

Ocena

rozprawy doktorskiej lek. med. Justyny Chojdak-Lukasiewicz p.t. „Ocena wzajemnych korelacji zaburzeń funkcji poznawczych, stężenia białka tau i amyloidu u osób z chorobą Parkinsona”

Choroba Parkinsona (Ch.P.) jest postępującą, zwyrodnieniową chorobą, w której występuje zanik neuronów dopaminergicznych istoty czarnej z powstawaniem wewnątrzkomórkowo ciał Lewy'ego. Jednym z powikłań w przebiegu Ch.P. jest występowanie objawów otępiennych, które narastają wraz z wiekiem i czasem trwania choroby oraz zaburzeń ruchowych. W powstawaniu zaburzeń funkcji poznawczych w Ch.P. sugeruje się udział różnych mechanizmów, w tym współistnienie patologii alzheimerowskiej oraz podkorowych zmian naczyniowych. Zagadnienie, jakie podjęła Autorka należy do ważnych i aktualnych a prace na temat markerów biochemicznych otępienia (patologia białka tau i beta amyloidu) oraz morfometryczne dotyczące oceny zaniku poszczególnych struktur mózgu udoskonaliły diagnostykę różnicową chorób neurozwyrodnieniowych.

Przedstawiona do recenzji praca liczy 79 stron łącznie z zawartymi w tekście tabelami, rycinami, streszczeniem, piśmiennictwem i załącznikami. Układ pracy jest tradycyjny tzn. wstęp poprzedzony wykazem skrótów używanych w pracy, założenia i cel pracy, materiał kliniczny i metodyka pracy, wyniki badań, omówienie, wnioski, streszczenie w języku polskim i angielskim, piśmiennictwo oraz załączniki, spis tabel i rycin. Całość pracy jest zredagowana przejrzysto i napisana poprawnym językiem. Temat rozprawy interesujący, mający duże znaczenie praktyczne dla klinicystów zajmujących się leczeniem choroby Parkinsona.

Dysertacja rozpoczyna się wstępem, który na 18 stronach zawiera szeroki przegląd piśmiennictwa ściśle związany z tematem rozprawy doktorskiej. Cytowane są podstawowe prace z uwzględnieniem podłoża genetycznego choroby, aktualnej diagnostyki choroby Parkinsona, w tym zaburzeń funkcji poznawczych oraz biomarkerów biologicznych

umożliwiających różnicowanie procesu neurozwyrodnieniowego w ośrodkowym układzie nerwowym. Rozdział ten został napisany bardzo dobrze a ilość i jakość informacji w nim zawartych świadczy o wiedzy Autorki.

Cel pracy został przedstawiony jasno, z postawieniem 5 pytań, chociaż pytanie nr 4 nie dotyczy tematu rozprawy, gdyż nie przeprowadzono badań poziomu biomarkerów u chorych z chorobą Alzheimera.

Materiał kliniczny – 64 chorych spełniających kryteria rozpoznania choroby Parkinsona wg UKPDS BB (United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank) jest wystarczająco duży aby uzyskać znaczące wyniki i wyciągnąć wnioski o naukowym znaczeniu. Chorych z Ch.P. podzielono na dwie podgrupy ze względu na czas trwania choroby: do 5 lat (grupa IA) oraz powyżej 5 lat (grupa IB). Grupa kontrolna została dobrana w sposób właściwy. Metody oceny funkcji poznawczych oraz oznaczeń biochemicznych białka tau i beta amyloidu ($A\beta$ -42) są opisane w załącznikach oraz w rozdziale dotyczącym metodyki pracy.

Analizy statystycznej dokonano przy pomocy statystycznego programu komputerowego Statistica (brak stosowanej wersji oprogramowania).

Szczegółowe wyniki badań są przedstawione w 15 tabelach i 6 rycinach. W każdej z tabel zamieszczono rezultaty dla analizowanych grup chorych i grupy kontrolnej z podaniem analizy statystycznej przeprowadzonej pomiędzy badanymi grupami.

W grupie chorych z chorobą Parkinsona stwierdzono istotną korelację pomiędzy wiekiem a wartościami uzyskanymi w skali MMSE (Minimal State Examination – skala ogólnego funkcjonowania poznawczego), CDT (Clock Drawing Test – test rysowania zegara), COWATs (Controlled Oral Word Association Test – test fluencji słownej w kategorii semantycznej) i ADAScog (skala do oceny objawów choroby Alzheimera). Poza tym stopień niepełnosprawności w skali Hoehn-Yahr'a (H-Y) korelował z wartościami punktowymi w testach neuropsychologicznych.

W przeprowadzonych badaniach nie wykazano istotnych różnic w zakresie oceny funkcji poznawczych z wyjątkiem MMSE, CDT i COWATs między grupą badaną a kontrolną. Jednakże w grupie chorych z Ch.P. z zaburzeniami pamięci stwierdzono istotnie niższe wartości punktowe w testach oceniających funkcje poznawcze (MMSE, CDT, COWATs, ADAScog).

Wartości średnie poziomu beta amyloidu ($A\beta$ -42) były istotnie wyższe w grupie z dłuższym czasem trwania choroby (>5 lat) w porównaniu do pozostałej badanej grupy.

Natomiast nie stwierdzono korelacji między stężeniem A β -42 oraz białka tau a średnimi wartościami uzyskanymi w skalach neuropsychologicznych (MMSE, CDT, COWATs, ADAScog i skalą Becka).

W ocenie radiologicznej zaniku mózgu stwierdzono istotną korelację pomiędzy zanikiem hipokampa i płata skroniowego (jako całości) oraz obecnością zmian naczyniopochodnych a wartością punktową testów neuropsychologicznych (większy zanik \rightarrow niższa wartość punktowa). Natomiast poziom białka tau korelował jedynie z zanikiem hipokampa.

Z obowiązku oceniającego muszę stwierdzić, że Doktorantka nie ustrzegła się kilku błędów: sposób analizy statystycznej należy do metodyki badań a nie wyników badań, przy ocenie stopnia zaniku podkorowego należało uwzględnić wskaźnik Huckmana, w tabelach 7 i 8 brak wartości czasu trwania choroby oraz oceny punktowej niepełnosprawności w skali H-Y a opis tabeli 14-tej nie odzwierciedla wartości podanych w tabeli 14-tej. Poza tym duża rozpiętość czasu trwania choroby – od 0,25 do 24 lat – świadczy o niejednorodności badanej grupy, co może mieć istotny wpływ na poziom badanych parametrów biochemicznych.

W omówieniu kończącym rozprawę doktorską Autorka dokonuje sumiennej rekapitulacji uzyskanych rezultatów w konfrontacji z danymi z piśmiennictwa. W tej części pracy należy podkreślić właściwą ocenę obserwacji własnych i innych autorów. Wyniki własne przedstawia na tle istniejącego stanu wiedzy w zakresie badanego zagadnienia. Na podkreślenie zasługuje wyodrębnienie leków, które mogą mieć niekorzystne działanie nasilające zaburzenia uwagi i pamięci (preparaty z grupy cholinolityków, agoniści dopaminy, pochodne benzodwuzepiny, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne oraz amantadyna i selegilina).

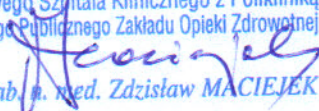
Praca jest umiejętnym połączeniem wyników subiektywnych osiągniętych z pomocą skal neuropsychologicznych oraz ich korelacji z badaniami biochemicznymi i radiologiczną oceną zaniku mózgu. Dane z piśmiennictwa są cytowane właściwie, w tym 86 pozycji z ostatnich 5 lat na ogółem 244 prac.

Na zakończenie Doktorantka wysuwa 5 dobrze uzasadnionych wniosków odpowiadających celowi pracy, natomiast wniosek 6 dotyczący beta amyloidu A β -42 i białka tau wynika z danych z piśmiennictwa, gdyż nie badano tych parametrów w ramach niniejszej pracy u chorych z chorobą Alzheimera.

Praca jest bardzo dobra merytorycznie, Autorka wykazuje dużą wiedzę teoretyczną i praktyczną z neurologii klinicznej oraz umiejętność prowadzenia badań naukowych.

Praca stanowi samodzielny dorobek naukowy i odpowiada wszelkim wymogom stawianym na stopień doktora nauk medycznych.

Mam zaszczyt przedłożyć Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie lek. med. Justyny Chojdak-Łukasiewicz do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

KONSULTANT KLINICZNY
Kliniki Neurologicznej
10 Wojskowego Szpitala Klinicznego z Polikliniką
Samodzielnego Publicznego Zakładu Opieki Zdrowotnej

prof. dr hab. n. med. Zdzisław MACIEJEK