

INSTYTUT PSYCHIATRII I NEUROLOGII

I KLINIKA NEUROLOGICZNA

Al. Sobieskiego 9, 02-957 WARSZAWA tel. (22) 45-82-548, fax: (22) 45-82-566

Dr hab. n. med. prof. nadzw. Halina Sienkiewicz-Jarosz

Warszawa, 19.10.2017

Przedłożona mi do recenzji rozprawa na stopień naukowy doktora nauk medycznych w dyscyplinie medycyna Pani lek. Anny Filipek-Gliszczyńskiej pt. "Ocena znaczenia biomarkerów w płynie mózgowo-rdzeniowym w prognozowaniu konwersji subiektywnych i łagodnych zaburzeń poznawczych do pełnoobjawowej choroby Alzheimera" dotyczy ważnego problemu diagnostyki przedklinicznej tej choroby.

Choroba Alzheimera jest najczęstszą chorobą neurozwyrodnieniową układu nerwowego, a liczba dotkniętych nią osób stale rośnie wraz ze starzeniem się społeczeństw wielu krajów świata. Ponadto, jest to choroba, dla której śmiertelność wzrosła na przestrzeni ostatnich lat, w przeciwieństwie do innych głównych przyczyn zgonów. Stąd poszukiwanie metod pozwalających na przyżyciowe, wczesne wykrycie patofizjologicznego procesu alzheimerowskiego, próby identyfikacji osób szczególnie zagrożonych narastaniem zmian patologicznych i zaburzeń pamięci oraz poszukiwanie metod leczenia przyczynowego, a nie tylko objawowego choroby. W 2011 na potrzeby badań naukowych opracowano kryteria diagnostyczne przedklinicznych stadiów choroby Alzheimera obejmujące jednoczesne wykorzystanie technik biochemicznych i neuroobrazowych. Praca doktorska Pani lek. Anny Filipek-Gliszczyńskiej wpisuje się w nurt poszukiwań wiarygodnych metod diagnostyki przedklinicznych faz choroby Alzheimera i markerów progresji zaburzeń funkcji poznawczych. Doktorantka postanowiła przeanalizować stężenia podstawowych biomarkerów choroby Alzheimera wykorzystywanych już w praktyce klinicznej (amyloid

beta, całkowite stężenie białka tau i stężenie ufosforylowanego białka tau) w trzech grupach badanych: (i) wśród osób z subiektywnymi zaburzeniami poznawczymi, (ii) z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi i (iii) w grupie chorych z rozpoznaną chorobą Alzheimerera, w celu stwierdzenia, czy wskazują one na toczący się proces neurozwyrodnieniowy. Ponadto doktorantka analizowała wymienione biomarkery pod względem ich czułości diagnostycznej. Ostatnim celem była ocena indeksu Erlangen pod względem przydatności w rutynowej praktyce klinicznej.

Rozprawa doktorska liczy 105 stron i ma typowy układ pracy naukowej: składa się z 8 rozdziałów, spisu rycin i tabel, wykazu stosowanych skrótów, streszczenia w języku polskim i angielskim, bibliografii oraz aneksu.

W Rozdziale *Wstęp* Autorka prezentuje aktualny stan wiedzy na temat patogenezы procesu alzheimerowskiego, kryteriów kwalifikacji zaburzeń poznawczych, znaczenia badań biomarkerów w chorobie Alzheimerera. Zakres wiadomości znajdujących się we wstępie jest adekwatny do poruszanych zagadnień i dalszych części pracy. Poprawienia wymaga jednak informacja znajdująca się na stronie 27 w drugim akapicie, ponieważ wskazana dla populacji ogólnej (brak informacji o wieku populacji) częstość występowania MCI na poziomie 22-56% jest istotnie zawyżona.

W mojej opinii hipoteza badawcza nie została właściwie zdefiniowana, zaś rozdział o tym tytule jest kontynuacją wstępu. Odpowiedzi na hipotezy badawcze znalazły się w celach pracy, które wymieniłam powyżej. Wprowadza to pewne zamieszanie, jakkolwiek nie umniejsza wartości pracy.

Badania były prowadzone przez Doktorantkę w warunkach szpitalnych i ambulatoryjnych. Kwalifikacja do grup badanych została przeprowadzona w oparciu o nowe kryteria diagnostyczne. Moje wątpliwości budzi szeroki zakres wyników uzyskiwanych w Krótkiej Skali Oceny Stanu Psychicznego w grupie osób z rozpoznaniem choroby Alzheimerera (minimalny uzyskany wynik wynosił 9 pkt). Wydaje się, że proces uzyskiwania świadomej zgody w takich przypadkach jest raczej trudny. Proszę o wskazanie, jak dużą grupę stanowiły osoby z wynikiem MMSE<12 pkt. U części pacjentów wykazano niedobory witaminy B12. Czy były one korygowane w trakcie prowadzenia obserwacji? Czy pacjentka z udarem krwotocznym w wywiadzie nie powinna zostać usunięta z analizy biomarkerów

(str. 67)? Proszę o wskazanie, jakie stosowano kryteria diagnostyczne do rozpoznania MCI ponieważ na stronie 46 i 84 zostały podane różne źródła (Petersen 2004 (str. 46), McKhan i wsp., 2011 (str. 84)).

Analiza statystyczna została przeprowadzona właściwie. W części *Wyniki* Doktorantka rzeczowo prezentuje w formie graficznej, tabelarycznej i opisowej rezultaty prowadzonych badań. Doktorantce udało się na podstawie uzyskanych wyników zrealizować planowane cele pracy. Autorka wykazała, że oznaczenie stężeń biomarkerów choroby Alzheimera w płynie mózgowo-rdzeniowym pozwala na identyfikację alzheimerowskiego procesu neurozwyrodnieniowego przed wystąpieniem otępienia. Wskazała na najbardziej czuły prognostycznie parametr, czyli stosunek stężeń $A\beta_{1.42}/p\text{-tau}$ oraz wykazała przydatność narzędzia, jakim jest Index Enlargen w określaniu ryzyka rozwoju otępienia.

W rozdziale *Dyskusja* Doktorantka umiejętnie skonfrontowała uzyskane wyniki z odpowiednio dobranymi aktualnymi pozycjami piśmiennictwa (w sumie 140). Pewne omówienie wyników i wstępna dyskusja znalazły się również w poprzednim rozdziale (*Wyniki* str. 68). Doktorantka trafnie sformułowała *Wnioski*, które wyczerpująco odpowiadają na zadane w celach pytania badawcze.

Z obowiązku recenzenta pozwolę sobie zwrócić uwagę na kilka w większości drobnych uchybień w przedstawionej mi do recenzji pracy:

- str. 10, w spisie skrótów, a później również w tekście (str. 30) w rozszerzeniu skrótu TEA pojawia się słowo „amnestia” zamiast „amnesia”,

- str. 12, poprawy wymaga sformułowanie „ocena poziomów stężeń” – wystarczyłoby „ocena stężeń”,

- str. 16, zamiast „high risk group in the development” powinno być „high risk group for the development”,

- str. 21, użyto określenia “tkanek mózgowych”, bardziej trafne wydaje się “tkanek mózgu”,

- str. 32 rys. 4 jest ze względu na wielkość mało czytelny,

- str. 33, skrót od słowa fluorodeoksyglukoza to FDG (jest FTG),

- str. 63, w opisie tabeli 10 we współczynnikach dwukrotnie jest t-tau (zamiast t-tau i p-tau)

- str. 66, literówka: „wyniki” zamiast „wynik”

- str. 73, korekty wymaga zdanie : „Wartości stosunków (...) u tych pacjentów miały najwyższe wartości.”

- str. 85, urwane zdanie „....., co jest zgodne z wynikami wcześniejszych ().”

- str. 90, zadanie „Użyteczność Indeksu Enlargen w celu oceny...” powinno być raczej „...do oceny...”

Zwraca również uwagę niejednolity sposób zamieszczenia pozycji piśmiennictwa w rozdziale 9. oraz brak zacytowanej w tekście pozycji Elias i wsp. 2000.

Jak wspomniałam uwagi te są drobne i nie wpływają na moją ogólną pozytywną ocenę pracy.

W podsumowaniu oceny rozprawy doktorskiej Pani lek. Anny Filipek-Gliszczyńskiej pt. „Ocena znaczenia biomarkerów w płynie mózgowo-rdzeniowym w prognozowaniu konwersji subiektywnych i łagodnych zaburzeń poznawczych do pełnoobjawowej choroby Alzheimera” stwierdzam iż przedłożona mi do recenzji dysertacja jest efektem realizacji ważnego zamierzenia badawczego o dużym znaczeniu praktycznym. Doktorantka wykazała się wiedzą teoretyczną oraz umiejętnie prowadziła pracę naukową uzyskując w rezultacie oryginalne rozwiązanie problemu naukowego. W związku z powyższym, wnioskuję o dopuszczenie Pani lek. Anny Filipek-Gliszczyńskiej do dalszych etapów obrony pracy doktorskiej.

KIEROWNIK
I KLINYKI NEUROLOGICZNEJ
Hanna Sienkiewicz-Jarosz
prof. nadzw. dr hab. n. med. Hanna Sienkiewicz - Jarosz