

Recenzja rozprawy doktorskiej Pani lek. med. Natalii Grabskiej pt. Zaburzenia sakkad jako marker progresji w chorobie Huntingtona.

Recenzja została przygotowana na zlecenie Prof. dr hab. med. Tomasza Grodzickiego, Dziekana Wydziału Lekarskiego, Collegium Medium, Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie.

Promotorem pracy jest Dr hab. n. med. Monika Rudzińska-Bar.

Uwagi wstępne

Praca poświęcona jest badaniom klinicznym grupy pacjentów z chorobą Huntingtona w różnym stadium rozwoju choroby, obejmującym także fazę bezobjawową choroby.

Podstawową metodą zastosowaną w badaniach jest sakkadometria. Wykorzystywane są także metody wspomagające, to jest badanie sprawności psychomotorycznych, ujętych w skali UHDRS oraz badania MRI, dla wolumetrycznej oceny zaniku mózgowia, a także badanie relacji pomiędzy aktywnością określonych struktur istoty białej, ocenianej metodami obrazowania tensora dyfuzji DTI (Diffusion Tensor Imaging).

W obszernym wprowadzeniu doktorantka przedstawia stan wiedzy w dziedzinie choroby Huntingtona wskazując na fakt iż choroba ta, mimo iż dotyczy nieporównanie mniejszej liczby pacjentów aniżeli np. choroba Parkinsona, to stanowi ona niezwykle użyteczny model biologiczny schorzeń neurodegeneracyjnych OUN. Choroba Huntingtona ze względu poznane uwarunkowania genetyczne, umożliwia monitorowanie postępujących procesów neurodegeneracyjnych przez cały czas trwania choroby, tj od chwili urodzenia. Autorka pracy wskazuje na wynikającą z tego możliwość poszukiwania i weryfikacji wczesnych biomarkerów rozwoju choroby. Pozwoliłyby one, rozpocząć leczenie, zanim dojdzie do uszkodzenia mózgowia w stopniu objawiającym się obniżeniem sprawności lub utratą funkcji. Nowe propozycje terapeutyczne dają nadzieję na uruchomienie mechanizmów neuroprotektoryjnych, które współdziałając z jeszcze zachowaną rezerwą kompensacyjną OUN, mogły by opóźnić przejście do fazy objawowej schorzenia.

Równie istotnym aspektem poszukiwania markerów fazy bezobjawowej w chorobie Huntingtona jest to, że w tej fazie rozwoju schorzenia osoby te nie korzystają z leczenia farmakologicznego. Leczenie to może bowiem wywoływać zmiany parametrów markera identyczne do tych, jakie powoduje rozwijająca się choroba. Jedynie w bezobjawowej fazie choroby możemy mieć pewność, iż obserwowane zmiany danego markera, wywołane są rozwijającą się chorobą, a nie artefaktem spowodowanym zastosowanym leczeniem.

Autorka podkreśla ten aspekt badań, wskazując na niejednoznaczność wyników badania sakkadometrycznego u pacjentów w fazie objawowej, kiedy niemożliwe jest przerwanie leczenia na czas badania.

Głównym celem rozprawy było wykazanie, iż parametry czasowe i przestrzenne reakcji refleksyjnej sakkadycznej (latencja, czas trwania sakkady, prędkość maksymalna sakkady i dokładność pozycji lądowania sakkady) umożliwiają zastosowanie ich do monitorowania rozwoju choroby Huntingtona w fazie bezobjawowej.

Uwagi merytoryczne.

Autorka pracy używa w wielu miejscach określenia „ilość” np. na str. 61 „zwiększenie ilości błędów”, str.82 „największej ilości słów”, zamiast określenia „liczba błędów”, „liczba słów”.

W tekstach naukowych, jeżeli występowanie danej cechy jest możliwe do wyrażenia liczbą, to zwykle się używa określenia „liczba”. Jedynie w odniesieniu do elementów niepoliczalnych np. ilości liści na drzewach używa się określenia ilość.

W wielu miejscach pracy autorka używa określenia różnorodność, zamiennie z odchyleniem standardowym. Tymczasem w kontekście ruchu sakkadycznego, określenie różnorodność reakcji sakkadycznej odnosi się do różnych rodzajów reakcji sakkadycznej np. sakkad jakążących się, sakkad z niedostereowaniem dynamicznym, itd. Zamiast określenia „różnorodność” właściwym byłoby użycie określenia „fizjologiczna zmienność czasu latencji”. Autorka definiuje (str. 74) „Prędkość sakkady mierzymy, jako iloraz amplitudy i czasu trwania sakkady.”, właściwym byłoby użycie w tym miejscu określenia „średnia prędkość , sakkady ..”.

W odniesieniu do formy przedstawienia wyników badań, należało by zaokrąglić wyliczone wartości czasów, zarówno latencji jak i czasów trwania ruchu sakkadycznego, do pełnych milisekund. Przedstawienie wyników z dokładnością do jednego miejsca po przecinku, może bowiem sugerować iż zastosowana metoda pomiarowa dostarcza wyników z rozdzielczością 1/10 milisekundy. Tymczasem rozdzielczość czasowa pomiaru, wynika z częstości próbkowania sygnału ruchu oka, która w sakkadometrze wynosi 1 ms. Błąd detekcji rozpoczęcia ruchu sakkadycznego zawiera się w granicach +/- 1 ms i może wynosić do 2 ms. Inaczej ma się sytuacja w odniesieniu do parametrów przestrzennych sakkady w przypadku których, przedstawienie wyników badania z uwzględnieniem pierwszego miejsca po przecinku, jest w pełni uzasadnione. Rozdzielczość przestrzenna systemu pomiarowego sakkadometru, zawiera się w granicach 5 minut kątowych tj, ok 1/10 stopnia.

Powyższe uwagi nie obniżają wartości merytorycznej pracy, a podjęcie ich w recenzji wynika jedynie z obowiązku recenzenta, krytycznego podejścia do ocenianej pracy.

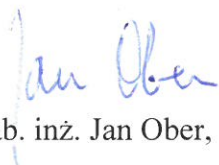
Pragnę podkreślić wysoki poziom erudycji doktorantki uwidoczniiony w omówieniu stanu dotychczasowych badań, a także dojrzały poziom dyskusji naukowej wyników przeprowadzonych badań. Świadczy on także o krytycznym stosunku do własnej pracy badawczej.

Aspektem wymagającym podkreślenia, jest zachowanie w badaniach równowagi pomiędzy wykorzystaniem reakcji sakkadycznych na pobudzenie zewnętrzne, to jest tzw. „reakcji odruchowych” oraz reakcji wolicjonalnych, które w największym stopniu wymagały udziału ośrodków korowych w decyzji uwolnienia ruchu sakkadycznego. Wykazany w badaniach związek zaburzeń parametrów sakkadycznych oraz zmian w obrębie istoty białej, dokumentuje istotny udział ośrodków korowych w generowaniu obu tych rodzajów reakcji sakkadycznej.

Pragnę podkreślić ogromną pracowitość, a zarazem rzetelność udokumentowania wyników badań przeprowadzonych w ramach rozprawy. Stanowią one rzeczywisty wkład w poszukiwanie biomarkerów rozwoju schorzeń neurodegeneracyjnych i w tym sensie znaczenie tych badań wykracza poza kontekst choroby Huntingtona.

Wnioskuje zatem o wyróżnienie pracy nagrodą, zgodnie z regulaminem nagradzania prac doktorskich przyjętym na Wydziale Lekarskim, Collegium Medicum, Uniwersytetu Jagiellońskiego.

Pragnę także przy tej okazji zachęcić autorkę do kontynuowania badań i pełniejszego wykorzystania metod analizy rozkładu statystycznego czasów latencji sakkadycznej, które być może uczynią zastosowaną metodę bardziej czułą i tym samym przydatną w monitorowaniu progresji schorzeń neurodegeneracyjnych OUN.



Dr hab. inż. Jan Ober,

Prof. Instytutu Biocybernetyki i Inżynierii Biomedycznej im. Macieja Nałęcz - PAN