



WARSZAWSKI
UNIwersytet
MEDYCZNY

KATEDRA I KLINIKA NEUROLOGII

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu BIURO RADY DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE	
wpl. dnia	03-10-2024
L. dz. RN-BM/	1345

Warszawa, 10.09.2024 r.

Dr hab. n. med. Anna Potulska-Chromik

Katedra i Klinika Neurologii

Wydział lekarski

Warszawski Uniwersytet Medyczny

Recenzja Rozprawy Doktorskiej

pt."Elektrofizjologiczna ocena czynności mózgu u chorych z rdzeniowym zanikiem mięśni" lek. Jakuba Ubysza.

Przedstawiona do oceny dysertacja doktorska została wykonana pod kierunkiem promotor dr hab. Anny Pokryszko Dragan, prof. UMW.

We wstępie jak słusznie podkreślono rdzeniowe zaniki mięśni to heterogenna grupa genetycznie uwarunkowanych chorób, gdzie najczęstszym schorzeniem jest proksymalny rdzeniowy zanik mięśni, spowodowany mutacjami genu SMN1 na chromosomie 5q, o dziedziczeniu autosomalnie recesywnym. Z tego względu nazwa „rdzeniowy zanik mięśni” oraz skrót „SMA” (ang. spinal muscular atrophy) są stosowane w celu określenia tej konkretnej jednostki chorobowej, której poszerzenie charakterystyki było celem przedstawionej dysertacji.

Jest to najczęstsza choroba genetyczna układu nerwowego o dziedziczeniu autosomalnie recesywnym. Na podstawie rejestru chorób nerwowo-mięśniowych prowadzonego przez Klinikę Neurologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w ramach programu TREAT-NMD) oraz danych NFZ szacuje się, że w Polsce żyje aktualnie ok. 1200 chorych z SMA, w tym ok. połowę stanowią osoby dorosłe, dlatego też głębsza ocena

kliniczna i potencjalne zajęcie ośrodkowego układu nerwowego ma istotne znaczenie zarówno kliniczne jak i naukowe, tym bardziej, że w wyniku mutacji genu SMN1 dochodzi do istotnego niedoboru białka SMN powszechnie uznawanego za niezbędne do „przeżycia” oraz rozwoju dolnego neuronu ruchowego. Poszerzenie wiedzy na temat potencjalnego zajęcia górnego neuronu ruchowego czy neuronów czuciowych uważam za uzasadnione.

Przedłożona do oceny praca **pt Elektrofizjologiczna ocena czynności mózgu u chorych z rdzeniowym zanikiem mięśni** „, przez lek. Jakuba Ubysza istotnie wzbogaca wiedzę na temat funkcji ośrodkowego układu nerwowego u chorych z genetycznym uszkodzeniem dolnego neuronu ruchowego.

Recenzowana rozprawa na stopień doktora ma układ typowy dla klasycznych dysertacji doktorskich przygotowanych jako pisemna praca Doktoranta. Monografia liczy 112 stron i obejmuje: wykaz skrótów i spis treści, wstęp, założenia i cele pracy, materiał i metody, wyniki, omówienie wyników, wnioski, streszczenia: w języku polskim i angielskim, piśmiennictwo., spis tabel rycin. Ponadto w pracy zamieszczono 15 rycin oraz 20 tabel, co zdecydowanie poprawia odbiór merytoryczny przedstawianych zagadnień.

We wstępie lek. Jakub Ubysz zawarł definicje i rys historyczny SMA, epidemiologię, etiologię, w tym rolę i znaczenie białka SMN1, badania diagnostyczne EMG i laboratoryjne, leczenie farmakologiczne, leczenie wspomagające i opiekę interdyscyplinarną nad chorymi na SMA. Rdzeniowy zanik mięśni słusznie przedstawiono jako chorobę ogólnoustrojową, w tym zaprezentowano aktualne doniesienia nt. spektrum zmian w układzie nerwowym oraz omówiono elektrofizjologiczne metody oceny funkcji ośrodkowego układu nerwowego (elektroencefalografię i potencjały wywołane). Założenia pracy przede wszystkim dotyczyły niewyjaśnionej przyczyny wybiórczego uszkodzenia obwodowego neuronu ruchowego w SMA i wskazywały na istotność pogłębionych badań nad potencjalnym strukturalnym i funkcjonalnym zajęciem ośrodkowego układu nerwowego u chorych na SMA. Całość pracy oparto na ocenach wykonanych u 35 pacjentów (SMA): 15 kobiet i 20 mężczyzn, w wieku od 18 do 56 lat (średnio 35,3 lat) leczonych w ramach programu Leczenia Rdzeniowego Zaniku Mięśni (B.102.FM) w latach 2019 – 2023.

Kryteria włączenia do badania obejmowały:

- rozpoznanie SMA ustalone w oparciu o obraz kliniczny i badanie genetyczne (homozygotyczna delecja eksonu 7 lub 7 i 8 w genie SMN1 na chromosomie 5q)

Jako cel swoich badań lek Jakub Ubysz wskazał elektrofizjologiczną ocenę funkcji ośrodkowego układu nerwowego u chorych na SMA, przy użyciu elektroencefalografii oraz potencjałów wywołanych, w odniesieniu do genetycznego podłoża SMA, stanu klinicznego i funkcjonalnego chorych oraz wybranych parametrów laboratoryjnych.

Szczegółowe cele pracy stanowiły:

- ocenę zapisu EEG u chorych na SMA
- ocenę parametrów wzrokowych, słuchowych i somatosensorycznych potencjałów wywołanych pozwalających na ocenę szlaków czuciowych u chorych na SMA
- poszukiwanie zależności między parametrami elektrofizjologicznymi a klinicznymi wskaźnikami uszkodzenia neuronu ruchowego i stanu funkcjonalnego chorych
- poszukiwanie zależności między parametrami elektrofizjologicznymi a wybranymi markerami genetycznymi i biochemicznymi

Ponadto charakterystykę badanej grupy uzupełniono o ocenę jakości życia przy użyciu skali WHO-QOL BREF.

Przedstawione w dalszej części pracy wyniki odpowiadają na wcześniej postawione pytania i cele.

Wyniki uzyskanych badań poddano opracowaniu statystycznemu.

Dla wszystkich grup zostały wyliczone liczba przypadków (n), średnia, odchylenie standardowe (SD), mediana, zakres (min.-max.) oraz dolny i górny kwartył (Q1, Q3) badanych parametrów ilościowych. Zmienne jakościowe przedstawiono jako wartości bezwzględne i odsetki (%). Analizę statystyczną przeprowadzono wykorzystując komputerowe pakiety programów statystycznych EPIINFO Ver. 7.2.5.0 oraz Statistica Ver. 13.3.

W części poświęconej omówieniu wyników Doktorant wykazał:

- prawidłowy zapis spoczynkowy EEG u wszystkich pacjentów, nieprawidłowości w zapisie EEG w trakcie prób aktywacyjnych stwierdzono u 4 osób z grupy badanej (11,4%), z kolei nieprawidłowe wyniki VEP (amplitudy i/lub latencje) stwierdzono łącznie u 12 osób (34,3%) z grupy badanej, w tym nieprawidłowe latencje - u 10 chorych (28,6%). Jednostronnie

wydłużoną latencję P100 stwierdzono u 5 chorych (14,3%) , obustronnie wydłużoną latencję P100 – u 2 (5,7%), wydłużoną latencję względną - u 5 (14,3%), a nieprawidłowe amplitudy – u 2 (5,7%). Nieprawidłowe wyniki BAEP stwierdzono łącznie u 10 (28,6%) osób. Nieprawidłowe wyniki SSEP uzyskano łącznie u 17 (62,9%) osób.

W dalszej części pracy lek. Jakub Ubysz ocenił zależności między parametrami elektrofizjologicznymi a badanymi czynnikami tj. czynnikami demograficznymi, wskaźnikami antropometrycznymi, czynnikami klinicznymi (w tym typ i przebieg SMA), stanem funkcjonalnym, parametrami biochemicznymi, wskaźnikami jakości życia.

W części pracy poświęconej omówieniu wyników w bardzo syntetyczny sposób zinterpretowano możliwe przyczyny nieprawidłowości stwierdzonych u pacjentów z SMA. Niski odsetek nieprawidłowych zapisów EEG w badanej grupie (porównywalny z populacją osób zdrowych) oraz niewielkie nasilenie zarejestrowanych zmian (wyłącznie pod wpływem prób aktywacyjnych) nie pozwalają traktować ich jako przejawu subklinicznych zaburzeń czynności bioelektrycznej u chorych na SMA. Nieprawidłowości stwierdzane w VEP wskazały na niespecyficzne, asymetryczne zaburzenia przewodnictwa w zakresie drogi wzrokowej, z kolei nieprawidłowe parametry BAEP odpowiadają najprawdopodobniej zaburzeniom integralności różnych etapów drogi słuchowej. Największy odsetek nieprawidłowych wyników w grupie chorych (63%) uzyskano w badaniu SSEP (w tym nieprawidłowe latencje u 57%, a amplitudy – u 23. Wydłużenie latencji /interlatencji SSEP wskazuje na zaburzenia przewodnictwa w obrębie obwodowego i ośrodkowego odcinka dróg czuciowych. Omówienie wyników doktorant uzupełnił o trafnie dobrane i aktualne doniesienia dotyczące podobnych odchyień w innych pracach naukowych.

Autor pracy słusznie podkreślił, że w badanej grupie SMA wszystkie stwierdzone nieprawidłowości parametrów potencjałów wywołanych miały charakter subkliniczny. Zaburzenia widzenia i słuchu stanowiły kryterium wykluczające z grupy badanej, u chorych nie stwierdzono także w wywiadzie lub badaniu przedmiotowym zaburzeń czucia. Należy podkreślić, że praca ma charakter nowatorski, ponieważ piśmiennictwie na temat klasycznej postaci SMA dostępne są tylko pojedyncze doniesienia dotyczące oceny dróg czuciowych w tej grupie chorych.

Autor przedstawił aktualnie obowiązujące hipotezy i koncepcje, które mogą tłumaczyć podkliniczne zajęcie neuronów czuciowych u chorych na SMA, niewątpliwie najistotniejszą z nich wydaje się koncepcja SMA jako choroby ogólnoustrojowej, w której niedostateczna ekspresja białka SMN w różnych tkankach/strukturach stanowi

przyczynę objawów wykraczających poza uszkodzenie dolnego neuronu ruchowego. Bardzo cennym elementem pracy jest podrozdział poświęcony ograniczeniom pracy i dalszym planom badawczym, co świadczy o dużej dojrzałości autora.

Rozprawa doktorska napisana jest poprawnym językiem, bez większych błędów stylistycznych czy interpunkcyjnych.

Doktorant w sposób prawidłowy zaplanował, a następnie przeprowadził swoje badania z wykorzystaniem adekwatnych metod analizy statystycznej. W realizacji programu badań lek. Jakub Ubysz wykazał się elokwencją i znajomością teoretyczną podjętego tematu oraz dużym doświadczeniem klinicznym. Uzyskane wyniki zostały szczegółowo przedstawione i logicznie omówione.

Pewnymi minusami przedstawionej dysertacji są:

1. brak publikacji powstałej na jej podstawie
2. zbyt szczegółowy wstęp (w tym rys historyczny SMA), który stanowi ponad 30% pracy, ponadto opisane we wstępie leczenie i opieka medyczna, choć szalenie ważne i przełomowe w SMA omówione w tej pracy, nie są związane bezpośrednio z tematem dysertacji
3. ważnym elementem pracy oceniającej czynność ośrodkowego układu nerwowego byłoby także wykorzystanie testów do funkcji kognitywnych (uważa się że populacja pacjentów chorych na SMA ma podwyższony iloraz inteligencji, więc być może brak prawidłowej funkcji dolnego motoneuronu sprzyja rozwojowi połączeń interneuronalnych w korze mózgu)

Wniosek końcowy

Bardzo dobrze oceniam wartość merytoryczną przedstawionej pracy. Poszczególne rozdziały dysertacji zostały opracowane z odpowiednią starannością i właściwymi odnośnikami literaturowymi, a stosowane przez Doktoranta metody zostały właściwie dobrane i wykorzystane do osiągnięcia zdefiniowanych celów. Dokładnie oceniono stan kliniczny grupy badanej, co świadczy o bardzo dużym zaangażowaniu lek. Jakuba Ubysza w przygotowanie tej pracy, nie tylko jako badacza, ale także klinicysty. Zaprezentowane przez Doktoranta wyniki wskazują na umiejętność planowania i prowadzenia badań naukowych i dobre opanowanie metod badawczych, a także dużą wiedzę teoretyczną oraz doświadczenie kliniczne w zakresie postępowania u chorych na SMA

Stwierdzam, że rozprawa doktorska pt. **Elektrofizjologiczna ocena czynności mózgu u chorych z rdzeniowym zanikiem mięśni** spełnia warunki określone w art. 13 ust1 Ustawy z dnia 14.03.2003 o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U.Nr65, poz.595, z późn.zm.). Na tej podstawie wnioskuję do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im.Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie lek.Jakuba Ubysza do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Ponadto w związku z oryginalnym i nowatorskim podejściem do obiektywnej oceny zaburzeń ze strony górnego neuronu ruchowego oraz dróg czuciowych zwracam się do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im.Piastów Śląskich we Wrocławiu o nadanie tytułu wyróżnienia pracy lek.Jakuba Ubysza **pt.Elektrofizjologiczna ocena czynności mózgu u chorych z rdzeniowym zanikiem mięśni**.

Dr hab. med.
Anna Potulska-Chromik
specjalista neurolog dziecięcy
specjalista neurolog
1652815



Dr hab. med. Anna Potulska-Chromik