na Oddziale Rehabilitacyjnym w Zagórz k. Warszawy. W skład grupy badanej wchodziło 60 dziewczynek i 80 chłopców, wiek pacjentów wynosił 2 - 17 lat (średnia  $7,5 \pm 3,9$  lat). Podział grupy badanej na GMFCS przedstawiał się następująco: GMFCS I - 18,57%, GMFCS II - 30,71%, GMFCS III - 27,86%, GMFCS IV - 15,71%, GMFCS V - 7,14%. Metodą badawczą był walidowany kwestionariusz ankietowy złożony ze 113 pytań powstały w oparciu o kwestionariusz Pediatric Outcomes Data Collection Instrument przetłumaczony na język polski uzupełniony pytaniami własnymi. Kwestionariusz wypełniany był przez rodziców/opiekunów dzieci dwukrotnie, przed leczeniem BoNT-A oraz 4 - 10 tyg. po tym leczeniu. W jego skład wchodziły domeny oceniające: jakość życia, sprawność fizyczną, funkcję kończyny górnej, funkcję kończyny dolnej, podejmowanie aktywności, przybieranie pozycji, ból, komfort, higienę, komunikację, oczekiwania rodziców dotyczące leczenia. U każdego pacjenta wykonywano ocenę

neurologiczną oraz ocenę stanu funkcjonalnego przed leczeniem BoNT-A oraz 4 - 10 tyg. po tym leczeniu.

### **Wyniki:**

Odnotowano, iż jakość życia w grupie badanej 4 - 10 tyg. po leczeniu BoNT-A poprawiła się w porównaniu do stanu przed tym leczeniem średnio o 3,5 pkt ( $p = 0,016$ ). Zaobserwowano wzrost sprawności fizycznej po BoNT-A, która była wyższa niż przed leczeniem średnio o 3,9 pkt ( $p < 0,001$ ). Poprawa sprawności dotyczyła zarówno funkcji kończyny górnej (wzrost o 2,7 pkt), jak i funkcji kończyny dolnej (wzrost o 4,9 pkt). Leczenie BoNT-A korzystnie wpłynęło na podejmowanie aktywności (poprawa średnio o 2,9 pkt,  $p = 0,004$ ), higienę (wzrost o 7,0 pkt,  $p < 0,001$ ). U pacjentów grupy badanej odnotowano również mniejsze natężenie bólu (poprawa o 3,2 pkt,  $p = 0,006$ ). Oczekiwania rodziców po 4 - 10 tyg. od leczenia BoNT-A były wyższe niż przed leczeniem średnio o 4,1 pkt ( $p < 0,001$ ).

Zaobserwowano istotny statystycznie związek między odczuwaniem bólu a poziomem sprawności ruchowej ( $p < 0,001$ ). U dzieci pozbawionych dolegliwości bólowych odnotowano istotnie lepszy przeciętny poziom GMFCS (2 vs 3;  $p < 0,001$ ).

Płeć nie miała istotnego statystycznie związku z jakością życia, poziomem GMFCS oraz postacią chorobową ( $p > 0,05$ ).

U dzieci z tetraplegią odnotowano niższą jakość życia niż u dzieci z diplegią i z hemiplegią (41,9 pkt, 69,0 pkt, 76,5 pkt;  $p < 0,001$ ). W hemiplegii stopień GMFCS był niższy ( $p < 0,001$ ), a w tetraplegii wyższy ( $p < 0,001$ ) niż w pozostałych postaciach chorobowych.

W grupie badanej u 53 pacjentów odnotowano współistnienie padaczki (37,86%). Jakość życia pacjentów obciążonych padaczką była niższa niż pacjentów bez współistniejącej padaczki zarówno przed leczeniem BoNT-A (48,3 pkt vs 66,9 pkt;  $p < 0,001$ ) jak i po tym leczeniu (50,1 pkt vs 71,5 pkt;  $p < 0,001$ ). Ponadto zauważono, iż jakość życia bardziej poprawiła się w grupie pacjentów bez współistniejącej padaczki ( $p = 0,021$ ). Pacjenci

obciążeni rozpoznaniem padaczki wykazywali istotnie wyższy stopień GMFCS w porównaniu do części grupy badanej bez rozpoznanej padaczki ( $p = 0,007$ ).

Nie zaobserwowano istotnego statystycznie związku między tygodniem urodzenia dziecka a jakością życia oraz między tygodniem urodzenia dziecka a poziomem GMFCS ( $p > 0,05$ ). Nie zaobserwowano również istotnego statystycznie związku między miejscem leczenia dziecka a jakością życia ( $p > 0,05$ ) i poziomem funkcji motoryki dużej mierzonej za pomocą GMFCS ( $p > 0,05$ ), jednak zaobserwowano istotną statystycznie różnicę dotyczącą poprawy jakości życia po leczeniu BoNT-A wśród dzieci leczonych w Zagórz.

W grupie badanej stwierdzono następujące czynniki ryzyka MPD: przedwczesny poród, niska masa urodzeniowa, powikłania okresu okołourodzeniowego, nieprawidłowości dotyczących łożyska i/lub pępowiny, infekcje u dziecka oraz u matki, niedotlenienie okołoporodowe, choroby matki w czasie ciąży inne niż infekcje, nieprawidłowości wód płodowych, urazy, czynniki genetyczne. Spośród powyższych czynników ryzyka pierwszych sześć występowało u ponad 10% grupy badanej.

Średnia jakość życia pacjentów z dominującym uszkodzeniem istoty szarej była wyższa niż u pozostałych pacjentów i wynosiła średnio 81,5 pkt podczas gdy średnia jakość życia pacjentów z pozostałymi obrazami MRI mózgowia wynosiła 50,1 - 65,4 pkt ( $p = 0,022$ ).

### **Wnioski:**

1. Leczenie BoNT-A już w pierwszym cyklu poprawia jakość życia, sprawność fizyczną, funkcję kończyny górnej, funkcję kończyny dolnej, podejmowanie aktywności, higienę, jak również łagodzi ból u pacjentów z MPD.
2. Współistnienie bólu u pacjentów z MPD wiąże się z niższą jakością życia oraz negatywnym wpływem na sprawność ogólną, funkcję kończyny górnej, funkcję kończyny dolnej, podejmowanie aktywności, przybieranie pozycji, higienę i komunikację.

3. Pacjenci z hemiplegią cechują się istotnie lepszą jakością życia i niższym stopniem funkcji motoryki dużej w skali GMFCS niż pacjenci z diplegią i tetraplegią, a pacjenci z tetraplegią cechują się istotnie gorszą jakością życia i wyższym stopniem GMFCS niż pacjenci z diplegią i hemiplegią.
4. Współwystępowanie padaczki w MPD wpływa na niższą jakość życia i na wyższy stopień GMFCS. Pacjenci bez współistniejącej padaczki osiągają większą poprawę po leczeniu BoNT-A w porównaniu do pacjentów z padaczką.
5. Przedwczesny poród, niska masa urodzeniowa, powikłania okresu okołourodzeniowego, nieprawidłowości łożyska lub pępowiny, infekcje oraz niedotlenienie okołoporodowe są najczęściej występującymi czynnikami ryzyka MPD.
6. U pacjentów z dominującym uszkodzeniem istoty szarej w MRI mózgowia stwierdzono znamienne wyższą jakość życia.