

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lek. Magdaleny Grusieckiej-Stańczyk pt. „Zaburzenia poznawcze u pacjentów z chorobą wątroby zależną od alkoholu – ocena przed i po transplantacji wątroby”

Lek. Magdalena Grusiecka-Stańczyk przedłożyła do oceny cykl 3 prac oryginalnych badających stan zaburzeń poznawczych (kognitywnych) u chorych z alkoholową chorobą wątroby w stadium zaawansowania kwalifikującym do leczenia transplantacyjnego. W 2 pracach Kandydatka jest pierwszym autorem, a w jednej znajduje się na trzecim miejscu na liście. Trzy prace wygenerowały *impact factor* wynoszący 7.6 punktów (punktacja MEiN 140). Wspólnym elementem wszystkich prac jest wykorzystanie kwestionariusza *Addenbrooke's Cognitive Examination* w wersji III (ACE-III) oceniającego zdolności poznawcze w 5 domenach (pamięć, uwaga, fluencja, język, zdolności wzrokowo-przestrzenne). Polska wersja badania została zwalidowana na chorych w wieku podeszłym, natomiast test ten nie był dotychczas stosowany u pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby. Zakres skali punktowej wynosi 0-100, wynik w zakresie 88-82 oznacza umiarkowanie nasiloną patologię w zakresie zdolności poznawczych, a poniżej 82 punktów budzi podejrzenie zespołu otępiennego.

W badaniu pt. „*Cognitive impairment in patients awaiting kidney and liver transplantation – A clinically relevant problem?*” grupą kontrolną dla 31 chorych z niewydolnością wątroby na podłożu choroby alkoholowej było 31 dializowanych pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek zakwalifikowanych do transplantacji nerki. Taki wybór grupy kontrolnej może wydawać się osobliwy, bowiem poza niewydolnością ważnego życiowo narządu, której skutki można w dużej mierze kontrować dializami, niewiele łączy obydwie badane grupy. Dowodem tego jest znaczna różnica w wynikach badania ACE-III, które były nieprawidłowe u 90% chorych z marskością wątroby i 26% pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek. U chorych z marskością wątroby stwierdzono obniżoną punktację w teście ACE-III we wszystkich domenach, ale w największym stopniu w domenie pamięci oraz zdolnościach wzrokowo-przestrzennych. Protekcyjne znaczenie dla upośledzenia zdolności kognitywnych miał wyższy poziom edukacyjny i młodszy wiek.

Z punktu widzenia czynności centralnego układu nerwowego chorzy z alkoholową marskością wątroby stanowią złożony model patogenetyczny, bowiem zaburzenia poznawcze są u nich kombinacją encefalopatii wątrobowej oraz uszkodzeń mózgu spowodowanych przewlekłym nadużywaniem alkoholu, a także chorób współistniejących. Wymagana przed transplantacją wątroby abstynencja alkoholowa była weryfikowana w badaniu psychiatrycznym, lecz nie stosowano obiektywizujących abstynencję testów biochemicznych (ocena stężenia glukuronidu etylu w moczu lub włosach). U chorych z niewydolnością nerek stwierdzono korelację upośledzenia zdolności kognitywnych z niską liczbą limfocytów krwi obwodowej, co jak słusznie zauważa Autorka może świadczyć o związku zaburzeń funkcjonowania mózgu z niedożywieniem. Ciekawym zjawiskiem, lecz potraktowanym w dyskusji zdawkowo była

mniej aktywność aminotransferaz (zwłaszcza AST) i wyższa glikemia u pacjentów z marskością wątroby i zaburzeniami poznawczymi. Hiperglikemia w marskości wątroby jest objawem insulinooporności i/lub mniejszej zdolności wątroby do tworzenia zapasów glikogenu. Biorąc pod uwagę starszy wiek pacjentów z zaburzeniami kognitywnymi można przypuszczać, że o występowaniu tych zaburzeń mogły w dużej mierze decydować czynniki znajdujące się poza oceną, czyli liczony w latach czas nadużywania alkoholu, ilości spożywanego alkoholu, współwystępowanie cukrzycy i miażdżycy oraz czas abstynencji alkoholowej (niższe wartości AST mogą wskazywać na dłuższy czas abstynencji wynikający np. z nietolerancji alkoholu).

W publikacji pt. *"Cognitive performance in patients with alcohol-associated liver disease undergoing liver transplantation"* wykonano badanie ankietowe ACE-III u 55 pacjentów przed transplantacją i średnio 7.1 miesięcy po tym zabiegu. Do badania wstępnie zakwalifikowano 101 pacjentów, lecz transplantację wykonano u 67, a 6 kolejnych chorych zmarło po przeszczepieniu wątroby. Wyjściowo u 86% chorych z alkoholową marskością stwierdzono zaburzenia o typie poznawczym (o umiarkowanym nasileniu u 33%, wskazujące na otępienie u 52%). Powtórzone badanie po transplantacji wskazywało na istotną redukcję odsetka pacjentów z demencją do 24%, jednak u 16% pacjentów doszło do pogorszenia zaburzeń neurologiczno-psychiatrycznych, a u 8% nie zaobserwowano istotnej zmiany. Gorsze wyniki badania ACE-III obserwowano u chorych z wyższymi wartościami skali MELD. Autorzy konkludują, że transplantacja wątroby poprawia zdolności poznawcze u większości, lecz nie u wszystkich chorych, a poprawa nie oznacza odzyskania sprawności funkcjonowania centralnego układu nerwowego.

W publikacji pt. *"Cognitive impairment in liver transplant candidates: The role of blood ammonia level and three-point evaluation of brain MRI"* u 52 chorych z alkoholową marskością wątroby zakwalifikowanych do leczenia transplantacyjnego (średnia wartość MELD 16 punktów) wykonano badanie rezonansu magnetycznego (MRI) mózgu. Badanie to ujawniło całą gamę organicznych patologii związanych ze naczyniopochodnymi zmianami ogniskowymi (32 chorych; 62%) lub korowymi oraz podkorowymi zmianami zanikowymi (15 chorych; 29%). W badaniu ACE-III umiarkowane zaburzenia kognitywne stwierdzono u 46 (88%) chorych, a ciężkie zaburzenia sugerujące otępienie u 30 chorych (58%). Wyniki badania ACE-III nie korelowały ze stężeniem osoczym amoniaku ani nie odróżniały patologii stwierdzanych w MRI. Badanie to wskazuje, że amoniak nie jest biomarkerem zaburzeń kognitywnych, natomiast skala Childa-Pugha znacznie lepiej korelowała z ACE-III niż skala MELD. Autorka zauważa, że decydującą rolę mogło odgrywać niskie stężenie albuminy, która nie jest elementem skali MELD, po raz wtóry wskazując, iż niedożywienie może mieć istotny wpływ na zaburzenia poznawcze w alkoholowej marskości wątroby.

Podsumowując, w 3 publikacjach składających się na tematycznie spójny i logiczny cykl badań na uwagę zasługuje fakt podjęcia przez Kandydatkę ważnego tematu, znacznie wykraczającego poza klasyczną hepatologię, znajdującego się raczej w obszarze zainteresowań psychiatrów i neurologów. W przedstawionych publikacjach zwraca uwagę stojąca na wysokim poziomie prezentacja graficzna wyników, sprawne posługiwanie się

metodami statystycznymi i dobra znajomość piśmiennictwa. Doktorantka odegrała dominującą rolę w badaniu pacjentów, analizie statystycznej i przygotowaniu manuskryptów (jej wkład pracy w publikacjach został oceniony średnio na 60%).

Biorąc powyższe pod uwagę, oświadczam, że rozprawa doktorska „Zaburzenia poznawcze u pacjentów z chorobą wątroby zależną od alkoholu – ocena przed i po transplantacji wątroby” spełnia warunki ustawowe określone w Prawie o Szkolnictwie Wyższym i Nauce (Dz.U. z 2018r. poz. 1669 z późn.zm.). W związku z powyższym wnioskuję do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych WUM o dopuszczenie lek. Magdaleny Grusieckiej-Stańczyk do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Ze względu na fakt, iż wyniki badań mają charakter pionierski i zostały opublikowane w czasopismach z wysoką punktacją IF wnioskuję o wyróżnienie rozprawy.

Prof. dr hab. Marek Hartleb