

**Recenzja rozprawy doktorskiej lekarza ROBERTA PIOTRA BYWALCA
pt. „OCENA ZABURZEŃ WĘCHOWYCH U PACJENTÓW GERIATRYCZNYCH
Z ZESPOŁAMI DEPRESYJNYMI BEZ WSPÓLISTNIEJĄCEGO OTEPIENIA”**

wykonanej

w Katedrze i Klinice Geriatrii

Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

pod kierunkiem

Prof. dr hab. n. med. Małgorzaty Sobieszcząńskiej

Pomimo wielu wysiłków badaczy i odwiecznym marzeniu człowieka o zachowaniu młodości oraz głoszonej przez transhumanistów ideologii wykorzystania nauki i techniki do przewyciężenia ludzkich ograniczeń i poprawy kondycji ludzkiej, niosącej obietnicę przedłużenia biologicznego życia poprzez eliminację chorób i starości a nawet śmierci, nie potrafimy powstrzymać rozwoju demencji alzheimerowskiej powodującej, iż co piąty senior po 80 i co drugi po 90 roku życia traci kontakt z bliskimi i otoczeniem, zanurzając się w otchłani intelektualnego niebytu. Podczas gdy kolejne próby terapii opartej na wykorzystaniu przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko białku β -amyloidowemu nie przynoszą oczekiwanych efektów, a nadzieję budzi zastosowanie antagonistów β -sekretyazy, niezwykle ważnym wyzwaniem staje się poszukiwanie wskaźników rozwoju choroby na jej wczesnym etapie, na którym funkcje intelektualne są jeszcze zachowane, co warunkuje powodzenie testowanych rozwiązań terapeutycznych.

W nurt poszukiwań wczesnych wskaźników ryzyka rozwoju demencji wpisuje się rozprawa doktorska lekarza, pana Roberta Piotra Bywalca pt. „*Ocena zaburzeń węchowych u pacjentów geriatrycznych z zespołami depresyjnymi bez współlistniejącego otępienia*”, której celem stała się weryfikacja przedstawionej przez Autora rozprawy hipotezy, iż depresja senioralna może stanowić objaw prodromalny lub czynnik ryzyka rozwoju otępienia.

Starannie przygotowana, licząca 120 stron monografia posiada typowy układ dla tego typu opracowań i zawiera poza stroną tytułową następujące rozdziały: spis treści, wykaz skrótów użytych w tekście, wstęp, założenia i cele pracy, materiał, metodyka badań, wyniki, dyskusja, ograniczenia pracy, wnioski, piśmiennictwo, streszczenie w języku polskim i angielskim, spis tabel, spis rycin oraz przypisy.

Pomimo, iż tematyka dotycząca starości jest mało nośna i atrakcyjna, szczególnie w czasach wszechobecnej apoteozy młodości i zdrowia, sposób przedstawienia przez Doktoranta istotnych danych literaturowych, stanowiących przesłanki do weryfikacji przedstawionej w celu pracy hipotezy powoduje, iż zawarte we wstępie informacje czyta się z dużym zainteresowaniem.

Ze sposobu przedstawienia informacji dotyczących współwystępujących w okresie starzenia organizmu zaburzeń funkcji poznawczych i zaburzeń afektywnych oraz nakładających się na nie licznych chorób wyłania się postać lekarza empatycznego, nie tylko prezentującego dogłębną wiedzę w wielu dziedzinach medycyny, ale rozumiejącego, iż współczesna geriatryka wymaga od lekarza nie tylko wszechstronnej wiedzy, ale również głębokiej empatii i holistycznego podejścia do schorowanego, często bezradnego, zagubionego we współczesnym świecie seniora.

Na podstawie danych literaturowych przedstawionych we wstępie oraz własnych obserwacji klinicznych Autor rozprawy postanowił zweryfikować interesującą hipotezę zakładającą, iż depresja senioralna (DPP) może stanowić objaw prodromalny lub czynnik ryzyka rozwoju otępienia, w tym otępienia alzheimerowskiego (AD).

W celu weryfikacji tej hipotezy Doktorant przeprowadził badania mające na celu otrzymanie odpowiedzi na pytanie, czy zaburzenia węchu u chorych z DPP są powiązane z występowaniem niewielkich deficytów poznawczych (SCD, DR, TRZ), a zatem czy łączna ocena wczesnych deficytów poznawczych i zaburzeń węchu może stanowić przydatny, wczesny wskaźnik predykcyjny rozwoju demencji oraz, czy depresja występująca w późnym wieku może stanowić objaw prodromalny AD, pojawiający się wcześniej niż deficyty w sferze poznawczej.

Badanie zostało przeprowadzone na grupie 220 pacjentów od 70 roku życia hospitalizowanych w latach 2018 – 2020 w Oddziale Geriatrycznym Sp. z o.o. „MIKULICZ” w Świebodzicach, po otrzymaniu zgody Komisji Bioetycznej.

Przy przyjęciu do oddziału u każdego chorego oprócz badania podmiotowego i przedmiotowego przeprowadzono całościową ocenę geriatryczną (COG), w ramach której każdy pacjent został poddany ocenie psychologicznej obejmującej krótką skalę oceny stanu psychicznego (MMSE) z korektą Magnusa i wsp., test rysowania zegara oraz geriatryczną skalę depresji (GDS). Ponadto została oceniona sprawność funkcjonalna pacjentów na podstawie skali złożonych czynności dnia codziennego (IADL – *Instrumental Activity of Daily Living*), a na podstawie wywiadu rozróznilo depresję o wczesnym i późnym początku (występującą odpowiednio poniżej i powyżej 60 roku życia). Na podstawie tej oceny pacjenci zostali zakwalifikowani do trzech grup oznaczonych w następujący sposób:

Grupa badana – 103 pacjentów ze stwierdzonym epizodem depresyjnym bez otępienia (MMSE 27-30 pkt. i GDS 6-15 pkt).

Grupa kontrolna dodatnia – 66 pacjentów z zaburzeniami poznawczymi (MMSE < 27 pkt).

Grupa kontrolna ujemna – 50 pacjentów bez zaburzeń funkcji poznawczych i bez zaburzeń depresyjnych (MMSE 27-30 pkt. i GDS 0-5 pkt).

Ponadto warunkiem zakwalifikowania do badania był brak subiektywnych zaburzeń węchu.

Zgodnie z przedstawionym przez Autora rozprawy podziałem pacjentów na grupy, zarówno w tabelach jak i w tekście pracy, nazwy grup powinny być identyczne jak w rozdziale MATERIAŁ (grupa kontrolna dodatnia i grupa kontrolna ujemna, a nie grupa dodatnia i ujemna). Jednakże proponowałabym podczas przygotowania pracy do druku rozważyć inne nazwy grup:

Grupa I – pacjenci z depresją

Grupa II – pacjenci z zaburzeniami poznawczymi z podziałem na 2 podgrupy:

Grupa IIa - pacjenci z zaburzeniami poznawczymi i depresją

Grupa IIb - pacjenci z zaburzeniami poznawczymi bez depresji

Grupa III referencyjna lub kontrolna - pacjenci bez depresji i bez zaburzeń poznawczych.

Przyjęcie przez Autora rozprawy rygorystycznych kryteriów wyłączenia i włączenia pacjentów do badań oraz do poszczególnych grup, przypuszczalnie przełożyło się na zdecydowaną przewagę kobiet, zarówno w całym badaniu, jak i we wszystkich badanych grupach.

Ocena funkcji poznawczych została przeprowadzona w oparciu o test pamięci odroczonej (DR) i test rysowania zegara (TRZ) oraz w oparciu o informację dotyczącą występowania subiektywnych zaburzeń poznawczych (SCD). U wszystkich pacjentów został przeprowadzony test węchowy (SST), oparty na zdolności identyfikacji substancji zapachowej z 4 podanych możliwości. Uważam, iż nie było potrzeby zamieszczania w rozdziale METODYKA BADAŃ szczegółowego opisu całości testu SST, obejmującego 3 składowe, z których była oceniana tylko jedna składowa.

Otrzymane wyniki badań zostały poddane wszechstronnej analizie statystycznej do przeprowadzenia której zastosowano prawidłowo dobrane metody statystyczne.

Na podstawie przeprowadzonych badań Autor rozprawy wykazał iż:

Sprawność funkcjonalna pacjentów (oceniana przy użyciu skali IADL) była najwyższa w grupie kontrolnej bez zaburzeń, umiarkowanie obniżona w grupie z depresją (badanej) i znacznie obniżona w grupie z zaburzeniami funkcji poznawczych.

Ponadto ponad połowa pacjentów (51,5%) z grupy badanej zgłaszała subiektywne zaburzenia pamięci, podczas gdy z grupy kontrolnej bez zaburzeń 27,5%.

Depresja o późnym początku została wykazana u 56,15% pacjentów z grupy z zaburzeniami funkcji poznawczych oraz u 90% na 100% depresji u pacjentów z grupy badanej (z depresją).

Nadciśnienie tętnicze występowało najczęściej (93,2%) w grupie badanej z depresją, u 78,8% pacjentów z zaburzeniami funkcji poznawczych (przy czym różniło się istotnie statystycznie pomiędzy podgrupą z depresją i bez depresji (89,2% vs. 65,5%) oraz najrzadziej w grupie kontrolnej 66,6%.

Ocena przeprowadzonego przez Doktoranta testu węchowego wykazała najlepsze wyniki w grupie kontrolnej, słabsze a grupie badanej z depresją, a najslabsze w grupie z zaburzeniami poznawczymi. Szczegółowa analiza wyników testu STT w poszczególnych grupach z zastosowaniem siatki centylowej dostarczyła dodatkowych, istotnych informacji dotyczących występowania zaburzeń węchu w grupie badanej z depresją. Podczas gdy krzywa rozkładu wyników testu STT w grupie kontrolnej okazała się zbliżona do rozkładu normalnego z przesunięciem w prawo, w grupie badanej wykazała obecność 2 pików, co zostało wykorzystane przez Autora rozprawy w podziale badanej grupy na podgrupę z niskim wynikiem testu STT (do 30 centyla) i podgrupę z wysokim wynikiem testu STT (od 70 centyla).

Pacjenci w grupie badanej z depresją i z wysokim wynikiem testu węchowego (STT) charakteryzowali się istotnie statystycznie lepszym wynikiem w teście oceny pamięci odległej (DR), (co zostało potwierdzone dodatnią korelacją w teście korelacji Pearsona) oraz rzadszym występowaniem nadciśnienia tętniczego. Porównanie ocenianych parametrów u pacjentów z grupy badanej z niskim i z wysokim wynikiem STT z wynikami z grupy kontrolnej, wykazało istotnie gorsze wyniki w grupie z niskim STT, które obejmowały test MMSE, DR i TRZ oraz częstsze występowanie SCB i nadciśnienia tętniczego, podczas gdy pacjentów badanej grupy z wysokim wynikiem STT od grupy kontrolnej różniło jedynie istotnie częstsze występowanie SCB.

Pomimo, iż analiza statystyczna ocenianych parametrów u mężczyzn i kobiet z grupy badanej wykazała istotnie lepszą pamięć odroczoną oraz wynik testu STT u kobiet, zgadzam się z Autorem rozprawy, iż ze względu na niewielki udział mężczyzn (9 vs. 93) w grupie badanej wyniki te należy traktować z wielką ostrożnością.

W obszernym rozdziale WYNIKI obejmującym szereg porównań ocenianych parametrów należałoby uzupełnić informacje dotyczące wyników analizy statystycznej przy porównania tych parametrów pomiędzy trzema lub dwiema podstawowymi grupami pacjentów.

Przypuszczam, iż w tytule Tabeli 5.32 powinno być ...z niskim a nie z wysokim STT.

Proponowałabym rozważenie, podczas przygotowania pracy do druku, bardziej czytelnego opisu wyników analizy statystycznej oraz użycie w tytułach podrozdziałów i tabel słowa porównanie zamiast zróżnicowanie.

W rozdziale DYSKUSJA Doktorant doskonale poradził z interpretacją wszechstronnego porównania otrzymanych wyników badań, odnosząc każdy wynik do badań innych autorów oraz starannie go przedyskutowując w kontekście danych literaturowych. Podczas gdy przytoczone w dyskusji dane literaturowe jednoznacznie wskazują na związek pomiędzy osłabieniem zdolności identyfikacji zapachów i pogorszeniem funkcji poznawczych, dane literaturowe dotyczące zaburzeń

węchu w depresji są mniej liczne, a ich wyniki niejednokrotnie rozbieżne. Zatem podjęcie przez Doktoranta wyzwania, jakim było porównanie zaburzeń węchu u chorych z depresją i chorych z zaburzeniami funkcji poznawczych w odniesieniu do starannie dobranej grupy referencyjnej bez tych zaburzeń, dostarczyło wielu nowych informacji, cennych zarówno ze względów poznawczych jak i praktycznych.

Wyniki analizy statystycznej wskazujące na brak istotnych statystycznie różnic w wynikach testów użytych do oceny funkcji poznawczych (DR, TZR) oraz w wynikach testu węchowego STT u pacjentów z zaburzeniami funkcji poznawczych z depresją i bez depresji (Tab. 5,25), w grupie badanej z łagodną i ciężką depresją (Tab. 5.19) oraz pomiędzy grupą badaną z depresją i grupą kontrolą (Tabela 5.10) mogą przemawiać za brakiem związku pomiędzy depresją o późnym początku, a zaburzeniami funkcji poznawczych.

Wykazanie bimodalnego rozkładu wyników testu STT w grupie pacjentów z depresją, pozwoliło wyjaśnić Autorowi rozprawy jeden, zapewne z wielu czynników, powodujących, iż chorzy z depresją stanowią heterogenną, trudną do badania populację. Ponadto umożliwiło przeprowadzenie szczegółowej analizy ocenianych parametrów funkcji poznawczych u pacjentów depresyjnych z zaburzeniami i bez zaburzeń węchu oraz odniesienie ich do częstości występowania SCD, co pozwoliło na wyciągnięcie, dobrze udokumentowanych wynikami przeprowadzonych badań, szczegółowych wniosków.

Wykazanie istotnie gorszego wyniku SST (wiązanego z prodromalną fazą choroby Alzheimera) u pacjentów z depresją bez SCD w odniesieniu do osób z grupy kontrolnej bez SCD stało się podstawą do wysunięcia podstawowego wniosku, iż depresja senioralna może być objawem prodromalnym choroby Alzheimera, ujawniającym się wcześniej niż SCD. Jednakże nasuwa się pytanie, w jaki sposób można wyjaśnić obserwację, iż u osób z depresją i SCD, u których wykazano istotne statystycznie pogorszenie wyników testu TRZ wynik testu SST był porównywalny do grupy kontrolnej (Tab.5.29). Ponieważ zgodnie z przedstawioną przez Autora rozprawy koncepcją zaburzenia węchu u chorych z depresją wskazują na ryzyko rozwoju demencji, wcześniej niż SCD należałoby się spodziewać, iż u tych chorych pojawieniu się SCD, obok zaburzeń funkcji poznawczych, powinny towarzyszyć zaburzenia węchu.

Zgadzam się z Autorem rozprawy, iż istotnie gorszy wynik w skali oceny depresji u pacjentów z depresją i wysokim wynikiem SST jest trudny do wyjaśnienia oraz, że jedynym racjonalnym na tym etapie badań wyjaśnieniem jest znaczne zróżnicowanie pacjentów prezentujących objawy depresji. Powyższe rozważania wskazują jak trudnym zadaniem była

interpretacja przedstawionych w ocenianej dysertacji wyników badań, z którą musiał się zmierzyć Doktorant.

Przedstawione przez Autora rozprawy wnioski w pełni odpowiadają na postawione w celu pracy pytania, jednakże, proponuję w trakcie przygotowania publikacji do druku rozważenie następujących modyfikacji w ich sformułowaniu:

Wniosek 3. Wystąpienie u osób z depresją zaburzeń węchu może stanowić czynnik predykcyjny podwyższonego ryzyka transformacji w kierunku demencji.

Wniosek 5. Analiza występowania subiektywnych zaburzeń poznawczych jest mało przydatna w klinicznej ocenie pacjentów z depresją senioralną, **ponieważ zaburzenia te występują z porównywalną częstością u pacjentów z niskim i wysokim wynikiem testu węchowego (STT).**

Ponadto proponuję zmianę kolejności wniosków, a mianowicie wniosek 2, który nie dotyczy pacjentów z depresją proponowałabym umieścić na ostatnim, piątym miejscu.

Wyniki przeprowadzonych badań, dogłębnie przedyskutowane w rozdziale DYSKUSJA potwierdziły zasadność przedstawionej przez Autora rozprawy w celu pracy hipotezy, iż depresja o późnym początku może być objawem prodromalnym choroby Alzheimera, pojawiającym się wcześniej, niż subiektywne zaburzenia poznawcze.

Również pozostałe wnioski dotyczące zasadności przeprowadzania testu identyfikacji węchowej i oceny pamięci odroczonej u osób z depresją oraz zasadności oceny współistnienia subiektywnych zaburzeń poznawczych z zaburzeniami węchu u osób bez depresji mają istotne znaczenie praktyczne w identyfikacji pacjentów bardziej zagrożonych rozwojem demencji.

O dojrzałości naukowej Autora rozprawy świadczy nie tylko dogłębna analiza i dyskusja otrzymanych wyników badań, ale również rzetelne przedstawienie ograniczeń pracy, wśród których Autor rozprawy wymienił zastosowanie podstawowych testów, dlatego też, proponuję rozważenie kontynuacji tych interesujących badań z wykorzystaniem bardziej złożonych testów do oceny funkcji poznawczych.

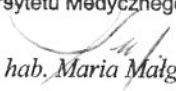
W podsumowaniu stwierdzam, iż rozprawa doktorska lekarza, pana Roberta Piotra Bywalca stanowi oryginalne osiągnięcie naukowe, o istotnym znaczeniu praktycznym. Przedstawiona do oceny monografia została oparta na precyzyjnie sformułowanej hipotezie badawczej, w weryfikacji której Autor rozprawy zastosował prawidłowo dobrane metody. Przedstawione w dysertacji wyniki badań, wskazujące na powiązanie zaburzeń węchu z zaburzeniami funkcji poznawczych, nabierają szczególnego znaczenia w dobie walki z powikłaniami neurologicznymi po przebyciu COVID-19, szczególnie u osób, u których w czasie choroby dominowały zaburzenia węchu i smaku. Dlatego też, zachęcam Doktoranta do wykorzystania zdobytego podczas realizacji pracy doktorskiej

doświadczenia do kontynuacji badań nad powiększającą się wśród seniorów grupą pacjentów, którzy przebyli zakażenie koronawirusem.

Z prawdziwą przyjemnością i z głębokim przekonaniem o istotnym znaczeniu praktycznym przedłożonej przez lekarza pana Roberta Piotra Bywalca rozprawy doktorskiej pt. *„Ocena zaburzeń węchowych u pacjentów geriatrycznych z zespołami depresyjnymi bez współistniejącego ośpienia”* zwracam się do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu z wnioskiem o dopuszczenie pana Roberta Piotra Bywalca do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Ponadto stwierdzam, iż rozprawa doktorska lekarza, pana Roberta Piotra Bywalca pt. *„Ocena zaburzeń węchowych u pacjentów geriatrycznych z zespołami depresyjnymi bez współistniejącego ośpienia”* spełnia warunki określone w art. 13 ust.1 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz.595, z późn.zm.).

Zakład Patologii Ogólnej i Doświadczalnej
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku


prof. dr hab. Maria Małgorzata Winnicka