

Warszawa, 16.08.2016

dr hab. n. med. Piotr Janik  
Oddział Neurologiczny,  
Szpital Wolski,  
ul. Kasprzaka 17,  
01-211 Warszawa

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych w dyscyplinie medycyna lek. Natalii Grabskiej: Zaburzenia sakkad jako marker progresji w chorobie Huntingtona.

Zgodnie z uchwałą Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego – Collegium Medicum z dnia 16.06.2016 r. o powołaniu mnie na recenzenta w/w rozprawy przedstawiam następującą opinię.

#### **Wartość naukowa pracy.**

Zagadnienie zaburzeń ruchów gałek ocznych i sakkad jest stosunkowo często poruszonym tematem w literaturze światowej. Niemniej jednak istnieją rozbieżności na temat zmian w parametrach sakkad występujących u bezobjawowych nosicieli patogenicznej mutacji wywołującej chorobę Huntingtona (HD) oraz u objawowych chorych z HD oraz podłoża morfologicznego stwierdzanych zmian. Z tego powodu podjęty temat i znaczenie naukowe rozprawy doktorskiej należy ocenić wysoko.

#### **Poprawność metodyczna.**

Najbardziej istotny zarzut to brak osobno wyróżnionego podrozdziału mówiącego o ograniczeniach pracy, w którym powinno się podkreślić jak obrane metody rzutowały na uzyskane wyniki. Taki rozdział bynajmniej nie wpłynąłby negatywnie na wartość pracy. Autorka rzetelnie przyznaje, że wiele czynników (przyjmowane przez chorych leki, zaburzenia funkcji poznawczych, długi czas trwania wizyt, odstęp pomiędzy badaniem sakkadometrycznym i MR mózgu, wpływ ruchów mimowolnych głowy na wyniki DTI) mogło wpłynąć na uzyskane wyniki a zatem zmienione parametry sakkad nie muszą być wyłącznie przejawem toczącego się procesu zwyrodnieniowego leżącego u podłoża HD. Ponadto wyjaśnienia wymaga czy chorzy z Gdańska i Katowic przyjeżdżali na badania do Krakowa. Zmęczenie mogło dodatkowo wpłynąć na uzyskane wyniki co należałoby również dodać do akapitu nt ograniczeń pracy. Należy podkreślić rzetelność naukową autorki pracy ponieważ zagadnienie to zostało poruszone w dyskusji, jednak w mojej ocenie jest on zbyt krótko dyskutowane. Zwłaszcza istotny wydaje się wpływ leków na uzyskane wyniki. Można było porównać grupy objawowych chorych leczonych vs. nieleczonych (jeśli tacy byli) lub

dr hab. n. med. Piotr Janik  
specjalista neurolog  
7716438

wykonać analizę statystyczną wieloczynnikową z uwzględnieniem wpływu przyjmowanych leków na wybrane parametry sakad. W trakcie obrony pracy doktorskiej proszę o podsumowanie argumentów świadczących o 'neurodegeneracyjnej' etiologii uzyskanych wyników zmienionych parametrów sakad.

Nie jest dla mnie jasna definicja okresu przedobjawowego HD (przepraszam jeśli przeoczyłem). Czy chodzi o okres przedruchowy tzn. przed wystąpieniem ruchów pływawiczych a więc z możliwą obecnością nieznacznych objawów behawioralnych, niezgrabności ruchowej itp. czy też byli to pacjenci bez jakichkolwiek objawów ruchowych, behawioralnych czy poznawczych (bez absolutnie żadnych objawów HD).

Ponadto, nie są jasne kryteria wyłączenia ochotników z grupy kontrolnej (str.76) – MMSE mniejszy niż 18 pkt. Czy to oznacza, że do grupy kontrolnej zaliczono też osoby z MME w przedziale 19-27 pkt czyli z łagodnym otępieniem lub łagodnymi zaburzeniami poznawczymi czy też jest to pomyłka drukarska.

Kryteria włączenia do dodatkowego badania sakadometrycznego. W pracy jest napisane, że zaproponowano udział wszystkim chorych. Czy to oznacza, że część chorych nie wyraziła zgody na badanie czy to drugie badanie rozpoczęto w późniejszym okresie.

## **Wyniki.**

Rozprawa zawiera ogromną ilość wyników, zwłaszcza nt parametrów sakad. Praca, która została włożona w ich powstanie musiała być ogromna. Wydaje się jednak, że przynajmniej z części z nich można było zrezygnować by zyskać na przejrzystości pracy. Taki zabieg ułatwiłby też lekturę czytającemu. Ponadto autorka często odwołuje się do wyników, które nie są statystycznie istotne. O ile czasami jest to uzasadnione by udowodnić jakąś tezę zawartą w dyskusji to jednak dyskusję należy oprzeć przede wszystkim o wyniki istotne statystycznie. Podsumowanie wyników powinno zawierać wyłącznie wyniki, dla których  $p < 0,05$ .

Przedstawione w rozprawie wnioski są w istocie podsumowaniem wyników. Wnioskiem z pracy byłoby np. stwierdzenie, że 1/zaburzenia sakad są przydatnym biomarkerem HD (lub nie), że 2/ odzwierciedlają one proces zwyrodnieniowy w HD (lub nie), że 3/ nieprawidłowości w istocie białej są elementem procesu zwyrodnieniowego w HD itp.

## **Dyskusja.**

Dyskusja podobnie jak wstęp świadczą o bardzo dużej wiedzy teoretycznej autorki na temat choroby Huntingtona ale również anatomii i patofizjologii jąder podstawy mózgu. Wiedza autorki nt zagadnień, których dotyczy rozprawa doktorska jest imponująca. Autorka swobodnie porusza się w tematach bardzo trudnych. Praca jest napisana ładnym i zrozumiałym językiem co ułatwia zrozumienie czytającemu niełatwych problemów medycznych opisywanych w pracy.

Dyskusja zawiera przegląd literatury rzetelnie przeprowadzony. Autorka dyskutuje swoje wyniki w odniesieniu do danych literaturowych i wyciąga poprawne wnioski.

## **Znaczenie praktyczne wniosków wynikających z przeprowadzonych badań.**

Pomimo w/w uwag, które nie rzutują w sposób decydujący na wartość pracy, należy podkreślić duże znaczenie praktyczne uzyskanych wyników. Określenie biomarkerów chorób zwyrodnieniowych jest jednym z podstawowych sposobów na opracowanie leków modyfikujących ich przebieg i dlatego omawiana praca ma praktyczne znaczenie w rozwoju badań nad przebiegiem nie tylko HD ale i innych chorób zwyrodnieniowych mózgu.

Podsumowując, rozprawa odpowiada warunkom określonym w art. 13 Ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. 2003.65.595. z póź. zm). W związku z powyższym, zwracam się do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego – Collegium Medicum z prośbą o dopuszczenie lek. med. Natalii Grabskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

*Rafał Janik*