

RECENZJA

rozprawy na stopień doktora nauk medycznych

lek. med. Izabeli Winkel

pt. „Ocena poziomu alfa synukleiny i innych biomarkerów w płynie mózgowo-rdzeniowym u pacjentów z chorobą Alzheimerą”

Postęp w wielu dziedzinach medycyny wpłynął w zdecydowany sposób na długość i jakość życia człowieka. Żyjemy więc dłużej i często w lepszym komforcie niż jeszcze kilkadziesiąt lat temu. Ale ten postęp ma też swoją cenę. Starzejące się społeczeństwa są w większym stopniu narażone na wiele chorób, dla których wiek stał się niemodyfikowalnym czynnikiem ryzyka. Tych chorób jest dość pokaźna ilość. Jedną z nich jest niewątpliwie „królowa wśród otępień” – choroba Alzheimerą.

Choroba Alzheimerą jest najczęstszą przyczyną otępień wieku podeszłego. Znana od dawna. Jej pierwszy opis zawdzięczamy niemieckiemu psychiatrze i neuropatologowi Aloisowi Alzheimerowi. Jako pierwszy opisał charakterystyczne zmiany patologiczne w mózgu, wybarwiając je metodą srebrzenia, równocześnie powiązując te fakty z objawami otępiennymi. To stało się podwaliną dla dzisiejszego spojrzenia na chorobę Alzheimerą jako zwyrodnienia mózgu, spowodowanego odkładaniem się białek głównie β -amyloidu i białka tau o patologicznej strukturze β -fałdowej. Dochodzi do tego w wyniku wielu złożonych procesów, które prowadzą do zaniku komórek nerwowych i ich licznych połączeń. W efekcie w obrazie klinicznym dominują zaburzenia pamięci i innych funkcji poznawczych, z towarzyszącymi zaburzeniami nastroju, zachowania, w efekcie doprowadzając do braku możliwości samodzielnego funkcjonowania w życiu codziennym.

Wszelkie prognozy epidemiologiczne są zbieżne w jednym punkcie, a mianowicie, że liczba chorych z różnymi typami otępień w tym z chorobą Alzheimerą będzie systematycznie wzrastała. Ukuła się zasada, że w grupie wiekowej 65-85 wzrost wieku o 5 lat podwaja zachorowalność na chorobę Alzheimerą. W Polsce obecnie szacuje się liczbę osób z otępieniem na około 0.5mln, z czego połowa z nich ma otępienie typu Alzheimerowskiego.

Perspektywa gwałtownego wzrostu liczby chorych z różnego typu otępieniami stawia przed współczesną medycyną wiele trudnych wyzwań. Próby ustalenia przyczyny otępień w tym także choroby Alzheimerą nie są proste nie tylko ze względu na wiele czynników które ją powodują, ale także na fakt, że trudno często odróżnić mechanizmy powodujących naturalny proces starzenia się organizmu, od tych które bezpośrednio powodują otępienie.

Choroba Alzheimera jest tego dobrym przykładem. Głównymi jak się wydaje czynnikami sprawczymi obumierania neuronów jest odkładanie się białek o patologicznej strukturze β -fałdowe tj β -amyloidu i hiperfosforylowanego białka tau, które wyzwalają proces apoptozy komórek nerwowych. Ale okazuje się, że w tym procesie zaangażowane są też i inne białka takie jak np. α -synukleina czy jądrowe białko TDP43. Nie bez znaczenia jest też pobudzenie komórek gleju, co aktywuje proces zapalny i związane z nimi interleukiny, tlenek azotu, wolne rodniki itd.

Nie można też pominąć czynników genetycznych. Nosicielstwo mutacji genów dla β APP (β -amyloid precursor protein) albo preseniliny 1 i 2 jest przyczyną prawie w 100% zachorowań na chorobę Alzheimera.

Na rozwój choroby ma niewątpliwy wpływ ukrwienie układu nerwowego, a więc stan naczyń mózgowych, od którego w dużym stopniu zależy zarówno czas początku objawów klinicznych jak i szybkość postępu choroby.

Wymienienie tylko najważniejszych czynników odpowiadających za otępienie typu Alzheimerowskiego wskazuje na fakt, jak niezwykle złożony jest to proces i jak trudno będzie znaleźć lek, który zablokuje rozwój choroby.

Również niezwykle ważnym elementem w postępowaniu klinicznym jest postawienie jak najwcześniej właściwego rozpoznania. Tylko w taki sposób możemy liczyć na opóźnienie procesu chorobowego w dobie współczesnych możliwości farmakologicznych. Dlatego tak ważne jest poszukiwanie różnych markerów, by rozpoznawania choroby było możliwe jak najwcześniej.

Podsumowując:

Sukcesywne wydłużanie się życia, przy wciąż rosnącej liczbie chorych z otępieniem wskazuje na to to, że w przyszłości choroba Alzheimera będzie mieć większy zasięg niż w chwili obecnej. Dlatego niezmiernie ważne są badania dotyczące zarówno przyczyn otępień w tym szczególnie choroby Alzheimera, mechanizmów wpływających na ich przebieg, wczesnej diagnostyki oraz skutecznego leczenia przyczynowego.

Z przyjemnością więc zapoznałem się z pracą doktorską lek. med. Izabeli Winkiel pt. „Ocena poziomu alfa-synukleiny i innych biomarkerów w płynie mózgowo-rdzeniowym u pacjentów z chorobą Alzheimera”

Tytuł pracy wyraźnie sugeruje podjęcie ważnego tematu jakim jest diagnostyka choroby Alzheimera.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska została napisana na 83 stronach. Zawiera 6 ponumerowanych tabel i 10 ponumerowanych rycin. Układ pracy jest typowy.

Zasadnicza część pracy została podzielona na piętnaście części - nie wymaga komentarza.

Część pierwsza to wykaz skrótów używanych w pracy - bez komentarza

Część druga to dość obszerny wstęp, w którym autorka zawarła wiele cennych wiadomości dotyczących choroby Alzheimera i innych chorób neurozwyrodnieniowych

Wstęp rozpoczyna rys historyczny badań i dane dotyczące pierwszego opisu choroby Alzheimera. W dalszej części wstępu doktorantka przedstawiła podstawowe informacje epidemiologiczne. W następnej części zaś czynniki rozwoju i czynniki protekcyjne w chorobie Alzheimera. Bardzo ciekawą częścią opisaną precyzyjnie jest zwrócenie uwagi na czynniki genetyczne. To ważna część wstępu napisana bardzo starannie. Rozdział kończy podział chorób neurozwyrodnieniowych.

Podsumowując: wstęp zawiera podstawowe informacje dotyczące choroby Alzheimera i jej miejsca wśród chorób neurozwyrodnieniowych

Część trzecią rozpoczyna opis objawów klinicznych i kryteria rozpoznania choroby Alzheimera. W następnych podrozdziałach doktorantka opisuje patofizjologię zmian w chorobie Alzheimera. Jest bardzo ważna część pracy i jest napisana z dużą znajomością problemu.

Kolejna część tego rozdziału to omówienie roli α -synukleiny w procesach neurozwyrodnieniowych. Rozdział kończy opis biomarkerów biochemicznych badanych w płynie mózgowo-rdzeniowym w chorobie Alzheimera.

Rozdział napisany ciekawie, zawiera wiele cennych informacji i dobrze wprowadza w tematykę pracy, chociaż w moim przekonaniu kolejność powinna być inna. Najpierw umieściłbym elementy patogenezę choroby, potem objawy kliniczne, a na końcu diagnostykę.

Kolejna część czwarta pracy błędnie w tekście zapisana jako trzecia to „Założenia i cel pracy”. Postawiono sobie 5 celów w formie pytającej. Postawione pytania są jasne precyzyjnie określają kierunek podjętych badań.

Kolejna 5 część pracy to „Materiał i metody badania”.

Badaniami objęto 114 pacjentów w tym 80 z rozpoznaniem choroby Alzheimera i 34 stanowiących grupę kontrolną. U wszystkich pacjentów pobrano płyn mózgowo-rdzeniowy na badania β -amyloidu i poziomu białek Tau i pTau181. Na tej podstawie zaliczano pacjentów: do grupy otępienia alzheimerowskiego spełniający kryteria neurochemiczne wg Erlangen Score ES >3 i do grupy kontrolnej ES <1.

Pacjentów z chorobą Alzheimera podzielono na dwie grupy z objawami pozapiramidowymi 54 osoby i bez nich 26 chorych.

W płynie mózgowo-rdzeniowym określano także poziom α -synukleiny. Protokół badawczy obejmował wywiad chorobowy, przedmiotowy stan neurologiczny, badanie MRI lub TK jeśli występowały przeciwwskazania do badania rezonansu magnetycznego. Do oceny struktur mózgu użyto skale wizualne MTA -101 pacjentów i GCA i skalę Fazekas u 103 chorych. Rozdział kończy zgoda komisji bioetycznej KB-380/2017.

To dobra i uporządkowana część pracy, jest ważnym dokumentem tworzenia warsztatu pracy naukowej dla zrealizowania celów badawczych.

Szósta część pracy to metody statystyczne

Zastosowane metody diagnostyki statystycznej nie budzą wątpliwości i pozwalają na wyciągnięcie prawidłowych wniosków z badania.

Rozdział 7 to „Wyniki”. W dysertacji ten rozdział rozpoczyna się od prezentacji zawartości tabel: nr 1, w której zawarto uzyskane wyniki poziomu biomarkerów, i tabel 2-4 i rycin 7-9 gdzie zawarto wyniki badań obrazowych. W rozdziale zwrócono uwagę na fakt, iż grupa kontrolna była statystycznie młodsza od pacjentów z chorobą Alzheimera. Nie stwierdzano różnic w rozkładzie płci między grupą badaną a kontrolną. Nie wykazano różnic w występowaniu czynników ryzyka w grupie badanej i kontrolnej. Podkreślono, że nie stwierdzono różnic statystycznie znamiennych między poziomem amyloidu A β 1-40 w grupie chorych a grupą kontrolną oraz w grupach chorych z objawami pozapiramidowymi i bez nich

Natomiast w grupie chorych poziom amyloidu- A β 1-42 był znamienne niższy w porównaniu z grupą kontrolną, nie było natomiast różnic między obu grupami chorych. Podobnie wskaźnik Ratio był statystycznie znamienne niższy w grupie pacjentów z chorobą Alzheimera, nie odnotowano różnic między grupami chorych.

Poziom białka Tau był znamienne wyższy w grupie pacjentów z chorobą Alzheimera niż w grupie kontrolnej, bez różnic między obu grupami chorych.

Stwierdzono wyższy poziom białka pTau 181 w grupie chorych, niż w grupie kontrolnej.

Stwierdzono także znamienne wyższy poziom alfa-synukleiny u chorych z chorobą Alzheimera.

W skali MMSE znamienne niższa punktacja dotyczyła pacjentów z grupy badanej.

W dalszej części rozdziału podkreślono, że stwierdzono statystycznie znamienne korelacje pomiędzy poziomem alfa-synukleiny a poziomem amyloidu A β -40, białka Tau, białka pTau181 i wiekiem oraz ujemną korelację pomiędzy poziomem alfa-synukleiny a wartością A β Ratio.

Na końcu tego rozdziału opisano 5 modeli regresji liniowej od MO do M4 oraz ocenę krzywej ROC jako narzędzia opisującego czułość, specyficzność i dokładność uzyskanych wyników. Krzywą ROC zastosowano w celu określenia przydatności badanych parametrów jako potencjalnych biomarkerów.

Rozdział „Wyniki” jest napisany przejrzysto. Autorka dysertacji pogrupowała uzyskane wyniki, nie są więc rozrzucone po całym rozdziale, a to niezwykle ułatwia ich analizę. Rozdział zawiera czytelne tabele i ryciny co stanowi dodatkowy atut rozdziału, w którym zawarto wiele danych.

Kolejny rozdział to „Omówienie wyników”. Na 5 stronach zawarto najważniejsze wyniki własne, które umiejętnie porównano z danymi zawartymi w licznych pozycjach cytowanego piśmiennictwa. Rozdział ten jest dobrym dowodem na dojrzałość naukową autorki doktoratu. Przedyskutowanie tak wielu uzyskanych wyników nie jest sprawą łatwą, a mimo to udało się to zrobić w sposób przejrzysty i treściwy.

Kolejna część dysertacji to 7 wniosków, które są wyciągnięte umiejętnie, wyważenie i ostrożnie. Wydaje się, że drugie zdanie we wniosku 5 jest

nieuprawnione, ponieważ nie prowadzono badań w tym zakresie i taka sentencja może znaleźć się ewentualnie w dyskusji.

Streszczenia w języku polskim i angielskim zawierają podstawowe wiadomości dotyczące dysertacji. Wiadomości przedstawiono w sposób bardzo syntetyczny. Zwrócono uwagę czytelnika na najważniejsze elementy i wyniki pracy. Streszczenia są napisane poprawnie.

Kolejna część dysertacji 12 to załączniki. Myślę, że mogłyby się znaleźć na końcu pracy po piśmiennictwie.

Piśmiennictwo w liczbie 176 jest tematycznie związane z problematyką doktoratu i dobrze dobrane. Cytowane publikacje wydane są po roku 2000 a więc najnowsze, pomijając prace o charakterze historycznym. Jest ono w pracy wykorzystane.

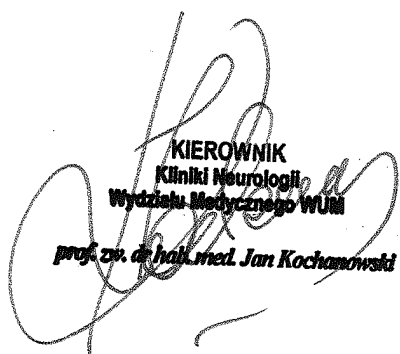
Tuż za piśmiennictwem znajdujemy spis tabel i rycin

Dysertacja jest samodzielnym dorobkiem doktorantki, wskazującym na umiejętność postawienia sobie celów badawczych, stworzenie warsztatu do ich realizacji, a z uzyskanych wyników wyciągnięcie uprawnionych wniosków. Uzyskane wyniki mogą stanowić kolejne źródło informacji, pozwalające na możliwie wczesne postawienie rozpoznania, a więc mają charakter praktyczny. Dysertacja napisana jest poprawnym polskim językiem.

Rozprawa spełnia warunki określone w art.13 ust.1 ustawy z dnia 14 marca 2003r o stopniach i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U.65,poz.595, z póź.zm.) wnoszę więc do Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego im Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie rozprawy doktorskiej lek. med. Izabeli Winkel pt. „Ocena poziomu alfa synukleiny i innych biomarkerów w płynie mózgowo-rdzeniowym u pacjentów z chorobą Alzheimer’a” do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Równocześnie pragnę wyrazić swoje uznanie dla pomysłu pracy, dla jej nowatorskiego ujęcia, rzetelności warsztatu wnoszę o jej wyróżnienie.

Wersja 14072020


KIEROWNIK
Kliniki Neurologii
Wydziału Medycznego WUM
prof. dr hab. med. Jan Kochanowski