

Dr hab. n. med. Agnieszka Gorzkowska
Klinika Neurorehabilitacji Katedry Neurologii
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego
w Katowicach

Ocena rozprawy doktorskiej

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

Przedstawiona do recenzji praca została wykonana pod kierunkiem naukowym Pana dr hab. n. med. Sławomira Budrewicza, Prof. UM w Uniwersytecie Medycznym im. Piastów Śląskich we Wrocławiu.

Pomimo intensywnego rozwoju wiedzy w zakresie chorób neurodegeneracyjnych, zaburzenia poznawcze w chorobie Parkinsona pozostają objawem pozaruchowym trudnym do wczesnej identyfikacji i kontroli. Stanowią one jedno z najpoważniejszych powikłań tego schorzenia, a koszty z nimi związane są wyzwaniem dla systemów ochrony zdrowia, społeczeństwa i rodzin pacjentów. W ostatnich latach pojawiło się wiele prac podejmujących temat dysfunkcji kognitywnych w chorobie Parkinsona, których autorzy koncentrują się wokół doskonalenia obecnych metod diagnostycznych i poszukiwania nowych. Rezultaty tych prac nie zaowocowały nowymi spójnymi rekomendacjami, a związki rozwijającego się otępienia z obecnymi w badaniach neuroobrazowych zmianami oraz parametrami elektrofizjologicznymi wciąż w dużej mierze pozostają niepewne i nie w pełni poznane. Badanie neuropsychologiczne pomimo, że jest w tym obszarze złotym standardem, zwykle wspiera diagnostykę zbyt późno, a stosowane narzędzia mają swoje słabości, dodatkowo w naszym kraju brak jest wystarczającej oferty testów zaadaptowanych do warunków polskich. W tym kontekście niezwykle istotne jest dalsze poszukiwanie wskaźników o wysokiej wartości diagnostycznej i predykcyjnej, które mogą stać się markerami otępienia i łagodnych zaburzeń poznawczych, pozwalając identyfikować te patologie jak najwcześniej. Poszukiwania te nabierają dodatkowego znaczenia w związku z perspektywą potencjalnych oddziaływań neuroprotekcyjnych i terapeutycznych, które być może – wcześniej zastosowane - będą dawać szansę na modyfikację przebiegu otępienia. Praca Pani Pauliny Papier dotyczy tych ważnych aspektów diagnostycznych.

Przedłożona mi do recenzji rozprawa ma układ typowy dla dysertacji doktorskiej, liczy 99 stron, po których zamieszczono spis piśmiennictwa oraz spis rycin i tabel zamieszczonych w tekście. Na przeprowadzenie badania udzielona została zgoda Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu w dn. 13 sierpnia 2018 roku.

W rozdziale I „Wstęp” przedstawiono zagadnienia epidemiologii, etiopatogenezy i diagnostyki samej choroby Parkinsona oraz występujących w jej przebiegu zaburzeń poznawczych. Ostępienie w chorobie Parkinsona może dotyczyć nawet co 3 chorego. Warto zaznaczyć, iż - podobnie jak wskazała to Autorka w kontekście depresji – także zaburzenia poznawcze mogą być obecne nawet w chwili rozpoznania choroby. Bardzo słusznie Doktorantka zwróciła uwagę w tym rozdziale na czynniki ryzyka i czynniki uważane za protekcyjne dla ostepienia, o których wiedza powinna być intensywnie promowana. Do tych wymienionych w pracy dodałabym aktywność poznawczą oraz szeroko pojmowane naczyniowe czynniki ryzyka, którym poświęcono dotychczas wiele istotnych opracowań. Ostatnią część wstępu stanowi ogólne zaprezentowanie metod, które zostały wykorzystane w badaniach własnych Doktorantki. Badanie neuropsychologiczne jest tu wskazywane jako istotny element diagnostyki różnicowej parkinsonizmów, dla jasności warto tutaj zaznaczyć, że w warunkach codziennej praktyki klinicznej nie stanowi ono części rutynowego postępowania diagnostycznego u każdego pacjenta z podejrzeniem choroby Parkinsona. Ta część pracy stanowi spójną całość, przygotowaną na dobrym merytorycznym poziomie.

W rozdziale II przedstawiono założenia i cel pracy doktorskiej. Założeniem pracy jest obecność wieloczynnikowego, czynnościowego i strukturalnego związku zaburzeń poznawczych w chorobie Parkinsona z pierwotną patologią będącą przyczyną tego schorzenia. Natomiast celem pracy była ocena funkcji poznawczych w chorobie Parkinsona i ich odniesienie do innych cech klinicznych, elektrofizjologicznych i neuroobrazowych. Autorka sformułowała właściwe cztery pytania badawcze, natomiast nie zostały postawione hipotezy badawcze, które miałyby być sprawdzane. Założenia, cel i pytania są klarowne i uzasadnione obecną wiedzą w tym zakresie.

Rozdział III zawiera opis osób badanych i zastosowanych metod badawczych. Do badania zakwalifikowano 52 osoby z chorobą Parkinsona, opisano cztery kryteria wyłączenia z badania. Uzupełnienie kryteriów doboru badanych znajduje się już w rozdziale „Omówienie wyników” na str. 68. Grupę kontrolną stanowiło 55 zdrowych osób bez zaburzeń poznawczych, dobranych pod względem płci, wieku oraz poziomu edukacyjnego. Podczas przygotowywania pracy do publikacji – co gorąco rekomenduję Badaczce - cenne byłoby zebranie i zbiorcze przedstawienie kryteriów włączenia do obu grup. W dalszej części rozdziału III Doktorantka przedstawiała krótko zastosowane metody badawcze. Przydatne dla czytelnika będzie uzupełnienie opisu wykorzystanej aparatury MRI, np. o informację czy był to

standardowy aparat 1,5T oraz doprecyzowanie schematu prowadzenia badania i oddzielenie go od opisu stosowanych narzędzi. Z zamieszczonych w treści pracy informacji wynika, że w grupie badanej wykonano: podmiotowe i przedmiotowe badanie neurologiczne z wykorzystaniem skali Hoehn-Yahra i MDS-UPDRS, ocenę funkcji poznawczych z wykorzystaniem ACE-III (kto wykonywał badanie?), ocenę snu z zastosowaniem PDSS, ocenę objawów depresyjnych z użyciem BDI oraz HAMD, badanie potencjałów wywołanych (ERPs), badanie MRI głowy, badanie echogeniczności istoty czarnej i szerokości komory III w badaniu USG. Studiując pracę miałam poczucie, że dobrze byłoby w tym miejscu jednoznacznie wskazać jakie procedury wykonane zostały w grupie kontrolnej i czy następnie wykorzystano wszystkie uzyskane wyniki z tej grupy. W odniesieniu do metod badawczych to zostały one właściwie dobrane do celu badań. Rozdział zamyka opis opracowania statystycznego, który nie budzi wątpliwości.

W rozdziale IV zaprezentowano wyniki badań. W przedstawionej tu charakterystyce grupy badanej zwraca uwagę dość duża jej heterogenność, np. czas trwania choroby od 3 do 23 lat, LEDD od 0 do 2070mg czy BDI od 0 do 36 punktów. Mój komentarz wynika przede wszystkim z faktu, że wszystkie te czynniki mogą mieć – bezpośrednio lub pośrednio - wpływ na przebieg funkcji poznawczych i ich wykładniki. Z tego samego powodu w tabeli 6. opisanej jako szczegółowa charakterystyka grupy warto byłoby podać schorzenia współistniejące i stosowaną terapię, poza przywołanym leczeniem dopaminergicznym. W odniesieniu do wyników skali BDI i HAMD korzystniej byłoby używać terminu „objawy depresyjne” lub „objawy zaburzeń nastroju” niż np. zaburzenia nastroju, gdyż jak słusznie wskazuje sama Doktorantka na etapie dyskusji – rozpoznanie depresji leży w gestii lekarza. Całościową analizę pozyskanych danych wykonano rzetelnie i przedstawiono przejrzysto w kolejnych podrozdziałach. Warto podkreślić, że w niektórych aspektach przeprowadzanych ocen – jak ERPs – badana grupa jest dość liczna w porównaniu z tymi uwzględnianymi w podobnych doniesieniach. Otrzymane wyniki ujęte zostały w przejrzysty sposób na 8 rycinach i w 20 tabelach (w sumie cała praca zawiera 24 tabele).

W rozdziale V „Omówienie wyników” Doktorantka dokonała podsumowania wyników badań własnych oraz ich odniesienia do danych literaturowych. Ta część pracy świadczy o świetnej znajomości tematu oraz dojrzałości badawczej. W dyskusji Autorka wskazuje zarówno na mocne strony jak i ograniczenia swojej pracy. Z punktu widzenia rozwoju wiedzy nad przywołanymi przez Autorkę zjawiskami podjęty kierunek badań jest pożądany i oczekiwany. Przedstawiony tok wnioskowania jest prawidłowy. Doktorantka rzeczowo omówiła uzyskane wyniki, podejmując się ich wyważone interpretacji w oparciu o bogatą literaturę tematu.

Rozdział VI „Wnioski” stanowi odpowiedzi na zadane pytania badawcze. Wszystkie przedstawione przez Doktorantkę wnioski są logicznie i wynikają wprost z przeprowadzonych badań. Badaczka konkluduje:

1. W chorobie Parkinsona istnieje związek deterioracji kognitywnej z wiekiem chorych, czasem trwania choroby, stopniem jej zaawansowania, nasileniem depresji oraz zaburzeniami snu.
2. W chorobie Parkinsona wyniki skali ACE-III oceniającej funkcje poznawcze korelują z latencjami endogennych potencjałów wywołanych związanych ze zdarzeniem poznawczym.
3. U chorych z chorobą Parkinsona zaburzenia poznawcze stwierdzone w skali ACE-III korelują z nasileniem zmian naczyniopochodnych w badaniu rezonansu magnetycznego wyrażonych w skali Fazekasa, co może wskazywać na znaczenie zmian naczyniowych dla etiologii otępienia.
4. Dysfunkcja poznawcza oceniana w teście ACE-III nie wykazuje związku z szerokością komory trzeciej określoną w badaniu ultrasonografii przezczaszkowej.

Za najważniejszy wniosek wynikający z pracy uważam ten zawarty w punkcie drugim, wskazujący na związki wyników skali poznawczej ACE-III z latencjami endogennych potencjałów wywołanych związanych ze zdarzeniem poznawczym. Warto odnotować, że - jak zauważa sama Doktorantka - doniesienia w tym temacie nie są liczne. Perspektywa badawcza przyjęta przez Autorkę obejmuje elementy oryginalne i nowatorskie jak korelacja wyników poszczególnych części skali ACE-III z parametrami załamka N200 i P300. Przy czym być może dopiero algorytmy uczenia maszynowego potwierdzą w przyszłości znaczenie prezentowanych tu doniesień. Mam także nadzieję, że poczynione przez Doktorantkę obserwacje przyczynią się do lepszego zrozumienia związków pomiędzy funkcjonowaniem poznawczym osób z chorobą Parkinsona a zmianami naczyniopochodnymi widocznymi w wykonanych u nich badaniach MRI mózgowia. Temu - wciąż niedostatecznie zbadanemu zagadnieniu - Autorka poświęca dłuższy, interesujący fragment omówienia wyników badań własnych.

Wybrane przez Doktorantkę piśmiennictwo jest bardzo bogate, obejmuje w sumie 325 pozycji. Ze względu na szeroki zakres problematyki pracy duży zakres literatury jest akceptowalny, jednak podczas przygotowywania publikacji proponuję ograniczyć liczbę cytowanych pozycji, przede wszystkim do tych z ostatnich 10 lat.

Podsumowując, recenzowaną pracę oceniam pozytywnie, zapoznałam się z nią z dużym zainteresowaniem. Doktorantka zajęła się aktualnym problemem medycznym, zaplanowała i przeprowadziła rzetelne badanie, istotne naukowo i klinicznie. Wyniki Doktorantki mogą znaleźć zastosowania praktyczne. Lekarka Paulina Papier dokonała szerokiego przeglądu literatury, zebrała wiele danych, które poddała przemyślanej analizie, a wszystko to wymagało niewątpliwie dużego nakładu pracy i dobrego przygotowania merytorycznego. Cała rozprawa została przygotowana starannie pod względem edytorskim i napisana ładnym językiem

polskim, dobrze się ją czyta. Żywię nadzieję, że Badaczka rozwinie ten kierunek badań w przyszłości.

Pragnę stwierdzić, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska spełnia warunki określone w wart. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65, poz. 595, z późn. zm.). Rozprawa stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, Doktorantka wykazała się szeroką wiedzą teoretyczną w dziedzinie nauk medycznych i posiada umiejętność samodzielnego prowadzenia badań naukowych. Zatem mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie lekarza Pauliny Papier do dalszych etapów przewodu doktorskiego w dziedzinie nauk medycznych.

Katowice, dnia 19 kwietnia 2022 roku

KIEROWNIK
Kliniki Neurorehabilitacji
Katedry Neurologii
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

dr hab. n. med. Agnieszka Gorzkowska