

Prof. dr hab. med. Halina Bartosik-Psujek

Klinika Neurologii

Klinicznego Szpitala Wojewódzkiego Nr 2

w Rzeszowie

### Recenzja

Rozprawy doktorskiej lekarza medycyny Justyny Chojdak-Łukasiewicz

*Ocena wzajemnych korelacji zaburzeń funkcji poznawczych, stężenia białka tau i amyloidu  
u osób z chorobą Parkinsona*

opracowana na zlecenie Rady Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego  
Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Choroba Parkinsona (PD) jest jedną z najczęściej występujących chorób neurodegeneracyjnych ośrodkowego układu nerwowego. W grupie wiekowej powyżej 65 roku życia występuje u 1-2% populacji, natomiast powyżej 85 roku życia dotyczy 3-5% populacji. W związku z ogólnoswiatową tendencją do starzenia się społeczeństwa, można przypuszczać, że liczba chorych będzie systematycznie wzrastać i będą też narastały problemy związane z diagnostyką i terapią takich chorych. W ostatnich latach coraz więcej uwagi poświęca się objawom pozaruchowym w PD. Wiemy już, że mogą pojawiać się bardzo wcześnie i wyprzedzać objawy ruchowe, w okresie ustalania rozpoznania stwierdza się ich występowanie u około 21% chorych, a w zaawansowanym okresie choroby nawet u 80-90% chorych. Spektrum objawów pozaruchowych jest bardzo szerokie i obejmuje objawy neuropsychiatryczne, zaburzenia autonomiczne, gastryczne oraz zaburzenia snu. Zaburzenia funkcji poznawczych w PD są bardzo często występującym objawem pozaruchowym. Na różnych etapach choroby dotyczą 20-90% chorych, a w obrazie klinicznym dominuje podkorowy rodzaj otępienia.

Rozpoznanie PD opiera się głównie na obrazie klinicznym, a inne formy diagnostyki (badania biochemiczne, genetyczne, neuroobrazowanie) mają tylko znaczenie pomocnicze. W początkowej fazie choroby mogą wystąpić trudności diagnostyczne, szczególnie gdy choroba rozwija się w sposób nietypowy. Aktualnie oprócz skomplikowanych, trudno dostępnych i drogich badań takich jak DaTSCAN czy badania genetyczne nie ma biomarkerów typowych dla PD. I mimo że opracowane są kliniczne kryteria diagnostyczne PD, odsetek nieprawidłowych rozpoznań we wczesnym okresie choroby sięga 30%. Nie dziwi zatem poszukiwanie markerów ułatwiających postawienie prawidłowej diagnozy możliwie jak

najwcześniej, jak również wczesna ocena zaburzeń pozaruchowych, w tym zaburzeń poznawczych, co może skutkować wcześniejszym rozpoznaniem w rozpoczęciem leczenia.

Rozprawa doktorska Lek. med. Justyny Chojdak-Łukasiewicz zatytułowana „ *Ocena wzajemnych korelacji zaburzeń funkcji poznawczych, stężenia białka tau i amyloidu u osób z chorobą Parkinsona*” podejmuje ten problem i wpisuje się w nurt badań oceniających wieloaspektowo pacjentów z chorobą przewlekłą. Podjęcie tego tematu przez Doktorantkę jest warte podkreślenia z co najmniej dwu powodów. Badań oceniających wzajemne zależności między parametrami klinicznymi, biochemicznymi i radiologicznymi w PD jest bardzo mało, ponadto zaburzenia funkcji poznawczych w PD-D w znaczący sposób obniżają jakość i komfort życia pacjentów oraz ich opiekunów.

Pod względem formalnym praca składa się z 79 stron podzielonych na rozdziały: wstęp, założenia i cel pracy, materiał kliniczny i metodyka pracy, wyniki, omówienie wyników, wnioski oraz piśmiennictwo. Praca zawiera również streszczenie w języku polskim i angielskim oraz załączone są skale neuropsychologiczne używane w badaniu. Proporcje między poszczególnymi rozdziałami są właściwe, a piśmiennictwo zawiera 244 pozycji ułożonych zgodnie z kolejnością cytowania.

Celem rozprawy doktorskiej była ocena korelacji między zaburzeniami funkcji poznawczych, zmianami zanikowymi mózgu w badaniach neuroobrazowych, postępowaniem klinicznym choroby a poziomem A $\beta$ 42 i białka tau w surowicy krwi. Doktorantka postawiła 5 pytań badawczych. 1. Jaki jest charakter zaburzeń funkcji poznawczych w PD? 2. Czy istnieją korelacje pomiędzy zaburzeniami funkcji poznawczych, czasem trwania i stopniem zaawansowania choroby, zanikiem hipokampa a poziomem A $\beta$ 42 i białkiem tau ? 3. Czy określanie poziomów A $\beta$ 42 i białka tau w surowicy krwi może mieć wartość praktyczną w ocenie rozwoju otępienia oraz postępu choroby w PD? 4. Czy istnieje podobieństwo w zachowaniu poziomów biomarkerów A $\beta$ 42 i białka tau w chorobie Parkinsona i Alzheimerza? 5. Czy zaburzenia pamięci mają wpływ na poziom biomarkerów oraz wyniki testów neuropsychologicznych?

Przy realizacji postawionego celu Doktorantka oceniła 64 chorych z ustalonym rozpoznaniem PD oraz 30 osób bez cech zespołu pozapiramidowego, deficytu neurologicznego i zaburzeń poznawczych. Wszystkie badane osoby wyraziły pisemną zgodę na udział w badaniu. W trakcie badania u wszystkich osób oceniono wywiad, dotychczasowe leczenie, schorzenia współistniejące oraz stan neurologiczny. Wszyscy mieli badania neuropsychologiczne które objęły ocenę depresji (Beck Depression Inventory), testy neuropsychologiczne MMSE, CDT, badania fluencji słownej, ADAS-cog oraz badanie stężenia białka tau i białka A $\beta$ 42 w surowicy krwi. U chorych z PD oceniono ponadto obecność zaniku mózgu i hipokampa na podstawie wykonanych do 2 lat wcześniej badań MRI lub TK. Grupa badana nie jest duża, ale wydaje się być wystarczająco liczna dla wysuwania końcowych wniosków, również metody oceny klinicznej, neuropsychologicznej i biochemicznej są właściwe. Mam natomiast zastrzeżenia dotyczące neuroobrazowania. Badania TK i MRI

znacznie różnią się czułością dla ocen wolumetrycznych. Uważam, że Doktorantka powinna korzystać z jednej metody obrazowej (najlepiej z MRI), które powinno być wykonane w okresie przeprowadzania pozostałych badań. Zdecydowanie podniosłoby to jakość uzyskanych danych. Tym bardziej, że zanik mózgu oceniano metodą wzrokową (subiektywną). Metody analizy statystyczne dobrane są prawidłowo, ale uważam, że ten podrozdział powinien być umieszczony w metodyce pracy.

Rozdział „Wyniki” jest podzielony na 6 podrozdziałów. Na wstępie Doktorantka przedstawiła analizę opisową grupy badanej i kontrolnej. W ocenie zaburzeń poznawczych u chorych stwierdziła, że u chorych na PD występują zaburzenia funkcji poznawczych o niewielkim nasileniu, szczególnie dotyczące zaburzeń funkcji wzrokowo-przestrzennych i fluencji słownej. Zaburzenia były skorelowane z wiekiem i stopniem niesprawności ruchowej. Badane w surowicy krwi stężenie białka Tau nie różniło się istotnie między grupą PD a osobami zdrowymi, natomiast dość zaskakujące dla mnie jest stężenia A $\beta$ 42. Średnie wartości u chorych z PD są wyraźnie niższe niż u osób zdrowych co jest zgodne z oczekiwaniem, natomiast mediana uzyskanych wartości u osób długo chorujących jest istotnie wyższa. Doktorantka tłumaczy to wpływem terapii L-Dopą, ale myślę, że nie bez znaczenia jest również fakt, że otrzymane wyniki nie miały rozkładu normalnego, a odchylenia standardowe, szczególnie w grupie kontrolnej były bardzo wysokie. To mogło wpłynąć na wynik analizy statystycznej. Tym bardziej, że nie znaleziono żadnych istotnych korelacji między białkiem Tau i A $\beta$ 42, a średnią punktacją testów neuropsychologicznych. Mimo zastrzeżeń metodologicznych, bardzo ciekawy jest rozdział dotyczący oceny zmian radiologicznych u chorych na PD. Badania potwierdziły obecność zaniku zarówno podkorowego jak i korowego, najczęściej w stopniu pierwszym. Uzyskane wyniki potwierdzają dane z piśmiennictwa, że uogólniony zanik mózgu z towarzyszącym zanikiem hipokampa jest często spotykaną patologią w PD. Również analiza statystyczna zależności między obrazem radiologicznym a testami neuropsychologicznymi, poziomem białka tau i A $\beta$ 42 oraz skalą Becka wykazała istotną korelację pomiędzy zanikiem hipokampa, zanikiem płata skroniowego, ciemieniowego i obecnością zmian naczyniopochodnych a średnią punktacją testów neuropsychologicznych.

W dyskusji Doktorantka przedstawia wyniki swoich badań w odniesieniu do danych z literatury. Ten rozdział obejmujący wszystkie aspekty opracowanego zagadnienia jest dobrze napisany, dynamiczny i w wyrazisty sposób prezentuje stanowisko Autorki na tle cytowanego piśmiennictwa. Szczególnie odnośnie badania w surowicy białka Tau i A $\beta$ 42 Doktorantka jasno określa czynniki, które mogą wpłynąć na dokładność otrzymywanych wyników oraz problemy związane z takimi badaniami. W końcowej części rozprawy Doktorantka sformułowała 5 wniosków. Są one odpowiedzią na pytania odnoszące się do celu pracy. Doktorantka wykazała:

1. W PD występują zaburzenia funkcji wzrokowo-przestrzennych i fluencji semantycznej bez cech otępienia. Wydaje się, że zaburzenia te mogą być czynnikiem prognostycznym rozwoju PD-D i wskazaniem do rozpoczęcia ewentualnej farmakoterapii.
2. Stopień zaburzeń funkcji poznawczych w PD ma związek z wiekiem oraz poziomem niepełności ruchowej ocenianej w skali H-Y pacjentów w przebiegu procesu chorobowego.
3. W PD jest wyraźna korelacja pomiędzy zaburzeniami funkcji poznawczych a zanikiem hipokampa, płata skroniowego i ciemieniowego oraz zmianami naczyniopochodnymi.
4. Poziom A $\beta$ 42 nie korelował z żadnym z badanych parametrów w grupach z PD. Znamienne wyższe wartości poziomu A $\beta$ 42 w grupie IB wynikać mogą z wieku pacjentów i długości stosowanej terapii L-dopą. Poziom białka tau nie wykazywał korelacji z badanymi parametrami poza zanikiem hipokampa.
5. Badanie A $\beta$ 42 i białka tau w surowicy krwi u chorych z PD cechuje się dużą zmiennością i może mieć znaczenie praktyczne, po opracowaniu czulszej metody oznaczania w surowicy krwi i uwzględnieniu ewentualnego wpływu dawki L-dopy.
6. Poziomy A $\beta$ 42 i białka tau w PD tylko w niewielkiej grupie chorych wykazywały podobieństwo do AD. W większości przypadków zachowywały się odmiennie i nie korelowały z deklarowanymi zaburzeniami pamięci i badanymi testami neuropsychologicznymi

Lek. med. Justyna Chojdak-Łukasiewicz przedstawiła wzajemne zależności funkcji poznawczych, stężenia w surowicy krwi białka tau i A $\beta$ 42 oraz zmian wolumetrycznych mózgu u chorych na PD. Praca zatytułowana „Ocena wzajemnych korelacji zaburzeń funkcji poznawczych, stężenia białka tau i amyloidu u osób z chorobą Parkinsona” jest przeprowadzona starannie i w pełni odpowiada wymogom stawianym rozprawom na stopień doktora nauk medycznych. Nieliczne uwagi w żadnym stopniu nie wpływają na ogólną wysoką naukową ocenę rozprawy. Wnoszę o dopuszczenie lek. med. Justyny Chojdak-Łukasiewicz do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

*Helena Bartoś-Przył*

Rzeszów 15.05.2016