

Prof. dr hab. n. med. **Joanna Domagała-Kulawik**  
Katedra i Klinika  
Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii  
Warszawski Uniwersytet Medyczny  
ul. Banacha 1a, 02 097 Warszawa

Warszawa, 2020-12-22

Ocena Rozprawy Doktorskiej

Lekarza medycyny **Krystiana Obary**

p.t.

**ANALIZA CZYNNOŚCI BIOELEKTRYCZNEJ MÓZGU OCENIANIA ZA POMOCĄ  
ENDOGENNYCH POTENCJAŁÓW WYWOŁANYCH P300 i N200 U CHORYCH Z  
ZESPOŁEM OBTURACYJNEGO BEZDECHU ŚRÓDSENNEGO**

Promotor

dr hab. **Maria Ejma**, prof. nadzw.

dr hab. **Anna Brzecka**, prof. nadzw.

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska powstała jako posumowanie prospektywnego badania oceniającego subkliniczne objawy zaburzeń poznawczych u chorych na obturacyjny bezdech śródseenny.

***Wprowadzenie, przesłanki***

Obturacyjny bezdech śródseenny (OBS) jest chorobą układu oddechowego prowadzącą do wielu poważnych następstw ogólnoustrojowych. OBS jest chorobą dość powszechną. Dzięki popularyzacji wiedzy na jej temat, między innymi przez międzynarodowe i krajowe towarzystwa naukowe, zespół jest rozpoznawany a świadomość konieczności diagnostyki w tym kierunku ugruntowana nie tylko wśród specjalistów, ale także lekarzy podstawowej opieki medycznej. OBS wiąże się z otyłością, której występowanie istotnie zwiększa się w ostatnim okresie. Powikłania OBS są poważne i dotyczą głównie układu sercowo- naczyniowego, w tym zaburzeń krążenia mózgowego.

Do częstych niekorzystnych następstw należą udary mózgu. OBŚ jest więc poważnym problemem zdrowotnym o wymiarze społecznym.

Recenzowana praca doktorska dotyczy bardzo ważnego zagadnienia, jakim jest problem zaburzeń poznawczych. Lekarz medycyny Krystian Obara przeprowadził badanie grupy chorych na OBŚ w odniesieniu do powikłań neurologicznych, do których, jak wykazał, prowadzą powtarzające się epizody hipoksemii w wyniku zaburzeń oddychania. Co więcej, autor pracy dokonał oceny wpływu leczenia na niwelowanie zaburzeń poznawczych. Jest to nowy obszar możliwych powikłań OBŚ, stosunkowo mało znany i na pewno zbyt rzadko poruszany w opracowaniach. Jeden aspekt znaczenia podjęcia tego problemu polega na tym, że nieleczony OBŚ może prowadzić do zaburzeń otępiennych. Z drugiej strony- w diagnostyce zespołów otępiennych należy brać pod uwagę możliwość nierozpoznanego OBŚ, co może przynieść implikacje terapeutyczne. Zastosowanie klasycznych testów może być utrudnione przez senność, a nadmierna senność imitować zaburzenia psychologiczne, charakterologiczne. Obiektywna ocena zaburzeń poznawczych w OBŚ za pomocą narzędzi zastosowanych przez Doktoranta ma istotne znaczenie, nie tylko poznawcze. OBŚ jest rozpoznawany u osób w wieku średnim, w okresie aktywności zawodowej, nierzadko również w wieku młodym. Powszechnie wiadomo, że problem otyłości dotyka coraz częściej osób młodych i jest to potencjalna grupa do badań zaburzeń oddychania w szerokim aspekcie. W ocenie funkcji poznawczych w pracy posłużono się czułą, nieinwazyjną i łatwą do wykonania oraz powtarzalną metodą badawczą. Badanie przeprowadzone przez Doktoranta ma aspekt bardzo praktyczny i może przyczynić się do zwrócenia uwagi na nowy kierunek w diagnostyce i leczeniu zespołu chorobowego wywołanego przez zaburzenia oddychania w czasie snu.

### ***Forma Rozprawy***

Praca lekarza medycyny Krystiana Obary ma układ typowy i właściwy dla rozprawy doktorskiej, liczy 139 stron, zilustrowana jest 20 rycinami, dane osób badanych i wyniki przedstawione są w 31 tabelach. Rozprawę otwiera spis treści. Następnie przedstawiono wyczerpujący wykaz stosowanych skrótów. Kolejne rozdziały obejmują: wstęp, założenia i cel pracy, charakterystykę grupy badanej i metodykę badań, wyniki, omówienie wyników, wnioski. Streszczenie w języku polskim i angielskim, spis piśmiennictwa, spis tabel i rycin kończą rozprawę. Spis piśmiennictwa obejmuje 434 pozycje podane w kolejności cytowania w tekście głównym pracy. Wprowadzenie do rozprawy zostało przedstawione na 20 stronach i obejmuje omówienie fizjologii snu, zaburzeń oddychania w czasie snu, diagnostyki OBŚ, powikłań sercowo-naczyniowych i mózgowych, zaś w drugiej części zostało poświęcone badaniu korowych potencjałów wywołanych,

jako metody badania czynności bioelektrycznej mózgowia. Zakładając, że badanie ERP (*event-related potentials*- potencjały wywołane związane ze zdarzeniem poznawczym), jako czuła i powtarzalna metoda oceny czynności mózgu może wskazać na niekorzystny wpływ powtarzających się epizodów niedotlenienia krwi w OBS Doktorant wyznaczył cele pracy, które przedstawił w formie 5 pytań.

### ***Opis szczegółowy metodyki i wyników Rozprawy***

Badana grupa chorych składała się z 44 osób, u których rozpoznano OBS, a którą porównano do 50 zdrowych ochotników. Rozpoznanie choroby ustalono zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami; byli to chorzy z umiarkowaną lub ciężką postacią choroby. W opisie grupy badanej przedstawiono parametry oceniane w grupie jako całości oraz w podziale na podgrupy. U wszystkich badanych osób przeprowadzono badanie potencjałów wywołanych zgodnie ze standardami. Dodatkowo oceniono funkcje poznawcze w oparciu krótką skalę oceny stanu umysłowego (MMSE – Mini-Mental State Examination). Badania ERP powtórzono po długotrwałym leczeniu OBS (co najmniej 15 miesięcy).

Badanie obejmowało analizę latencji i amplitudy potencjałów N200 i P300. Potencjał P300 należy do najpowszechniej stosowanych, wykazuje związek z funkcjami neuropoznawczymi takimi, jak; uwaga, pamięć, procesy wykonawcze. Jak podaje Autor: „wyznaczając latencję P300 można określić czas potrzebny badanemu na rozróżnienie, rozpoznanie i klasyfikowanie bodźców, zarówno pod względem cech fizycznych, jak i znaczeniowych... a fala P300 stanowi neurofizjologiczny odpowiednik selektywnej uwagi, wykazywania nowości i pamięci roboczej”. W pracy dokonano analizy latencji i amplitudy potencjałów N200 i P300 rejestrowanych w odprowadzeniach z trzech elektrod zlokalizowanych: w linii strzałkowej w okolicy czołowej- Fz, środkowej- Cz oraz ciemieniowej- Pz. Najwięcej istotnych różnic pomiędzy badanymi grupami odnotowano w zakresie fali P300. Wykazano, że latencje załamek P300 były istotnie wydłużone u chorych na OBS w porównaniu do grupy kontrolnej, zarówno u kobiet jak i u mężczyzn. Biorąc pod uwagę wiek chorych, zmiany były najbardziej zaznaczone w najstarszej grupie ( $\geq 60$  lat), czego nie zaobserwowano w grupie kontrolnej. U chorych z zaburzeniami funkcji poznawczych w stopniu łagodnym (w teście MMSE 24-26 punkty) wykazano wydłużenie latencji fali P300 w porównaniu do chorych bez zaburzeń funkcji poznawczych. Wykazano istotne korelacje pomiędzy nasileniem funkcji poznawczych ocenianych w skali MMSE z parametrami fali P300. Grupa chorych bez nadciśnienia tętniczego i cukrzycy była znacznie mniej liczna, pomimo to została włączona do analizy statystycznej i stwierdzono, że nawet ci chorzy na OBS istotnie różnią się od grupy kontrolnej w zakresie wydłużenia latencji fali P300. W ocenie zaawansowania OBS wzięto pod uwagę istotne parametry: AHI, DI, ALSpO<sub>2</sub>, śr. SpO<sub>2</sub> i min.

SpO<sub>2</sub>. Największy wpływ na zmiany ERP miał stopień obniżenia saturacji krwi tlenem- SpO<sub>2</sub> (zarówno w zakresie wartości średnich, jak i minimalnych). Nie zaobserwowano zmian w zależności od BMI czy stopnia nasilenia senności w skali ESS. Następnie Doktorant ocenił wpływ leczenia na badane zmiany po odpowiednio długiej obserwacji (około 4 lat). Leczenie OBŚ podjęła część chorych, niemniej oceniano także chorych nieleczonych, co doprowadziło do interesujących wniosków dzięki możliwości obserwacji naturalnego przebiegu zmian. Autor jednoznacznie wykazał poprawę parametrów po zastosowaniu leczenia, szczególnie z zastosowaniem CPAP, przy czym poprawa utrzymująca się długotrwale wskazuje na możliwość odwracalności zmian pod wpływem właściwego postępowania terapeutycznego. Wpływ leczenia był najbardziej korzystny u chorych bez otyłości ani cukrzycy typu 2, z wyjściowo najmniejszą częstością epizodów desaturacji. U chorych niestosujących leczenia CPAP lub APAP obserwowano istotny statystycznie postęp zmian.

### ***Ocena Rozprawy Doktorskiej, uwagi***

Rozprawa doktorska autorstwa lekarza medycyny Krystiana Obary wskazuje na dojrzałość autora, jako badacza. Praca napisana jest poprawnie, na uwagę zwraca ładny styl i język oraz oprawa graficzna. Pozwolę sobie powtórzyć główne walory rozprawy, którymi są: tematyka dotycząca badania mało znanego obszaru zmian w przebiegu OBŚ, starannie dobrana grupa badana, wybór metod możliwych do wykonania w praktyce, imponująco długi czas obserwacji chorych. Choroba została rozpoznana w sposób właściwy, a zastosowane kryteria pozwalają na precyzyjne określenie jej zaawansowania. Autor przedstawił wyniki dla całej grupy chorych w porównaniu do osób zdrowych, a następnie w sposób logiczny i bardzo przejrzysty dokonał analizy w podgrupach. Krytycznie odniósł się do małej liczebności niektórych podgrup, jeżeli to uniemożliwiało analizę statystyczną. Grupa badanych chorych na OBŚ nie jest liczna, ale zwraca uwagę znaczny zakres wieku, z uwzględnieniem osób młodych. Taki dobór umożliwił analizę negatywnego wpływu OBŚ na funkcje poznawcze w czasie.

W analizie wyników badań obserwacyjnych powszechnie podaje się jedynie zbiorcze wyniki opracowań statystycznych. Nie zawsze uzyskuje się wyniki istotnie różniące się, co zdaje się obniżać znaczenie badania naukowego. Tymczasem na rezultaty ogólne składają się indywidualne wyniki, które zawsze należy obserwować i brać pod uwagę. Przedstawianie wyników jednostkowych nie jest powszechne. Zastosowanie przez Doktoranta takiego sposobu ilustracji wyników badania jest bardzo cenne. Każda analiza grupy wyników została zilustrowana przykładem wykresu ERP i tabelą wyników dla poszczególnej osoby czy to zdrowej w porównaniu do chorej, czy chorej z daną cechą badaną w porównaniu do osoby pozbawionej tej cechy.

Doktorant w sposób dojrzały dokonał omówienia wyników. Zwykle omówienie wyników jest najtrudniejszym fragmentem rozprawy zarówno dla autora jak i recenzenta. W omawianej pracy jest to fragment bardzo przystępnie zredagowany. Dyskusja została przeprowadzona systematycznie- autor przedstawia własne osiągnięcia, a następnie znane wyniki innych autorów, nie ma raczej polemiki z innymi wynikami, choć zdarzają się rozbieżności, które Doktorant wypunktowuje. Odnosi się wrażenie, że skromność nie pozwalała Doktorantowi wyraźnie wypunktować, co jest jego nowatorskim osiągnięciem. Ten niedosyt wyrównuje zapoznanie się z wnioskami, które wyczerpująco odpowiadają na wyznaczone cele. Obszerne piśmiennictwo obejmuje 434 pozycje: najnowsze, ale także klasyczne, pierwsze prace oraz, co bardzo ważne, publikacje polskie. Dobór tak bogatego piśmiennictwa w wąskiej dziedzinie budzi podziw i potwierdza znakomite przygotowanie teoretyczne do przeprowadzonego badania i dojrzałość badacza.

Z obowiązku recenzenta podzielę się kilkoma wątpliwościami. Czy nałogi, w tym alkoholizm nie może mieć wpływu na wyniki badania potencjałów? Należy podejrzewać, że był to element wykluczający z badania, zwykle bowiem współpraca z pacjentem obciążonym nałogiem jest trudna. Niemniej jednak przy planowaniu publikacji warto dołączyć wywiad socjalny. Podobnie, wyniki badań laboratoryjnych. Głębokie zaburzenia metaboliczne mogą z pewnością zaburzać wyniki- być może warto je przeanalizować jeżeli są dostępne. Wydaje się, że dopełnieniem fragmentu pracy byłoby przeprowadzenie badania MMSE w grupie kontrolnej i dokonanie analizy korelacji z wynikami ERP. Drobną uwagę techniczną- w pierwszych rycinach napisy niebieskie na czarnym tle są nieczytelne.

### *Podsumowanie*

Biorąc pod uwagę wartość przedstawionej mi do recenzji pracy stwierdzam, że rozprawa doktorska pana lekarza medycyny Krystiana Obary spełnia warunki określone w art. 13 ust.1 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.) i wnoszę do Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o dopuszczenie pana Krystiana Obary do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie wnoszę o wyróżnienie pracy, uzasadniając rzetelnością wykonanego badania i starannością opracowania.

Prof. Joanna Domagała-Kuławik

