

O P I N I A

**wydana dysertacji dr Marty Waliszewskiej-Prosół
Czynność bioelektryczna mózgowia oceniana za
pomocą wzrokowych i słuchowych potencjałów wywołanych
u pacjentów z chorobą Hashimoto, przedstawionej
jako rozprawa na stopień doktora nauk medycznych**

Rozprawa dr Waliszewskiej-Prosół omawia, z poznawczego punktu widzenia, istotne zagadnienie potencjalnych zaburzeń funkcji ośrodkowego układu nerwowego (OUN) u pacjentów z chorobą Hashimoto.

W założeniach pracy doktorantka postawiła zadanie określenia potencjalnych zmian czynności elektrycznej mózgu poprzez ocenę potencjałów wywołanych o różnej modalności - wzrokowych i pniowych słuchowych, a także korelowanie uzyskanych wyników z określaną biochemicznie funkcją gruczołu tarczowego, stanem klinicznym chorych, terapią w przebiegu choroby Hashimoto i obrazem neuroradiologicznym badanych pacjentów.

Podjęty problem badawczy jest potencjalnie istotny - choroba Hashimoto w swoim przebiegu wywołuje szereg zmian w OUN, prowadzących u niektórych chorych do encefalopatii o zróżnicowanym obrazie klinicznym i niepewnym rokowaniu. Cenną wydaje się próba znalezienia nietraumatycznych, łatwo dostępnych narzędzi badawczych, mogących potencjalnie ocenić wpływ patologii gruczołu tarczowego, we wspomnianej chorobie, na funkcje mózgowia.

Praca liczy - wraz z pozycjami piśmiennictwa, polskim i angielskim streszczeniem i spisem rycin - 122 strony tekstu.

Dysertacja napisana jest poprawnym, koherentnym językiem, unikającym hermetyczności - co korzystnie wpływa na jej komunikatywność.

Proporcje pomiędzy wstępem, w którym autorka przedstawia podstawy teoretyczne prowadzonych przez siebie badań, częścią metodyczną, opisem wyników i wreszcie dyskusją - z odniesieniem uzyskanych przez siebie rezultatów do piśmiennictwa pola - są dobrane prawidłowo i adekwatnie tematycznie.

Strona ikonograficzna pracy w zakresie prezentowanych wyników jest wystarczająco ilustratywna.

Piśmiennictwo pracy cytowane jest adekwatnie, jest w przeważającej większości nowoczesne, obejmuje głównie prace oryginalne - z rzadka prace poglądowe i rozdziały monografii.

Liczba chorych poddanych badaniu jest istotnie duża, skonfrontowana, w zakresie badań, z wystarczającą liczbą osób z grupy kontrolnej, aby (pomijając uwagi metodologiczne) bez szkody dla siły istotności statystycznej dokonywać relewantnych estymacji.

Uzyskane przez doktorantkę wyniki przedstawiają nieprawidłowy obraz wzrokowych i słuchowych potencjałów wywołanych u ok. $\frac{1}{3}$ badanych chorych - głównie w zakresie średnich latencji P100 i N145 i amplitudy P100/N145 w odniesieniu do potencjałów wzrokowych. W odniesieniu do potencjałów słuchowych odchylenia w chorobie Hashimoto zanotowała autorka w odniesieniu do latencji składowej V, interlatencji III-V i I-V oraz amplitudy fal I i V.

W zakresie korelującym wyniki elektrofizjologiczne i biochemiczne czynność gruczołu tarczowego zanotowano zależność pomiędzy poziomem TSH a interlatencją III-V potencjałów słuchowych. W zakresie iterrelacji terapeutycznych autorka wykazała zależność pomiędzy liczbą nieprawidłowych potencjałów słuchowych i wzrokowych a dawką stosowanej u chorych lewotyroksyny.

Dyskusja nad uzyskanymi wynikami przeprowadzona jest starannie - autorka omawia istotę uzyskanych przez siebie wyników badań na tle piśmiennictwa pola, zaznaczając podobieństwa i różnice wyników własnych i literatury przedmiotu. Podkreśla podobieństwa, ustosunkowuje się do różnic.

Wnioski wysnute z wyników badań przedstawione są we względnie dużej (8) liczbie i - zdaniem recenzenta - prezentują tendencje do nadinterpretacji, co recenzent postara się omówić w części krytycznej opinii.

W procesie tak badawczym, jak i redakcji pracy autorka nie ustrzegła się, zdaniem recenzenta, szeregu niedociągnięć - głównie metodologicznej i metodycznej natury:

Z lektury pracy nie wynika, nie jest do końca jasne - kto i w oparciu o jakie kryteria rozpoznawał chorobę Hashimoto u badanych pacjentów oraz czy rozpoznanie to było uprawomocniane przez konsultację endokrynologiczną. Duża ilość pacjentów z chorobą i próba określenia jej wpływu na inny układ wymaga, w opinii recenzenta, dalekiej precyzji specjalistycznego rozpoznania.

Kolejną wątpliwością jest swoistość występowania skarg zgłaszanych przez chorych (wymienionych w tabeli 2); w opinii recenzenta skargi na obniżenie nastroju i uczucie

lęku, zawroty i bóle głowy, niespecyficzne zaburzenia widzenia, drażliwość, szумы uszne, uczucie stałego zmęczenia są na tyle powszechnymi subiektywnymi dolegliwościami w populacji ogólnej, że dla określenia ich swoistości w populacji badanej konieczne byłoby określenie częstości w/w skarg wśród grupy kontrolnej i porównanie częstości testem frakcji. Wątpliwości budzi również fakt braku - jak zapewnia doktorantka - objawów neurologicznych u pacjentów w grupie badanej, w aspekcie faktu 20%-ego występowania zmian o charakterze zapalenia naczyń mózgu w obrazie badania MR.

W aspekcie badań obrazowych niepokojącym wydaje się fakt wyciągania wspólnych wniosków z badania tomografii komputerowej głowy (25%) i badania rezonansowego mózgu (MR) - to techniki nieporównywalne w swojej rozdzielczości, stąd określenie wyniku badania TK u 25 chorych jako „prawidłowego” - w aspekcie zmian wykrywanych w innych technikach badawczych - wydaje się być nierelevantne.

Autorka nie różnicuje również wyników badań neuroobrazowych w zależności od faktu terapii chorych za pomocą lewotyroksyny, które to leczenie ma istotny wpływ na wyniki badań neurofizjologicznych.

Wyniki, przytoczone przez doktorantkę, nie przynoszą również wglądu w procent odpowiedzi nieprawidłowych w badaniach potencjałowych wśród populacji kontrolnej - autorka ogranicza się do porównania wartości średnich. Jeżeli rozważamy swoistość wpływu choroby Hashimoto na funkcje OUN, badanego za pomocą potencjałów wywołanych - wgląd w specyficzność zmian byłby lepiej ugruntowany, gdyby określono skalę zjawiska nieprawidłowości również i w grupie kontrolnej i zbadano znamienność potencjalnych różnic testem frakcji. Wątpliwości recenzenta budzi również uśrednianie wyników badań neuroelektrofizjologicznych w badanej grupie chorych

bez podziału na osoby o naturalnym przebiegu choroby i pacjentów leczonych. Rzeczywisty wpływ choroby Hashimoto na parametry badań neuroelektrofizjologicznych mógłby być określony jedynie we względnie niewielkiej, 15-sto osobowej, grupie chorych nie poddanych terapii. Autorka pomimo podejmowania prób określenia czynników mogących wpływać na wynik badań potencjałowych (wiek, płeć, fakt terapii, dawka leku) przeprowadza jedynie analizy statyczne - nie podejmując próby analizy dynamicznej - multiwariancyjnej, co potencjalnie mogłoby uwiarygodnić istotność wpływu badanych czynników na odchylenia wyników badań.

Kolejnym przykładem braku analizy dynamicznej jest badanie wpływu wieku na latencje potencjałów słuchowych w obu badanych populacjach - autorka ogranicza się do porównań średniej arytmetycznej, nie porównując potencjalnych różnic przyrostu (Δ) zmian latencji wraz z wiekiem w badanych grupach, co zwiększyłoby swoistość spostrzeżeń.

W zakończeniu uwag: przeprowadzona przez doktorantkę seria badań nad wpływem danej patologii gruczołu tarczowego (choroba Hashimoto) na parametry elektrofizjologiczne słuchowych pniowych i wzrokowych potencjałów wywołanych traci na swoistości przede wszystkim poprzez fakt braku porównania uzyskanych rezultatów u chorych z inną, dookreśloną patologią gruczołu tarczowego, leczonych również lewotyroksyną, np. stanami nad- lub niedoczynności gruczołu.

Przez to, duża część wyników robi na recenzencie wrażenie tzw. efektu świadka (*by-stander effect*), tzn. rzekomo istotnych statystycznie różnic, mających przypadkowy i nieswoisty charakter.

Recenzent ma nadzieję, że w przygotowaniu pracy do druku w piśmiennictwie autorka uwzględni chociażby część wymienionych uwag.

W podsumowaniu: autorka podjęła niełatwe i oryginalne zadanie znalezienia narzędzia oceny wpływu rzadkiego schorzenia, jaką jest choroba Hashimoto na funkcje mózgowia. Pomimo wymienionych powyżej niedociągnięć, głównie metodologicznej natury, uważam, że praca, ze względu na swój oryginalny charakter, tzn. temat rzadko poruszany w krajowym piśmiennictwie - może być dopuszczona do dalszych etapów postępowania w przewodzie doktorskim.

Łączę wyrazy szacunku,


Prof. dr hab. med. Wojciech Kozubski

Poznań, 2016 03 29
