

dr hab. n.med. Jacek
Staszewski Klinika
Neurologii
Wojskowy Instytut Medyczny
ul Szaserów 128, 04-141 Warszawa

Warszawa dn.09.08.2024 r.

OCENA

Rozprawy doktorskiej lek. Barbary Rędzia-Ogrodnik pt.

„Korelacje pomiędzy zmianami w rezonansie magnetycznym mózgu, a nasileniem zespołu neurologicznego w chorobie Wilsona”

przedstawionej

Radzie Naukowej Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska lek. Barbary Rędzia-Ogrodnik została wykonana pod opieką naukową Pana dr hab.n.med. Tomasza Litwina, Profesora Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie oraz promotora pomocniczego Pani dr hab. n. med. Marty Skowrońskiej.

Rozprawa ma typowy układ i obejmuje łącznie wraz z załącznikami 120 stron maszynopisu. Cytowanych jest 153 pozycji prawidłowo dobranego piśmiennictwa, z czego 16 pochodzi z ostatnich 5 lat.

1. Tematyka, problemy naukowe podjęte w rozprawie, ich oryginalność oraz znaczenie dla nauki i praktyki.

Dysertacja porusza ważne i dotychczas mało poznane zagadnienie naukowe obejmujące określenie związku między objawami i przebiegiem choroby Wilsona - rzadko występującej, genetycznie uwarunkowanej choroby powodującej nadmierne gromadzenie miedzi w organizmie a zmianami w obrazowaniu ośrodkowego układu

nerwowego (OUN) metodą rezonansu magnetycznego (RM).

Choroba Wilsona (zwyrodnienie wątrobowo-soczewkowe) jest spowodowana zaburzeniami w transporcie miedzi i nadmiernego gromadzenia miedzi w tkankach, głównie w wątrobie, którego podłożem jest defekt genu kodującego białko transportujące miedź z hepatocytów. Następstwem defektu jest upośledzenie wydalania miedzi z żółcią, jej gromadzenie się w wątrobie, a potem także w mózgu, nerkach, rogówce i innych narządach, co prowadzi do ich trwałego uszkodzenia i śmierci pacjenta w ciągu kilku lat od wystąpienia pierwszych objawów, o ile nie zastosuje się skutecznego leczenia.

Pierwsze objawy pojawiają się w szerokim przedziale wieku między 5 a 40 rż, rzadko w wieku późniejszym i są zazwyczaj nieswoiste. Rozpoznanie jest trudne, a obraz kliniczny jest bardzo zróżnicowany i może obejmować różne układy i narządy. Nieleczona choroba Wilsona stanowi poważne zagrożenie postępującym pogorszeniem stanu neurologicznego lub postępującą i śmiertelną chorobą wątroby. Szybka terapia może zapobiec lub złagodzić te powikłania. Ponieważ choroba Wilsona należy do grupy chorób rzadkich, opracowania źródłowe dotyczące możliwych zmian w badaniach RM wykonanych na wstępnym etapie diagnostycznym, oraz zależności pomiędzy zmianami w obrazowaniu OUN a objawami klinicznymi przed włączeniem leczenia, są nieliczne. Ze względu na wchodzące nowe terapie w chorobie Wilsona, niezbędne jest zwalidowanie lub stworzenie nowych skal oceny klinicznej obejmujących obraz radiologiczny jako jeden z markerów uszkodzenia OUN.

Celem badania naukowego będącego podstawą dysertacji było wykazanie korelacji pomiędzy zmianami w RM mózgu, a nasileniem zespołu neurologicznego w chorobie Wilsona w oparciu o materiał badawczy zgromadzony w ośrodku referencyjnym. Należy podkreślić, że jest to pierwsza polska praca kompleksowo

oceniające te zagadnienia a opublikowane wyniki międzynarodowych analiz są niepełne i oparte na małych liczebnie grupach badanych. Badanie jest zatem istotne z perspektywy lepszego zrozumienia przebiegu choroby Wilsona jak również określenia przydatności diagnostycznej RM w rozpoznaniu i monitorowaniu leczenia choroby Wilsona.

2. Ocena źródeł i stanu wiedzy w obszarze związanym z tematyką rozprawy

Doktorantka, w sposób niezwykle uporządkowany, syntetyczny, na 40 stronach rozprawy podsumowała dane z piśmiennictwa dotyczące epidemiologii, etiologii i patogenez, obrazu klinicznego, diagnostyki, różnicowania i leczenia choroby Wilsona. W tym szczegółowym opisie na wysoką ocenę zasługuje omówienie zróżnicowanych objawów radiologicznych choroby Wilsona w odniesieniu do metod RM. Szeroko przedstawione zostały objawy radiologiczne w tym charakterystyka ognisk zmienionego sygnału, atrofii, obrazowania dyfuzyjnego i spektroskopii. Rozdział jest ilustrowany licznymi przykładowymi zdjęciami radiologicznymi pochodzącymi z Ośrodka Autorki i wymaga to szczególnego podkreślenia ponieważ w innych dostępnych opracowaniach brakuje tak bogatej dokumentacji radiologicznej.

3. Ocena merytoryczna rozprawy

W przedstawianej pracy doktorskiej postawiono hipotezę, że badanie OUN metodą RM może być użytecznym narzędziem diagnostycznym zarówno na etapie rozpoznawania choroby jak i monitorowania przebiegu choroby w tym postępów leczenia. Stanowiła ona konsekwencję opisanego we wstępie podsumowania aktualnej wiedzy dotyczącej rozpoznania i metod diagnostycznych mających zastosowanie w chorobie Wilsona.

Autorka postawiła trzy cele pracy obejmujące:

1) określenie typowych zmian w badaniach OUN metodą RM wykonanych u pacjentów z chorobą Wilsona przed wdrożeniem leczenia;

2) ocenę związku lokalizacji uszkodzenia OUN z postacią choroby (oraz objawami neurologicznymi);

3) ocenę związku pomiędzy zmianami w RM kwalifikowanymi według proponowanej ilościowej skali oceny RM a zaawansowaniem deficytów neurologicznych i niepełnosprawnością oznaczoną w skali UWDRS.

Kryteria włączenia obejmowały potwierdzenie u pacjenta choroby Wilsona badaniem klinicznym, wynikami biochemicznej oceny metabolizmu miedzi oraz badaniami genetycznymi. Wszyscy pacjenci spełniali kryteria diagnostyczne choroby Wilsona wg. indeksu Lipskiego oraz mieli wykonane obrazowanie RM na tym samym aparacie w Zakładzie Neuroradiologii Instytutu Psychiatrii i Neurologii. Badania RM były oceniane retrospektywnie, wyłącznie przez jednego radiologa. W ocenie nasilenia zmian w obrazach rezonansowych wykorzystano ilościową skalę oceny zaawansowania zmian w RM mózgu w chorobie Wilsona a ocenę zaniku korowego i mózdzkowego przeprowadzono w skali wizualnej na podstawie wyniku ogólnego zaniku korowego. Postać choroby definiowano na podstawie obecności objawów klinicznych choroby w chwili rozpoznania, jako neurologiczną bądź wątrobową (wg Ferenciego). Dane dotyczące stanu klinicznego chorych oraz oceny deficytów neurologicznych dokonano z zastosowaniem skali UWDRS i pozyskano z elektronicznej bazy danych Instytutu Psychiatrii i Neurologii obejmującej pacjentów leczonych w II Klinice Psychiatrii i Neurologii. Zebrane dane umożliwiły określenie zależności pomiędzy nasileniem zmian w RM oszacowanych wg ilościowej skali zaawansowania zmian w RM w chorobie Wilsona a postaciami choroby Wilsona (presymptomatyczną, neurologiczną bądź wątrobową) oraz stopniem zaawansowania

choroby neurologicznej ocenianym w skali UWDRS a także parametrami metabolizmu miedzi. Projekt badania uzyskał zgodę Komisja Bioetycznej działającej przy Instytucie Psychiatrii i Neurologii w Warszawie (numer uchwały 24/2016).

Kryteria doboru oraz metodyka badawcza w tym metody analizy statystycznej są prawidłowe i nie budzą wątpliwości. Na wysoką ocenę zasługują przyjęte przez Doktorantkę szczegółowe skale oceny klinicznej i radiologicznej oraz zróżnicowanie zmian radiologicznych w podziale na zmiany potencjalnie odwracalne tzw. ostre oraz nieodwracalne tzn. przewlekłe, ponieważ rozróżnienie typu zmian może być użyteczne dla lekarza klinicysty z uwagi na odmienne konsekwencje terapeutyczne.

Rozdział rozprawy doktorskiej poświęcony wynikom stanowi syntetyczne podsumowanie uzyskanych wyników. Do analizy zakwalifikowano 100 chorych z nowo rozpoznaną chorobą Wilsona, przed włączeniem leczenia lekami przeciwmiedziowymi, kolejno hospitalizowanych w Instytucie Psychiatrii i Neurologii w Warszawie od 01.06 2011 do 01.06.2016. Postać neurologiczną stwierdzono u 55 chorych, postać wątrobową u 31, a 14 chorych nie wykazywało klinicznych objawów choroby. Nieprawidłowości w badaniach RM mózgu u pacjentów z chorobą Wilsona stwierdzono we wszystkich postaciach choroby, najczęściej w neurologicznej, następnie wątrobowej a tylko w pojedynczym przypadku w postaci presymptomatycznej. Doktorantka wykazała istotną statystycznie zależność pomiędzy obecnością zmian ogniskowych w gałkach białych, skorupach, jądrach ogoniastych, wzgórzach, śródmózgowiu oraz moście a wystąpieniem objawów neurologicznych. Zmiany ostre i przewlekłe oraz zanik stwierdzono u większości badanych z tą postacią choroby Wilsona i tylko w małym odsetku w postaci wątrobowej. Zmiany te istotnie korelowały z nasileniem objawów neurologicznych ocenianych w części II i III skali UWDRS. Stwierdzono również istotne korelacje między stężeniem ceruloplazminy i

miedzi w surowicy, a zmianami ostrymi w RM . Nie stwierdzono tych zależności pomiędzy parametrami metabolizmu a przewlekłym oraz całkowitym uszkodzeniem mózgu w RM. Szkoda, że nie podano częstości występowania pierścienia Kaysera-Fleischera w zależności od postaci choroby oraz nie poddano ocenie zależności między tym objawem a zmianami radiologicznymi jak również brak jest informacji odnośnie częstości objawów wątrobowych u chorych z postacią neurologiczną. Te uwagi nie wpływają na bardzo wysoką ocenę tej części pracy ponieważ te zagadnienia nie stanowiły głównych celów pracy.

W części dysertacji poświęconej dyskusji Autorka interpretuje uzyskane rezultaty i porównuje je z danymi z aktualnego piśmiennictwa, jak również przedstawia perspektywy przyszłych badań. Lektura tych rozważań wskazuje na bardzo dobrą wiedzę teoretyczną i praktyczną Doktorantki w dziedzinie prowadzonych badań oraz umiejętność analizy uzyskanych danych badawczych.

Uzupełnieniem tego rozdziału powinno być także wskazanie przez Autorkę praktycznych wskazówek dla lekarzy neurologów dotyczących wykorzystania uzyskanych wyników dla poprawy rozpoznania choroby Wilsona na jej wczesnym etapie. Czy przypadkowe stwierdzenie w MR zmian o opisywanym charakterze powinno być wskazaniem do skriningowego oznaczenia markerów biochemicznych u osób neurologicznie bezobjawowych?

Należy podkreślić, że przedstawiona praca wnosi istotny wkład w poznaniu ważnego i złożonego problemu naukowego. Na podstawie przeprowadzonej pracy naukowej, interpretacji uzyskanych danych naukowych Autorka sformułowała prawidłowe wnioski odpowiadające celom badania, wskazujące że:

- zmiany w badaniach RM mózgu są częste i mogą występować w każdej postaci choroby a obecność oraz nasilenie zmian ma związek z postacią kliniczną, i zespołem neurologicznym oraz wynikiem w skali UWDRS

- neuroradiologiczne objawy choroby Wilsona powinny być uwzględniane w różnicowaniu zespołów pozapiramidowych,

- istnieje związek pomiędzy metabolizmem miedzi a ostrym uszkodzeniem stwierdzanym w badaniu obrazowym MR.

Przedstawione wnioski są praktyczne, ważne, uzupełniają dotychczasową wiedzę odnośnie ważnej i zbyt rzadko rozpoznawanej choroby. Dalsze prace badawcze w kierunku ustalenia opisywanych powiązań powinny być rozwijane w przyszłości.

Rozprawę kończą poprawne streszczenia w języku polskim i angielskim, brakuje jednak podania słów kluczowych.

4. Ocena strony redakcyjnej

Rozprawa została prawidłowo zredagowana, zawiera tylko pojedyncze błędy literowe.

5. Wnioski końcowe

Rozprawa doktorska pt spełnia warunki określone w art.187 ustawy z dnia 20 lipca 2018r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t.j. Dz.U. z 2021r.poz.478 ze zm.). Biorąc powyższe pod uwagę mam zaszczyt przedłożyć Wysokiej Radzie Naukowej Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie pozytywną ocenę rozprawy wraz z wnioskiem o dopuszczenie lek. Barbarę Rędzia-Ogrodnik do dalszych etapów przewodu doktorskiego oraz o wyróżnienie pracy.

dr hab. n.med. Jacek Staszewski
specjalista neurolog
7959330