



Prof. dr hab. med. Beata Zakrzewska-Pniewska
Katedra i Klinika Neurologii
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Recenzja

Rozprawy doktorskiej lek. med. **Klaudii Jeżowskiej-Jurczyk**

Pt. *Zaburzenia funkcji poznawczych i endogenne potencjały wywołane u chorych na padaczkę*

Promotor: Dr hab. n. med. Anna Pokryszko-Dragan
Katedra i Klinika Neurologii
Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Zgodnie z uchwałą Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu nr 429/XII/2020 powołującą mnie do wypełnienia obowiązków recenzenta w przewodzie doktorskim lekarza medycyny, Pani **Klaudii Jeżowskiej-Jurczyk**, przedkładam recenzję rozprawy doktorskiej lek. med. Klaudii Jeżowskiej-Jurczyk przygotowanej pod kierownictwem naukowym Pani dr hab. med. Anny Pokryszko-Dragan.

Przygotowana przez Doktorantkę rozprawa doktorska odpowiada kryteriom wynikającym z ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym. W uzasadnieniu tej oceny przedstawiam następujące uwagi i spostrzeżenia merytoryczne dotyczące recenzowanej rozprawy.

Przedstawiona mi do recenzji dysertacja dotyczy analizy zaburzeń funkcji poznawczych i endogennych potencjałów wywołanych u chorych na padaczkę.

Jako klinicysta-neurolog zajmujący się także neurofizjologią kliniczną, ze szczególnym uwzględnieniem metod badawczo-diagnostycznych, do których należą multimodalne potencjały wywołane, z racji posiadanych kompetencji, oceniając pracę pod względem merytorycznym, skoncentruję się głównie na zagadnieniach adekwatnych do moich kompetencji.

Przedmiotem badań doktorantki jest padaczka, spektrum schorzeń OUN o heterogennej symptomatologii. Stanowi ona istotny problem zdrowotny w skali światowej, mając charakter przewlekły i dotykając ponad 50 mln mieszkańców globu [Sowndhararajan i



WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY
MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW

Katedra i Klinika Neurologii

wsp., 2019]. U wielu chorych z tą diagnozą obserwuje się zaburzenia funkcji poznawczych, które mogą wynikać z samej etiologii padaczki, czasu trwania choroby, rodzaju, ciężkości i czasu trwania napadów padaczkowych bądź być związane z działaniami niepożądanymi stosowanych leków przeciwpadaczkowych. Doktorantka w swoim projekcie zastosowała jako narzędzia badawcze oceniające zaburzenia funkcji poznawczych baterię testów neuropsychologicznych oraz metodę endogennych potencjałów wywołanych. Endogenne potencjały wywołane są uznaną metodą elektrofizjologiczną, pozwalającą na obiektywną ocenę funkcji poznawczych i ich ewentualnych zaburzeń. Główną analizowaną składową zapisu ERP stanowi późny komponent P300, często badany w schorzeniach neuropsychiatrycznych. Odpowiedź ta odzwierciedla prawidłową lub zaburzoną aktywność struktur korowych oraz połączeń korowo-korowych. Wykazano, że u chorych z zaburzeniami funkcji kognitywnych ERP często wykazują wydłużoną latencję i obniżoną amplitudę P300, co koreluje m. in. z zaburzeniami koncentracji uwagi oraz pamięci operacyjnej. Typowo tego rodzaju nieprawidłowości opisywano u pacjentów z chorobą Parkinsona, w zespołach otępiennych o różnej etiologii, w tym w chorobie Alzheimera, w schizofrenii oraz w padaczce. Publikacje poświęcone ocenie zależności pomiędzy wynikami endogennych potencjałów wywołanych a testów neuropsychologicznych są jednak rzadko spotykane w literaturze.

Z przedstawionych przeze mnie powyżej faktów jasno wynika, że Doktorantka podjęła się badań w mało poznanej dziedzinie, co bardzo dobrze świadczy o jej potencjale badawczym. Wybrany temat dysertacji uważam za nowatorski. Z tego samego powodu gratulacje należą się także Promotorowi, Pani Docent Annie Pokryszko-Dragan.

Lekarz medycyny Klaudia Jeżowska-Jurczyk podjęła się w swej dysertacji wielokierunkowej analizy funkcji poznawczych i ich zaburzeń w populacji pacjentów z rozpoznaną padaczką, będących pod opieką Katedry i Kliniki Neurologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu.

Uwagi ogólne

Doktorantka w przesłanej mi do recenzji dysertacji podjęła się przeanalizowania istotnego zagadnienia, jakie stanowią zaburzenia funkcji poznawczych u chorych z padaczką samoistną. W tym kontekście rozwiązanie problemu zawartego w rozprawie doktorskiej lek. Klaudii Jeżowskiej-Jurczyk wydaje się być szczególnie wartościowym i to w aspekcie



wielodyscyplinarnym. Trzeba ponadto podkreślić, że EEG, najczęściej stosowane badanie elektrofizjologiczne, wykonywane rutynowo w diagnostyce padaczki nie dostarcza informacji na temat zaburzeń poznawczych w tej chorobie. W tej sytuacji sięgnięcie po uzupełniające metody: endogenne potencjały wywołane oraz zestaw testów neuropsychologicznych (Test Ucznienia się 15 Wyrazów Rey'a, Test Figury Złożonej Rey-Osterrietha, Trail Making Test, Podtest Powtarzania Cyfr Skali Pamięci Wechslera, Podskala Podobieństwa Skali Słownej Testu Inteligencji Wechslera, test Fluencji Słownej) pozwoliło na precyzyjną neurofizjologiczną oraz neuropsychologiczną analizę zaburzeń kognitywnych w padaczce.

Uwagi szczegółowe

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lek. med. Klaudii Jeżowskiej-Jurczyk ma układ typowy i liczy łącznie z piśmiennictwem i załącznikami 101 stron, z czego 17 stron stanowi „Wstęp”, jedną stronę – „Założenia i cele pracy”; „Materiał” - 1 stronę, „Metodyka” - 5 stron, „Wyniki” –18 stron, „Dyskusja” – 10 stron i „Wnioski” – 1 strona. Zamieszczono też streszczenia w języku polskim i angielskim oraz liczne załączniki. Publikacja zawiera spis tabel i rycin oraz wykaz stosowanych skrótów. Zasluguje na podkreślenie niezwykła staranność w graficznym i edytorskim przygotowaniu manuskryptu. Piśmiennictwo liczy 280 pozycji, zwraca uwagę jego obszerność, jest adekwatnie dobrane, wyczerpujące.

Właściwa proporcja pomiędzy poszczególnymi częściami rozprawy doktorskiej byłaby zachowana, gdyby nie fakt, że mimo iż tematem pracy są zaburzenia funkcji poznawczych i endogenne potencjały wywołane u chorych na padaczkę, autorka we *Wstępie* liczącym 17 stron tematykę związaną z padaczką omawia na 13 stronach, w tym zagadnienia związane z zaburzeniami funkcji poznawczych w padaczce streściła na niespełna jednej stronie. Natomiast mówieniu metodyki potencjałów wywołanych poświęcono 3 strony.

Praca napisana jest w sposób niezwykle klarowny, ilustrowana rycinami, wieloma tabelami oraz wykresami; jak wspomniano powyżej jest starannie przygotowana pod względem edytorskim.

We *Wstępie* Autorka zawarła obszerne informacje dotyczące aktualnego stanu wiedzy na temat padaczki. Przedstawiła definicje, klasyfikację napadów padaczkowych i padaczek, omówiła epidemiologię, zawarła szczegółowe dane dotyczące diagnostyki. Obszerłą część



dysertacji Doktorantka poświęciła różnym aspektom terapii padaczki. Dalsza część wstępu dotyczyła technik elektrofizjologicznych stosowanym w diagnostyce padaczki.

Cele pracy zostały właściwie sprecyzowane. Głównym celem pracy była ocena funkcji poznawczych u chorych na padaczkę samoistną w oparciu o testy neuropsychologiczne oraz parametry endogennych potencjałów wywołanych, z odniesieniem do danych demograficznych, klinicznych wykładników przebiegu choroby i leczenia oraz zapisu elektroencefalograficznego.

Powyższe cele osiągnięto poprzez realizację następujących celów pośrednich, do których należały:

- Ocena profilu i głębokości zaburzeń funkcji poznawczych u chorych na padaczkę w oparciu o standaryzowane testy neuropsychologiczne
- Analiza parametrów ERP u chorych na padaczkę
- Zbadanie powiązań między wynikami testów neuropsychologicznych a parametrami ERP
- Analiza zależności między neuropsychologicznymi i elektrofizjologicznymi wskaźnikami zaburzeń poznawczych a danymi demograficznymi i klinicznymi
- Ocena wpływu zaburzeń poznawczych na jakość życia chorych.

Wszystkie cele pracy zostały zrealizowane w trakcie prowadzonego projektu, o czym świadczą uzyskane wyniki.

W rozdziale dotyczącym *Materialu* Doktorantka zdefiniowała grupę badaną oraz grupę kontrolną. Badana populacja obejmowała 50 chorych: 44 kobiety i 6 mężczyzn, średni wiek 35,6 l. Byli to chorzy z padaczką idiopatyczną, pozostający pod opieką Kliniki oraz Poradni Neurologicznej UCK we Wrocławiu. Jedyną ciekawością recenzenta usprawiedliwiam pytanie: skąd duża dysproporcja pomiędzy liczbą kobiet (n=44) i mężczyzn (n=6), biorących udział w projekcie? Zastosowane kryteria wykluczające spowodowały, że grupa badana miała pod wieloma innymi względami homogenny charakter. Grupa kontrolna (46 zdrowych ochotników) została tak wyselekcjonowana, by nie różnić się co płci i wieku od grupy badanej.

Protokół badania został zaakceptowany przez Komisję Bioetyczną UM we Wrocławiu.



WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY
MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW

Katedra i Klinika Neurologii

W dysertacji zastosowano adekwatne metody analiz statystycznych, odpowiadające standardom badań naukowych.

W rozdziale *Metodyka badania* opisano algorytm postępowania przyjęty w pracy badawczej: w grupie chorych na padaczkę przeprowadzono podmiotowe i przedmiotowe badanie neurologiczne. Dane demograficzne oraz dane dotyczące przebiegu choroby i jej leczenia, wykonanych badań diagnostycznych, współistniejących schorzeń uzyskano z ankiety wypełnianej przez pacjenta, a następnie zweryfikowano i uzupełniono je na podstawie wywiadu lekarskiego i dokumentacji medycznej. Ankieta zawierała ponadto pytania o odczuwane przez pacjentów problemy w dziedzinie poznawczej oraz ich wpływ na codzienne funkcjonowanie. Ocena funkcji poznawczych u chorych na padaczkę przeprowadzono przy użyciu zestawu testów neuropsychologicznych, które zasygnalizowano powyżej. Wyniki testów odniesiono do standaryzowanych norm określonych dla populacji polskiej, a w przypadku ich braku – do norm określonych w publikacjach zagranicznych.

Oceny jakości życia w grupie chorych dokonano przy pomocy kwestionariusza Oceny Jakości Życia w Padaczce (ang. Quality of Life in Epilepsy – QOLIE), a poziomu depresji – przy użyciu skali depresji Becka (ang. Beck Depression Inventory – BDI-II). Wszystkie powyższe testy przeprowadzono po uprzednim ich omówieniu z pacjentami. Dobór testów, metodyka ich przeprowadzania i interpretacja wyników były konsultowane przez specjalistę psychologii klinicznej w Pracowni Psychologicznej Katedry i Kliniki Neurologii UMW.

Doktorantka szczegółowo opisała metodykę badań elektrofizjologicznych: EEG i ERP, przedstawiła algorytm badań wykonywanych u pacjentów i w grupie kontrolnej.

Na podstawie wyników testów neuropsychologicznych grupę badaną podzielono na dwie podgrupy: bez zaburzeń poznawczych (nieprawidłowy wynik ≤ 1 testu) i z nimi (≥ 2 nieprawidłowe wyniki w zakresie różnych testów). Porównano je pod względem wyników ERP, EEG, danych demograficznych i klinicznych oraz wyników skali BDI. Porównano wyniki ERP uzyskane w grupie badanej i kontrolnej. W grupie badanej przeanalizowano zależności pomiędzy parametrami ERP a wynikami testów neuropsychologicznych.

W *Wynikach* Doktorantka podkreśliła, że nieprawidłowy wynik co najmniej jednego testu neuropsychologicznego uzyskało 43 (86%) badanych. Do podgrupy z zaburzeniami poznawczymi (co najmniej dwa nieprawidłowe wyniki w zakresie różnych testów) zakwalifikowano 33 (66%) chorych. Największy odsetek nieprawidłowych wyników



WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY
MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW

Katedra i Klinika Neurologii

stwierdzono dla testów AVLT (pamięć werbalna, umiejętność uczenia się) i TMT (uwaga, funkcje wykonawcze i wzrokowo-przestrzenne, szybkość psychomotoryczna), najmniejszy – dla Podskali Podobieństwa WAIS-R (myślenie abstrakcyjne i asocjacyjne). Lek. med. Klaudia Jeżowska-Jurczyk zauważyła, że podgrupie bez zaburzeń poznawczych stwierdzano wyższy poziom wykształcenia, większy odsetek osób aktywnych zawodowo, późniejszy wiek zachorowania na padaczkę, krótszy czas jej trwania (czynnik niezależny w analizie wieloczynnikowej), rzadsze współistnienie napadów rzekomopadaczkowych i mniejszy odsetek chorych poddawanych politerapii. Stwierdzono także istotne zależności pomiędzy wynikami testów neuropsychologicznych a poziomem wykształcenia i aktywnością zawodową, a spośród danych klinicznych – z czasem trwania padaczki, rodzajem napadów padaczkowych – ogniskowe vs uogólnione, współistnieniem psychogennych napadów rzekomopadaczkowych, częstością napadów padaczkowych oraz politerapią. Nie stwierdzono zależności pomiędzy wynikami testów neuropsychologicznych a pozostałymi czynnikami demograficznymi i klinicznymi (wiek, płeć, zapis EEG, wynik BDI, współistniejące zaburzenia psychiczne) oraz zgłaszaniem subiektywnym skarg na zaburzenia poznawcze.

W grupie badanej wartości latencji P300 we wszystkich odprowadzeniach były istotnie dłuższe w porównaniu do grupy kontrolnej, natomiast wartości amplitudy P300 nie różniły się pomiędzy nimi. Obserwowano istotne ujemne korelacje pomiędzy latencją P300 a wynikami niektórych testów. Parametry potencjału P300 nie różniły się pomiędzy podgrupami z zaburzeniami poznawczymi i bez nich. Wykazano jednak istotne zależności pomiędzy latencją P300 a wiekiem, poziomem wykształcenia i aktywnością zawodową, a także czasem trwania padaczki, rodzajem napadów padaczkowych, współistnieniem napadów rzekomopadaczkowych, politerapią, wynikiem skali BDI oraz zgłaszaniem subiektywnych skarg na zaburzenia poznawcze. Obniżenie amplitudy P300 w odprowadzeniu Fz zaobserwowano u chorych z największą częstością napadów padaczkowych, współistniejącymi napadami rzekomopadaczkowymi oraz zgłaszających subiektywne skargi na zaburzenia poznawcze, a w odprowadzeniu Cz – z nieprawidłowym spoczynkowym zapisem EEG. Po zastosowaniu analizy wieloczynnikowej wykazano niezależnie istotne powiązania: między latencją P300 we wszystkich odprowadzeniach a politerapią i skargami na zaburzenia poznawcze, amplitudą w odprowadzeniu Fz a politerapią, amplitudą w odprowadzeniu Cz a nieprawidłowym spoczynkowym zapisem EEG oraz amplitudą w odprowadzeniu Pz a wiekiem badanych.



WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW

Katedra i Klinika Neurologii

W podgrupie bez zaburzeń poznawczych wyniki QOLIE-31 (całościowy i podskali oceniającej funkcjonowanie poznawcze) były istotnie wyższe niż w podgrupie z zaburzeniami poznawczymi. Stwierdzono istotne korelacje między całościowym wynikiem QOLIE-31 a wynikami testów TMT A i WMS-R oraz między wynikiem podskali QOLIE-31 oceniającej funkcjonowanie poznawcze a wynikiem testu TMT A. Ponadto wykazano istotną ujemną korelację wyników QOLIE-31 z latencją P300 we wszystkich odprowadzeniach.

Uzyskane wyniki doktorantka podsumowała we wnioskach, pisząc, że:

1. U ponad 60% chorych na padaczkę samoistną stwierdzono zaburzenia poznawcze, obejmujące szeroki zakres funkcji.
2. Wydłużenie latencji endogenego potencjału P300 stanowiło elektrofizjologiczny wykładnik zaburzeń poznawczych u chorych na padaczkę samoistną.
3. Do czynników klinicznych, istotnie wpływających na funkcjonowanie poznawcze u chorych na padaczkę, należały: wiek zachorowania i czas trwania choroby, ogniskowy charakter napadów, współistnienie psychogennych napadów rzekomopadaczkowych oraz politerapia.
4. Zaburzenia poznawcze u chorych na padaczkę wykazywały istotny związek z niższym poziomem wykształcenia, brakiem aktywności zawodowej oraz z pogorszeniem jakości życia.
5. Rozbieżności między subiektywnym postrzeganiem funkcjonowania poznawczego przez chorych na padaczkę a jego neuropsychologicznymi i elektrofizjologicznymi wykładnikami wskazują na potrzebę obiektywnej oceny zaburzeń w tym zakresie.
6. Ocena funkcjonowania poznawczego u chorych na padaczkę przy użyciu testów neuropsychologicznych oraz endogennych potencjałów wywołanych może przyczynić się do ukierunkowania postępowania terapeutycznego i zapewnienia wsparcia w aspektach psychospołecznych.

W *Dyskusji*, która zwraca uwagę swą obszernością, Autorka dysertacji szczegółowo podsumowuje i dyskutuje uzyskane wyniki własnych badań w odniesieniu do danych z piśmiennictwa.

Przedstawione przeze mnie uwagi nie wpływają na ostateczną ocenę pracy, która jest pozytywna. Na szczególne podkreślenie zasługuje nowatorski charakter dysertacji.



WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY
MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW

Katedra i Klinika Neurologii

Przedstawiona rozprawa doktorska lekarza medycyny Klaudii Jeżowskiej-Jurczyk wskazuje, że Doktorantka była bardzo dobrze merytorycznie przygotowana do podjęcia i przeprowadzenia badań.

Przedłożona mi do recenzji rozprawa doktorska lek. med. Klaudii Jeżowskiej-Jurczyk spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14.03.2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.). Dlatego też przedkładam Radzie Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie lek. med. Klaudii Jeżowskiej-Jurczyk do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Warszawa, 08.03.2021r.

Waller-Neils

Prof. dr hab.
BEATA ZAKRZEWSKA-PNIEWSKA
Specjalista neurolog
6 0 6 4 4 2 0