

Wch 08.04.22  
m. Podhorska Okolow  
Uniw. Medyczny we Wrocławiu  
RADA DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE  
prof. dr hab. Marzenna Podhorska-Okolow

Uniw. Medyczny we Wrocławiu BIURO RADY DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE	
wpl. dnia	04-04-2022
L. dz. RN-Bi/W	502/2022



UNIWERSYTET  
JAGIELLOŃSKI  
COLLEGIUM  
MEDICUM

Prof. dr hab. med. Anna Krygowska-Wajs  
Katedra i Klinika Neurologii  
Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum

### Ocena rozprawy doktorskiej

lekarz Pauliny Papier pt. „Kliniczno-elektrofizjologiczna charakterystyka zaburzeń funkcji poznawczych w chorobie Parkinsona i ich korelacje z wynikami badań obrazowych”

Wydział Lekarski

Katedra i Klinika Neurologii

Przedłożona do recenzji praca została wykonana pod kierunkiem naukowym dr. hab. Sławomira Budrewicza, prof. Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu.

Choroba Parkinsona to druga pod względem częstości występowania postępująca choroba neurodegeneracyjna. W obrazie klinicznym obok objawów ruchowych występują objawy pozaruchowe, stwierdzone u ponad 90% chorych we wszystkich okresach choroby; są to zaburzenia autonomiczne, zaburzenia snu, zaburzenia psychiczne, zaburzenia funkcji poznawczych, otępienie, zaburzenia czuciowe i ból. Zaburzenia funkcji poznawczych pojawiają się zazwyczaj w późnym okresie choroby, a ich wystąpienie może poprzedzać rozwój otępienia. Ocena funkcji poznawczych jest rozwijającym się obszarem badań, w którym ważna jest standaryzacja i obiektywizacja stosowanych metod, co pozwoli na monitorowanie tego procesu i może dać szansę na wykrycie czynników o wartości predykcyjnej, wpływając na poprawę standardów postępowania diagnostycznego i terapeutycznego. Autorka niniejszej dysertacji doktorskiej podejmuje taką próbę, realizując swój projekt.

ul. Botaniczna 3  
PL 31-503 Kraków  
tel. +48 12 424 86 00  
fax +48 12 424 86 26  
neurologia@cm-uj.krakow.pl  
www.neuro.cm-uj.krakow.pl

Recenzowana rozprawa liczy 135 stron i składa się z przewidzianych dla tego typu opracowań: wykazu skrótów, wstępu, kolejno 5 rozdziałów, w których Doktorantka przedstawiła założenia i cele pracy, materiał i metodykę oraz obszernie omówienie realizowanego badania, a następnie streszczenie w języku polskim i angielskim oraz spis 325 pozycji piśmiennictwa. W pracy zamieszczono 8 rycin i 24 tabele.

Badanie uzyskało zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu KB-467/218.

W starannie opracowanym obszernym Wstępie Doktorantka scharakteryzowała epidemiologię, etiopatogenezę i kryteria rozpoznania choroby Parkinsona oraz opisała objawy ruchowe i pozaruchowe choroby, ze szczególnym uwzględnieniem zaburzeń funkcji poznawczych, wprowadzając w ten sposób w podejmowany przez siebie temat. Omówiła mechanizmy związane z rozwojem zaburzeń poznawczych, a także znaczenie badania neuropsychologicznego i endogennych potencjałów wywołanych w diagnostyce i monitorowaniu zaburzeń funkcji poznawczych oraz rolę obrazowania strukturalnego mózgowia metodą rezonansu magnetycznego i ultrasonografii przezczaszkowej w rozpoznaniu choroby Parkinsona i parkinsonizmów atypowych.

Cel pracy został sformułowany jako ocena funkcji poznawczych oraz ich związek z innymi objawami klinicznymi, elektrofizjologicznymi i neuroobrazowymi w chorobie Parkinsona.

Doktorantka w ramach realizacji celu postawiła następujące zadanie badawcze: wykazanie związku zaburzeń funkcji poznawczych (1) z innymi objawami klinicznymi, obejmującymi depresję oraz zaburzenia snu, (2) z latencją i/lub amplitudą endogennego potencjału wywołanego związanego ze zdarzeniem poznawczym, (3) ze zmianami strukturalnymi stwierdzanymi w badaniu rezonansu magnetycznego, ze szczególnym uwzględnieniem zmian naczyniopochodnych, oraz (4) ze zmianami strukturalnymi stwierdzanymi w badaniu ultrasonografii przezczaszkowej – szerokością komory trzeciej.

Materiał i metody badania Doktorantka przedstawiła w rozdziale 3. Badaniem objęto 52 osoby z chorobą Parkinsona w wieku 37–76 lat (średni



wiek 65,46 roku), w tym 32 kobiety w wieku 52–76 lat (średnio 67,64 roku) oraz 30 mężczyzn w wieku 37–76 lat (średnio 63,87 roku). 40 pacjentów było hospitalizowanych w Klinice Neurologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu, 12 znajdowało się pod opieką Poradni Neurologicznej we Wrocławiu. Czas trwania choroby wynosił 3–23 lat (średnio 3–23 lat).

W ramach realizacji celów badawczych Doktorantka zastosowała wiele narzędzi, oceniając: zaawansowanie choroby za pomocą skali Hoehn-Yahr oraz MDS-UPDRS, funkcji poznawczych za pomocą skali Funkcjonowania Poznawczego Addenbrooke'a (Addenbrooke's Cognitive Examination – ACE), ocenę snu za pomocą Parkinson's disease Sleep Scale (PDSS) oraz ocenę depresji za pomocą skali Becka i Hamiltona. U wszystkich chorych przeprowadzono badanie potencjałów wywołanych związanych ze zdarzeniem ERP z oceną latencji oraz amplitud fal N200 i P300, a także badanie rezonansu magnetycznego (MRI) z uwzględnieniem nasilenia zmian naczyniopochodnych wg skali Fazekasa. U 44 chorych przeprowadzono badanie przezczaszkowej ultrasonografii dopplerowskiej. Grupę kontrolną stanowiło 55 zdrowych osób (33 kobiety i 22 mężczyzn; średnia wieku 64,32 roku).

Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą programu Statistica 13.0PL z licencją Uniwersytetu Medycznego dla uczestników studiów doktoranckich, wybór testów i modeli oraz sposób wnioskowania został przeprowadzony prawidłowo metodologicznie.

W rozdziale 4. Doktorantka przedstawiła wyniki badań, zebrane w 25 tabelach i na 4 rycinach. Wykazała u chorych z chorobą Parkinsona niskie wyniki w teście ACE-III w ocenie globalnej oraz domenie pamięci, fluencji słownej i funkcji wzrokowo-przestrzennych. Wykazano istotną zależność sumarycznego wyniku w skali ACE-III z latencją fali N200 i P300 w odprowadzeniu czołowym, centralnym i ciemieniowym oraz wyników funkcji wzrokowo-przestrzennych z latencją fali N200 w odprowadzeniu centralnym i potylicznym. Zależność stwierdzono również pomiędzy czasem trwania nauki i wynikiem w skali ACE w domenie pamięci, fluencji słownej oraz języka. Istotnymi czynnikami wpływającymi na obniżenie

całościowego wyniku w skali ACE-III oraz w zakresie domen fluencji i języka były czas trwania choroby oraz stopień nasilenia choroby oceniany wg skal Hoehn-Yahr i MDS-UPDRS. Nie stwierdzono natomiast zależności pomiędzy wynikiem w skali ACE-III a ekwiwalentem dobowej dawki lewodopy. Doktorantka potwierdziła zależność pomiędzy stopniem nasilenia nastroju ocenianym wg skali depresji Becka i Hmiltona a wynikiem testu ACE-III całościowego oraz w domenach: uwagi pamięci, fluencji i funkcji wzrokowo-przestrzennych. Wykazała także zależność pomiędzy niższym wynikiem testu ACE i domen pamięci, fluencji słownej oraz funkcji wzrokowo-przestrzennych a nasileniem zaburzeń snu ocenianym wg skal PDSS i PDSS-2. Na podstawie obrazowania metodą rezonansu magnetycznego Doktorantka wykazała związek pomiędzy nasileniem zaburzeń funkcji poznawczych i zaawansowaniem zmian naczyniopochodnych ocenianych wg skali Fazekasa. Nie stwierdziła natomiast zależności pomiędzy wynikami w skali ACE-III a szerokością III komory. Analiza wieloczynnikowa z wykorzystaniem modelu regresji krokowej z postępującą i wsteczną selekcją wykazała, że istotnymi czynnikami predykcyjnymi są: wiek oraz składowa główna predyktora N200 i P300.

Rozdział „Omówienie” zawiera obszerną i dokładną interpretację własnych badań oraz porównanie z danymi z piśmiennictwa.

Wnioski (w liczbie 4) odpowiadają na pytania zawarte w celu i założeniach pracy. W chorobie Parkinsona zaburzenia poznawcze mają związek z wiekiem chorych, czasem trwania choroby, stopniem jej zaawansowania, nasileniem depresji oraz zaburzeniami snu. Szczególnie godny podkreślenia jest wniosek, że zaburzenia funkcji poznawczych korelują z nasileniem zmian naczyniopochodnych w badaniu rezonansu magnetycznego, co wskazuje na udział naczyniowych czynników ryzyka w rozwoju otępienia w chorobie Parkinsona. Wyniki wg skali ACE-III korelują z latencjami endogennych potencjałów wywołanych związanych ze zdarzeniem poznawczym. Nie wykazano związku zaburzeń poznawczych z szerokością komory III ocenianej w badaniu ultrasonografii przezczaszkowej.

Przy recenzji tej bardzo dobrej, rzetelnie napisanej dysertacji nasunęły się nieliczne uwagi i komentarze.

We wstępie:

- zabrakło podkreślenia znaczenia badań neuroobrazowych (SPECT i PET) w diagnostyce różnicowej choroby Parkinsona i parkinsonizmu atypowego, chociaż zostały one wymienione w tabeli 2., prezentującej kryteria diagnostyczne MDS-PD;
- nie wspomniano także o znaczeniu osi mózg–jelito w etiopatogenezie zaburzeń pozaruchowych choroby Parkinsona;
- charakterystyka zaburzeń pozaruchowych związanych z zajęciem układu sercowo-naczyniowego zawiera sformułowanie „zaburzenia akcji serca”, co może wprowadzać w błąd, jako że chodzi o zaburzenia zmienności rytmu serca, wynikające z zaburzeń układu autonomicznego;
- w opisie zaburzeń oddawania moczu i zaburzeń układu pokarmowego (str. 21.) – oraz układu sercowo-naczyniowego (str.20) – nieprecyzyjnie oraz z zaznaczeniem niewłaściwych stron została podana pozycja piśmiennictwa 33.

W spisie skrótów nie uwzględniono PCA – *principal component analysis*, ani PC1.

Powyższe uwagi nie umniejszają dużej wartości pracy. Dysertacja doktorska poświęcona jest ważnemu zagadnieniu i stanowi oryginalny wkład w badany obszar kliniczny zaburzeń funkcji poznawczych w chorobie Parkinsona. Lekarka Paulina Papier zaplanowała i przeprowadziła interesujące badanie, wybierając na przedmiot swoich badań bardzo aktualne zagadnienia. Praca została zrealizowana w oparciu o rzetelny warsztat badawczy. Sformułowanie planu badawczego, przeprowadzona analiza oraz krytyczne przedstawienie uzyskanych wyników świadczą o szerokiej wiedzy teoretycznej i umiejętności przeprowadzenia badania naukowego.

**„Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ustawy z dnia 14 marca 2013 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65, poz.595 z późn. zmianami) w związku z art. 179 ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. Przepisy**



wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018 r. poz. 1669 z późn. zmianami)”. Mam zatem zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauki Medycznej Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu wniosek o nadanie biegu dalszym etapom przewodu doktorskiego lekarz Pauliny Papier.

Jednocześnie wnoszę o wyróżnienie pracy.

Kraków, dnia 19 marca 2022 roku



Prof. dr hab. med. Anna Krygowska-Wajs

Prof. dr hab. n. med. Anna Krygowska-Wajs  
specjalista neurolog  
9054198 980630969