

Dr hab. n. med. Grzegorz Kozera
Klinika Neurologii Dorosłych
Katedry Neurologii
Wydziału Lekarskiego
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
80-211 Gdańsk ul. Dębinki 7a
tel. 608 601 076
e-mail: gkozera@gumed.edu.pl

Gdańsk 2014-04-30

Recenzja rozprawy doktorskiej

lekarza med. Aleksandry Szczepańskiej

pt.: „Kliniczna i elektrofizjologiczna ocena zaburzeń poznawczych oraz zaburzeń snu w chorobie Parkinsona”

dla Rady Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Starzenie się populacji krajów wysokorozwiniętych pociąga za sobą znaczny wzrost zachorowań na choroby neurodegeneracyjne, z których jedną z najczęstszych jest choroba Parkinsona. Szerokie spektrum objawów tej choroby, obejmuje nie tylko deficyty ruchowe, ale również zaburzenia funkcji poznawczych, autonomicznych oraz zaburzenia nastroju. Poza-ruchowe objawy choroby Parkinsona istotnie nasilają deficyt funkcjonalny chorego oraz powodują znaczące obniżenie jakości życia pacjenta, dlatego budzą duże zainteresowanie neurologów i neurofizjologów. Rosnącym zainteresowaniem cieszą się również zaburzenia snu, które, jak wskazują najnowsze dane naukowe, mogą stanowić istotny czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego oraz ważny czynnik prognostyczny. Wprowadzenie do praktyki klinicznej nowoczesnych i czułych metod kompleksowej oceny neurofizjologicznej budzi nadzieje na opracowanie protokołów wczesnej diagnostyki zaburzeń poznawczych i autonomicznych pozwalających na wdrożenie profilaktyki i zahamowanie progresji deficytów funkcjonalnych we wczesnym okresie choroby Parkinsona. Dlatego też tematykę pracy lek. med. Aleksandry Szczepańskiej należy więc uznać za dobrze wybraną i bardzo istotną z klinicznego punktu widzenia –

trafiającą w aktualne potrzeby medycyny klinicznej. Podjęty przez doktorantkę temat jest trudny i ambitny, a zastosowanie kilku metod oceny neurofizjologicznej jest istotnym wyzwaniem z punktu widzenia klinicysty i badacza.

Przedstawiona do oceny praca liczy 122 strony, zbudowana jest według klasycznego wzorca obejmującego wstęp, założenie i cele rozprawy, opis materiału klinicznego i metodyki badawczej, uzyskane wyniki oraz ich omówienie w postaci dyskusji; całość uzupełniają wnioski, streszczenie, wykaz piśmiennictwa cytowanego w tekście, wykaz skrótów, tabele surowych wyników oraz załączniki zawierające zastosowane skale klinimetryczne.

Wstęp jest napisany wyczerpująco i odzwierciedla aktualny stan wiedzy na temat epidemiologii, patogenezы i objawów choroby Parkinsona oraz aktualnie dostępne metody diagnostyczne. Doktorantka szeroko opisuje spektrum deficytów poznawczych oraz zaburzeń snu mogących wystąpić u pacjentów z chorobą Parkinsona oraz kliniczne i elektrofizjologiczne metody ich oceny. Omówienie poparte jest bogatym, bo liczącym 221 pozycje piśmiennictwem. Uwagi i sugestie recenzenta nasuwające się po lekturze tej części pracy obejmują następujące zagadnienia:

- w części dotyczącej epidemiologii (str. 7-8) autorka wymienia czynniki genetyczne i środowiskowe wpływające na różnorodność parkinsonizmu. Dla zachowania przejrzystego układu pracy było by korzystnym wyróżnienie osobnej części poświęconej w/w czynnikom,

- podpis pod ryciną 2 (str. 12), wzorem kolejnych rycin powinien zostać uzupełniony o informacje na temat źródła jej pochodzenia,

- umieszczenie klasyfikacji zespołów Parkinsonowskich przed omówieniem epidemiologii, patogenezы i obrazu klinicznego choroby Parkinsona ułatwiło by lekturę i pozwoliło uniknąć występujących sporadycznie dwuznaczności w nazewnictwie (np. str 7) oraz ułatwiło by lekturę pracy specjalistom z pokrewnych dziedzin – np. psychiatrom, psychologom.

- w części dotyczącej zastosowaniu metod USG w diagnostyce różnicowej choroby Parkinsona należałoby dodać, że powyższe stwierdzenia odnoszą się do

metody USG Dupleks z zastosowaniem obrazowania w skali szarości (B-Mode), a istotnym ograniczeniem metody jest również jakości wykorzystywanej aparatury,

- krótkie omówienie objawów poza-ruchowych w rozdział 2.5 (str. 18) mogłoby zostać pominięte, zważywszy na ich wyczerpujące przedstawienie w kolejnych częściach pracy (w rozdziałach 3-5),

- skrót PDD, oznaczający otępienie w chorobie Parkinsona, pojawia się po raz pierwszy na str. 20 i dlatego powinien zostać rozwinięty, podobna uwaga dotyczy barku rozwinięcia skrótu DA na str. 33, ponadto umieszczenie wykazu stosowanych skrótów na początku rozprawy ułatwiło by lekturę manuskryptu,

- korzystnym było by krótkie omówienie w rozdziale 3.2 metod oceny depresji rutynowo stosowanych u pacjentów z chorobą Parkinsona,

- cennym, w mojej opinii, było by także szersze omówienie wyników dotychczasowych badań dotyczących zastosowania oceny potencjału P300 u pacjentów z chorobami neurodegeneracyjnymi, ponieważ jest to kluczowa metodyka badawcza rozprawy,

- użycie skrótu PD w nagłówku rozdziału 6.2 kontrastuje z pełnym rozwinięciem skrótu stosowanym w nagłówkach wcześniejszych rozdziałów.

W kolejnym rozdziale autorka przedstawia **założenia i cele badania**. Cele badania są sformułowane zwięźle, ale w mojej opinii zbyt ogólnie i ich precyzyjniejsze określenie ułatwiło by interpretację uzyskanych wyników. Bardziej szczegółowe omówienie celów rozprawy było by także poprawnie pod względem metodologicznym. W szczególności istotnym, w mojej opinii, było by uwzględnienie wśród celów badania także oceny powiązań pomiędzy nasileniem objawów ruchowych, a występowaniem zaburzeń snu lub zaburzeń poznawczych zaprezentowanych w części rozprawy dotyczącej wyników pracy. Podobna uwaga dotyczy oceny powiązań pomiędzy występowaniem zaburzeń snu i objawów depresji oraz oceny powiązań pomiędzy parametrami potencjału P300 a nasileniem zaburzeń snu przedstawionych w części dotyczącej wyników pracy, nie uwzględnionych wśród celów badania. Niezależnie od powyższych uwag, projekt i założenie pracy obejmujące ocenę klinicznych i neurofizjologicznych korelacji dysfunkcji poznawczych i zaburzeń snu w chorobie Parkinsona należy uznać za ciekawy i ambitny.

W sekcji metody - autorka szczegółowo opisała zastosowaną metodykę badawczą, którą należy uznać za prawidłowo dobraną i adekwatną do postawionych celów badania - zarówno w zakresie oceny klinicznej jak i oceny neurofizjologicznej. Liczebność grupy badanych, obejmująca 55 chorych i 31 osób z grupy kontrolnej jest prawidłowa, jednakże w związku z przeprowadzeniem badania polisomnograficznego tylko u części pacjentów cennym wyjaśnieniem było by omówienie kryteriów selekcji chorych do tej części badania. Istotnie ułatwiającym lekturę pracy było by także uzupełnienie opisu protokołu o schemat organizacyjny badania, np. w formie wykresu, uwzględniającego godziny wykonywania poszczególnych testów oraz odstępy czasowe pomiędzy poszczególnymi testami. Lekturę tej części pracy ułatwiło by również wyodrębnienie akapitu dotyczącego grupy kontrolnej, która została ogólnie opisana, ale brakuje informacji o współistniejących obciążeniach chorobowych oraz stosowanym leczeniu - innych niż uwzględnione w kryteriach wyłączenia z badania.

Struktura pracy zyskała by również na wyodrębnieniu podrozdziałów dotyczących oceny psychologicznej i elektrofizjologicznej, podobnie jak uczyniono we wstępie dysertacji. W mojej opinii w opisie metodologii brakuje również informacji, kto przeprowadzał poszczególne testy, co jest szczególnie istotne w przypadku oceny zaburzeń poznawczych. Zastosowana nomenklatura testów neuropsychologicznych odbiega od powszechnie przyjętej np: akronim *określający test fluencji słownej* brzmi COWAT a nie COWA a użyta nazwa *test kreślenia drogi* powinna być zastąpiona określeniem *test łączenia punktów*. Nie można zgodzić się również ze stwierdzeniem doktorantki dotyczącym braku walidacji zastosowanych testów w warunkach polskich, ponieważ ich polskie adaptacje zostały opracowane przez ekspertów PTP (*MMSE* - opracowanie Laboratorium Testów Psychologicznych PTP, *Test Łączenia Punktów* - opracowanie Łojek i Kądziaława). Ponieważ są to testy werbalne, ich walidacja jest do warunków języka polskiego jest zalecana. W komentarzu części dotyczącej metod analizy statystycznej nasuwa się uwagę że nie został wymieniony test Chi-kwadrat, który był stosowany (np. Tabela 12). W tekście nie znajduję także odnośników do załączników 1 i 2. Powyższe uwagi nie umniejszają ogólnej konkluzji, że w protokole badawczym uwzględniono zaawansowane techniki diagnostyczne, z wykorzystaniem polisomnografii oraz potencjału endogennego P300, co musi budzić uznanie.

W części dysertacji ukazującej **uzyskane wyniki** doktorantka kolejno prezentuje charakterystykę zaburzeń poznawczych, ich korelacje z przebiegiem klinicznym choroby, wyniki badania potencjału P300 i jego korelacje kliniczne oraz neuropsychologiczne, wyniki oceny klinicznej i elektrofizjologicznej zaburzeń snu wraz z oceną ich wpływu na funkcje poznawcze i wyniki badań potencjałów endogennych. Analiza obejmuje wszystkie postawione przez doktorantkę cele, a nawet, jak wcześniej zaznaczyłem, wykracza poza ich zakres. Jednakże w trakcie lektury tej części pracy nasuwają się uwagi, wśród których za najważniejsze uważam:

- powtarzanie wyników zaprezentowanych w tabeli i na wykresie, co jest niepotrzebne i pozostawia wrażenie ich duplikowania,

- częste użycie sformułowań impresywnych, takich jak: *...korelował w mniejszym stopniu...*, *...korelował, choć słabo...* czy *...przebieg krzywych jest podobny...* nie jest w pełni właściwe w pracy o charakterze naukowym,

- brak rozwinięcia pełnych nazw skrótów zastosowanych w tabelach, co jest zwyczajowo przyjęte w publikacjach naukowych,

- niewystarczającą wielkość prezentowanych wykresów, przez co są one mniej czytelne i brakuje w nich informacji na temat uzyskanych /lub nie/ zmiennych statystycznych,

- brak informacji na temat korelacji pomiędzy wynikami testów poznawczych a wiekiem osób z grupy kontrolnej,

- zaprezentowanie korelacji zaburzeń depresyjnych z wartościami potencjału P300 przed prezentacją wyników ogólnej oceny zaburzeń depresyjnych w badanych grupach,

- brak informacji na temat szczegółowych wyników analiz *post hoc*, deklarowanych przez doktorantkę w omówieniu metod statystycznych: prezentowany jest jedynie ogólny wynik testu dla 3 grup (np. Rycina 9 i Tabela 9); w niektórych miejscach (np. Tabela 10) analiza porównawcza dla wielu czynników nie została w ogóle zaprezentowana a w legendzie Ryciny 9 brakuje informacji, która z części wykresu odpowiada poszczególnym grupom.

Ponadto odniesienie wyników badań polisomnograficznych do danych grup kontrolnych dostępnych w literaturze (rozdział 9.,4) wydaje się dyskusyjne z metodologicznego punktu widzenia. Jeżeli jednak ma to miejsce doktorantka powinna przedstawić szczegółową charakterystykę wykorzystanych grup kontrolnych

oraz przedstawić wyniki analizy porównawczej. Wyniki badań polisomnograficznych nie zostały także skorelowane z wynikami badań neuropsychologicznych, co powinno być jednym z celów pracy. Dodatkowo liczba pacjentów, u których wykonano badanie polisomnograficzne jest podana nieprecyzyjnie - w opisie metodyki (str. 45) podana jest liczba 21 osób, a na stronie 61 (wyniki) autorka podaje, że ... *badanie polisomnograficzne snu przeprowadzono u 20 chorych...* . Ze względu na brak pełnej analizy porównawczej, jak i ze względu na fakt, iż badania polisomnograficzne zostały przeprowadzone tylko u ok. 36 % pacjentów, ich prezentacja nie zwiększa w sposób istotny wartości pracy i mogła by zostać pominięta bez istotnej szkody dla ogólnego kształtu pracy. Tabelaryczna prezentacja jakościowej analizy zaburzeń snu, ukazująca średnie wartości wyników odpowiedzi na poszczególne pytania skali PDSS powinna być zastąpiona szczegółowym wykresem (bardziej precyzyjnym niż zaprezentowane na stronach 59-60), a tabele 14 i 15 powinny być dołączone do Tabel Surowych Wyników, umieszczonych na końcu pracy. W lekturze tej części pracy zwraca także uwagę niejednorodny z lingwistycznego punktu widzenia styl prezentacji - np. na stronie 56 doktorantka podaje że ... *nie ma statystycznych podstaw...* a w kolejnym zdaniu informuje, iż ... *wykazano różnicę...* W mojej opinii korekta językowa pracy nadała by tej części prezentacji większą płynność. Korzystne dla odbioru pracy byłoby umieszczenie elementów graficznej prezentacji wyników, jak wykresy słupkowe, segmentowe wykresy kolumnowe itd., których tutaj brakuje.

Niezależnie jednak od powyższych uwag zakres przeprowadzonych analiz i bogactwo zastosowanych metod badawczych świadczy o dużym zaangażowaniu i nakładzie pracy doktorantki.

Dyskusja, pomimo że jest najkrótszą częścią rozprawy, odzwierciedla w znaczenie uzyskanych przez autorkę wyników w odniesieniu do obecnego stanu wiedzy. Jest ona napisana w sposób zwięzły i konkretny a zarazem płynny i poprawny stylistycznie. W mojej opinii jej cennym uzupełnieniem, szczególnie istotnym przy publikacji uzyskanych wyników powinno być szersze uwzględnienie ograniczeń zastosowanych metod i protokołu badawczego, oraz głębsze uwypuklenie elementów nowatorskich, wyróżniających uzyskane wyniki. W mojej opinii część opisująca implikacje praktyczne uzyskanych wyników powinna także zostać rozbudowana.

Wnioski zaprezentowane przez doktorantkę są ogólnie zasadne w świetle postawionych celów i uzyskanych wyników. Jedyne wnioski 4, dotyczące badań polisomnograficznych powinien zostać opatrzony komentarzem dotyczącym wymienionych uprzednio ograniczeń.

Z recenzenckiego obowiązku dodam, że należałoby także ujednoczyć sposób prezentacji piśmiennictwa a w wykazie skrótów wkrały się drobne błędy literowe. W mojej opinii brakuje również streszczenia pracy w języku angielskim.

Celem rozprawy doktorskiej jest m.in. wykazanie się zdolnością do samodzielnego przeprowadzenia pracy naukowej, w szczególności umiejętnością zaplanowania badania, jego realizacji i wyciągnięcia wniosków o charakterze naukowym. Z tego zadania autorka, pomimo wymienionych uwag, wywiązała się dobrze. W moim odczuciu silną stroną pracy jest jej szerokie spektrum oceny klinicznej i neurofizjologicznej. Badanie zostało przeprowadzone na dostatecznie dużej populacji, a zakres przeprowadzonych analiz i bogactwo zastosowanych metod badawczych świadczy o dużym zaangażowaniu i nakładzie pracy doktorantki. Uzyskane wyniki badań mogą zainteresować zarówno neurologów jak i specjalistów pokrewnych dziedzin: neurofizjologów, psychiatrów i neuropsychologów ze względu na Ich interdyscyplinarny charakter. Szczególnie wykazanie zależności pomiędzy wartościami potencjałów endogennych a nasileniem deficytów kognitywnych przynosi nadzieje na opracowanie protokołów wczesnej diagnostyki zaburzeń poznawczych u pacjentów z chorobą Parkinsona. Silną stroną pracy jest również jej nienaganna oprawa graficzna.

Reasumując, przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lek. Aleksandry Szczepańskiej pt.: „Kliniczna i elektrofizjologiczna ocena zaburzeń poznawczych oraz zaburzeń snu w chorobie Parkinsona” odpowiada wymogom stawianym rozprawom doktorskim i spełnia wymogi ustawy o tytule naukowym i stopniach naukowych, dlatego też mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie kandydatki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

dr hab. Grzegorz Kozera
specjalista neurolog
nr.ZUS 6172849