

## RECENZJA

rozprawy doktorskiej na stopień naukowy doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne lekarza Pawła Gogola p.t.: „Rola biopsji skórno-mięśniowej w diagnostyce chorób małych naczyń mózgu” na prośbę Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

Choroby małych naczyń są przyczyną około 25 % udarów mózgu i drugą co do częstości przyczyną zespołów otępiennych. Choroby małych naczyń stanowią trudny diagnostycznie problem dla lekarzy klinicystów, gdyż brak jest charakterystycznego zespołu objawów klinicznych czy obrazów neuroradiologicznych, które pozwoliłyby na rozróżnienie poszczególnych jednostek chorobowych. Nie ma także dotychczas uznanej jednoznacznie definicji „chorób małych naczyń”.

Interesujący i cenny jest podjęty przez doktoranta temat roli biopsji skórno-mięśniowej w diagnostyce chorób małych naczyń mózgu.

Rozprawa doktorska ma typowy układ pracy i składa się ze 102 stron, zawiera streszczenie w języku polskim i angielskim, zawiera 11 rycin, 2 załączniki (zgodę Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym z dnia 05.09.2017r.) oraz Wzór świadomej zgody na wykonanie biopsji skórno-mięśniowej) oraz 212 pozycji piśmiennictwa. Piśmiennictwo jest dobrane odpowiednio.

Autor we wstępie bardzo szczegółowo przedstawia problem chorób małych naczyń mózgu. Dokładnie opisuje mózgową angiopatię amyloidową oraz osiem chorób monogenowych: mózgową autosomalną dominującą arteriopatiami z zawałami podkorowymi i leukoencefalopatią (*ang. cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, CADASIL*), mózgową autosomalną recesywną arteriopatiami z zawałami podkorowymi i leukoencefalopatią (*ang. cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, CARASIL*), choroby małych naczyń spowodowane mutacjami genu dla kolagenu IV (geny *COL4A1* i *COL4A2*), w tym autosomalną dominującą mikroangiopatią i leukoencefalopatią mostu (*ang. pontine autosomal dominant microangiopathy and leukoencephalopathy, PADMAL*), waskulopatię siatkówki z leukodystrofią mózgową (*ang. retinal vasculopathy with cerebral leukodystrophy, RVCL*), choroba Fabry'ego, dziedziczny krwotok mózgowy z amyloidozą (*ang. hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis, HCHWA*), choroby małych naczyń spowodowane mutacjami genu *Forkhead Box C1 (FOXC1)* oraz arteriopatiami związana z katepsyną-A, z udarami i leukoencefalopatią (*ang. cathepsin-A-related arteriopathy with strokes and leukoencephalopathy, CARASAL*).

Autor we wstępie opisuje także biopsję mięśniową i skórną, jako metodę diagnostyczną, budowę oraz unaczynienie skóry i mięśnia szkieletowego.

Założenia i cel pracy przedstawione są w sposób jasny. Celem pracy było ustalenie rodzaju i częstości wykrytych mikroangiopatii w zgromadzonym materiale biopsyjnym,

optymalizacja procedury wykonania biopsji skórno-mięśniowej oraz próba sformułowania wskazań do biopsji łączonej i do powtórnego wykonania biopsji w chorobach małych naczyń mózgu. Autor podaje definicję, epidemiologię, klasyfikację i ogólną charakterystykę objawów klinicznych chorób małych naczyń oraz metody diagnostyczne, z których szczególną uwagę skupił na biopsji skórno-mięśniowej.

Materiał do badania będącego podstawą rozprawy doktorskiej zgromadzono w Pracowniach Morfologicznych Kliniki Neurologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w latach 2003-2018. Do badania retrospektywnie włączono 49 pacjentów Kliniki Neurologii WUM, u których podejrzewano chorobę małych naczyń mózgu (grupa badana) oraz 51 pacjentów podejrzanych o pierwotne choroby mięśni (grupa kontrolna), w których metoda ta jest również rutynowym badaniem diagnostycznym.

Projekt został zaaprobowany przez Komisję Bioetyczną Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w dniu 05.09.2017r. (nr decyzji: AKBE/165/17).

Ponieważ biopsja jest procedurą inwazyjną, koniecznym warunkiem włączenia do badania było wyrażenie przez pacjenta pisemnej, uświadomionej zgody na wykonanie badania (wzór formularza zgody znajduje się w załączniku 2).

W sposób przejrzysty przedstawione zostały kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów dla grupy badanej i kontrolnej. Szczegółowo przedstawiona została procedura wykonywanych biopsji oraz metody obróbki i oceny pobranego materiału biopsyjnego.

Uzyskane wyniki odpowiadają założeniom wstępnym i celowi pracy.

Praca nie wymagała rozbudowanej i skomplikowanej statystyki. Podstawowe dane demograficzne ilościowe przedstawiono, jako mediana i zakres wartości minimalna-maksymalna oraz liczbowy i procentowy rozkład w poszczególnych badanych grupach.

W sposób ciekawy jest poprowadzona dyskusja. Dyskusja jest podzielona na kilka części. Rodzaj i częstość wykrytych mikroangiopatii w zgromadzonym materiale biopsyjnym, CADASIL jako szczególna jednostka chorobowa, biopsja jako ważne narzędzie diagnostyczne, optymalizacja procedury wykonania biopsji skórno-mięśniowej, próba sformułowania wskazań do biopsji łączonej i do powtórnego wykonania biopsji w chorobach małych naczyń mózgu.

Z obowiązku recenzenta wymieniam nieścisłości, które zwróciły moją uwagę.

Zaczynając od streszczeń. Pierwsza uwaga dotyczy rozbieżności informacji podawanych w streszczeniach polskim i angielskim. W streszczeniu w języku polskim w wynikach podana jest informacja, że u 15 (30,6%) osób stwierdzono zmiany o charakterze mikroangiopatii, co jest zgodne z wynikami przedstawianymi w rozprawie doktorskiej na stronie 69, natomiast w streszczeniu w języku angielskim, że u 16 (32,7%) pacjentów. We wnioskach zawartych zarówno w streszczeniu w języku polskim i angielskim doktorant z kolei podaje, że mikroangiopatie wykazano u 36,7% pacjentów.

W streszczeniu pominięto informacje o jednej osobie z grupy badanej. Domyślam się, że chodzi o podawany na stronie 69 rozprawy doktorskiej przypadek chorego z ujemnym wynikiem badania genetycznego w kierunku CADASIL-u, u którego w badaniu biopsyjnym stwierdzono obecność złogów GOM.

W streszczeniu w języku angielskim doktorant wspomina, że zmiany o charakterze miopatii znaleziono u 3 chorych (6,1%), u 2 z nich sugerujące mitochondriopatię. Nie ma o tym żadnej wzmianki w streszczeniu w języku polskim.

Streszczenia w języku polskim i angielskim powinny być merytorycznie takie same.

Kolejna uwaga dotyczy wstępu pracy i odnosi się do wskazań wykonywania biopsji mózgu. Autor jedynie wspomina o tych wskazaniach, ale biopsja mózgu nie była celem jego pracy doktorskiej. Na stronie 45 w rozdziale „Biopsja jako metoda diagnostyczna” autor napisał, że jednym ze wskazań do biopsji jest mózgową angiopatia amyloidowa (*ang. Cerebral Amyloid Angiopathy*). Jednocześnie zaznaczając, że jest rozważana, jako ostateczność w przypadkach, w których wyczerpano inne sposoby ustalenia przyczyny zachorowania. Według mojej wiedzy biopsja mózgu przy podejrzeniu CAA jest przeciwwskazana. Rozpoznaje się CAA w przypadkach biopsji mózgu wykonywanych z innych wskazań klinicznych n.p. przy diagnostyce guza mózgu, różnicowaniu z krwinkami mózgu, podejrzeniu stanów zapalnych o.u.n. i innych chorób. W wyniku wykonanej biopsji mózgu czasami wykazujemy obecność CAA. Przeprowadzona biopsja mózgu pozwala wtedy na ostateczne przyżyciowe postawienie rozpoznania CAA. Jednocześnie w dyskusji na stronie 72 autor wspomina, że biopsję kory mózgowej i opony miękkiej rozważa się rzadko przy podejrzeniu CAA.

Na stronie 20 wymienione doktorant podaje, że mózgową angiopatia amyloidowa najczęściej występuje w płatach potylicznych i skroniowych, natomiast CAA jest obecna najczęściej w płatach potylicznych i płatach czołowych.

Na stronie 20 warto byłoby wspomnieć, że w przebiegu mózgowej angiopatii amyloidowej występuje nie tylko przemijający atak niedokrwienny mózgu (*ang. TIA*), lecz także zauroczenia amyloidowe (*ang. amyloid spells*), które różni się od TIA mechanizmem powstawania objawów.

W wynikach opisanych na stronie 69 autor podaje, następujące zdanie: „w grupie badanej największą grupę stanowiły osoby u których nie stwierdzono zmian w naczyniach (24 z 49 (49%)”. Z analizy wyników wynika, że obecność zmian w naczyniach stwierdzono u 25 z 29 osób, czyli u większej grupy badanych.

W przedstawianych wynikach występuje nieścisłość w grupie kontrolnej. Jeżeli autor podaje w procentach z jednym miejscem po przecinku, to musi być w tym konsekwentny, aby suma procentowa całej grupy wynosiła 100%, a nie 99,9%. 26 pacjentów z grupy 51 chorych stanowiło 50,98% a nie jak jest w tekście podano 50,9%. Po zaokrągleniu daje wynik procentowy 51% i wtedy cała grupa w sumie będzie stanowiła 100%.

Wyniki mogłyby być podane w sposób bardziej czytelny np. w formie tabeli.

Pierwsze zdanie w dyskusji na stronie 72: „u 49 chorych z klinicznymi objawami sugerującymi mikroangiopatię naczyń ośrodkowego układu nerwowego badanie biopsyjne potwierdziło ChMN u 24 osób (49,0%)” nie jest zgodne z informacjami podanym i wynikach i w streszczeniu.

Wskazania do wykonania ponownego biopsji są uwzględnione w dyskusji na stronie 78 i w streszczeniu, natomiast nie ma ich we wnioskach zawartych na stronie 79. Jest to ważne z tego powodu, że założone cele pracy, które doktorant zrealizował, powinny być umieszczone we wnioskach.

W kilku pozycjach piśmiennictwa 57- 60, 64-65, 88-89 oraz na stronie 23 w tekście pojawił się dodatkowy znak drukarski, będący błędem wydruku, nie wpływając na treść i czytelność tekstu. W pozycji piśmiennictwa 106 nazwa choroby Fabry disease jest z małej litery. W pozycji piśmiennictwa 121 niepotrzebnie jest podkreślone czasopismo Stroke, a w pozycji piśmiennictwa 104 i 176 brak jest kropek po części imion autorów.

Wymienione z obowiązku recenzenta uwagi nie umniejszają w sposób znaczący dobrego poziomu pracy doktorskiej i nie wpływają na moją dobrą ocenę pracy doktorskiej.

Podsumowując:

Lekarz Paweł Gogol przedstawił problem roli biopsji skórno-mięśniowej w diagnostyce chorób małych naczyń kompleksowo. Jest to interesująca praca doktorska, oparta na dużym materiale badanych. W dotychczasowej literaturze jest niewiele prac, które analizowały problem diagnostyki chorób małych naczyń mózgowych z zastosowaniem badania biopsyjnego. Uzyskane wyniki mają znaczenie praktyczne, a przedstawione w rozprawie zagadnienia, mogą przyczynić się do poprawy diagnostyki chorób małych naczyń mózgu.

**Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art.13 Ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U.nr 65, poz. 595 z późn.zm.) w związku z art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018r. poz. 1669 z późn.zm.).**

Warszawa, 27.01.2020r.

Dr hab. med. Tadeusz Andrzej Mendel

II Klinika Neurologiczna, Instytut Psychiatrii i Neurologii

02-957 Warszawa, Al. Sobieskiego 9

[mendel@ipin.edu.pl](mailto:mendel@ipin.edu.pl)

  
Dr hab. nauk med.  
TADEUSZ ANDRZEJ MENDEL  
Specjalista neurolog  
2171012

27/01/2020