

**Recenzja rozprawy doktorskiej na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne lek. Justyny Dutkiewicz, pt. „ Nowe metody oceny wybranych zaburzeń autonomicznych u osób z chorobą Parkinsona” (promotor: prof. dr hab. n. med. Andrzej Friedman)**

**Prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak**

**Przewodniczący Rady Dyscypliny Nauk Medycznych WUM**

Szanowny Panie Profesorze, Szanowna Wysoka Rado,

Dziękuję za powierzenie mi dokonania recenzji rozprawy doktorskiej lek. Justyny Dutkiewicz. Rozprawa jest sumą 3 prac, w których lek. Justyna Dutkiewicz jest pierwszym autorem. Dwie z nich posiadają impact factor, łącznie wg analizy bibliometrycznej Biblioteki WUM wynoszący 6,092 pkt. Dodatkowo, uzupełnieniem tych 2 prac oryginalnych jest praca o charakterze przeglądowym zamieszczona w 2020 roku w Wiadomościach Lekarskich. Wg punktacji MNiSW całość tego ocenianego w ramach rozprawy doktorskiej dorobku wynosi 115 punktów. Dorobek o takiej punktacji spełnia z nawiązką wymagania stawiane doktorantom na większości polskich uczelni.

Dwie prace oryginalne zostały opublikowane w czasopiśmie o uznanej randze międzynarodowej tj. *Journal of Neural Transmission* (2015 oraz 2019). Obie te prace dzielą 4 lata, ale łączy wg tytułu rozprawy tematyka poszukiwania obiektywnej oceny wybranych zaburzeń pozaruchowych ( z kręgu zaburzeń autonomicznych) choroby Parkinsona.

Pierwsza z nich (*J Neural Transm 2015*) ma charakter doniesienia wstępnego, które pokazuje możliwość zastosowania klinicznego metody izotopowej w ocenie szybkości perystaltyki jelita cienkiego u chorych z chorobą Parkinsona. Z punktu widzenia praktycznego, ten odcinek jelita jest najważniejszy dla wchłaniania lewodopy, głównego leku stosowanego w jej terapii, który wchłania się właśnie w jelicie cienkim w jego początkowym odcinku. Pasaż pokarmowy, ale także dotyczący leków u chorych z chorobą Parkinsona jest zazwyczaj spowolniony z uwagi na zajęcie splotów nerwowych przewodu pokarmowego już od najpewniej najwcześniejszych stadiów choroby. Metoda obiektywnego pomiaru tego pasażu może mieć zatem praktyczne znaczenie w poszukiwaniu przyczyn fluktuacji ruchowych i pozaruchowych związanych z zaburzonym pasażem i opóźnionym wchłanianiem lewodopy. W pracy dokonano oceny szybkości pasażu kapsułki z radioznacznikiem u 10 chorych (w wieku 45-70 lat, z chorobą trwająca od 6-12 lat) w porównaniu do grupy kontrolnej także u 10 chorych (z innych powodów, przebywających w klinice neurologii) dobranych pod względem płci i wieku.

Główny wniosek z tej pracy to znamienna różnica w pasażu kapsułki u chorych z chorobą Parkinsona (znamienne dłuższy czas) w porównaniu do grupy kontrolnej.

Komentarz: Praca ta została zrecenzowana i przyjęta do druku. Jej tytuł to „Small intestine dysfunction in Parkinson's Disease”. Jej głównym celem nie była wstępna oceny metody badawczej, a znanego faktu spowolnienia perystaltyki jelit, tym razem w jelicie cienkim, co jest nowością w tej pracy, z zastosowaniem metody radioizotopowej. Jednakże zvalidowanie skuteczności tej metody oceny (i tym samym wnioskowania co do znaczenia uzyskanych wyników) wymaga spełnienia pewnych warunków. Oceniane były niewielkie grupy chorych. Biorąc pod uwagę znaczną rozpiętość ich wieku i u chorych z chorobą Parkinsona czasu trwania choroby zastanawia czy na ocenę perystaltyki nie wpłynęły jakieś inne czynniki niż sama choroba, inne leki (np. amantadyna? solifenacyna? tolterodyna?). Autorzy pracy nie podają ani stopnia zaawansowania ruchowego w skali UPDRS, ani stadium choroby w skali Hoehn-Yahra ani innych chorób współistniejących, ani innych poza lewodopą (i jej średnią dawką) leków stosowanych w terapii choroby Parkinsona u tych chorych (rzadko osoby tak długo chorujące są na monoterapii lewodopą). Nie wiadomo także z jakich powodów, innych niż choroba Parkinsona były hospitalizowane osoby z grupy kontrolnej i czy ich schorzenie(a) nie mogły wpływać na wynik (nawet to, czy były ruchowo sprawne, a brak ruchu i leżenie mogą pogarszać perystaltykę jelit). Ta praca jako doniesienie wstępne została opublikowana w 2015 roku. Pytanie do doktorantki zatem o ciąg dalszy i pełną ocenę tej metody w kolejnych latach, na większej grupie, lepiej zdefiniowanych chorych?.

Druga praca (J Neural Transm 2019) dotyczy oceny trudnego objawy z grupy dysautonomii, a mianowicie wydzielania potu u chorych z ch. Parkinsona. Ten objaw jest trudny do obiektywnej oceny, może pojawiać się w różnych sytuacjach klinicznych, w zaawansowanej chorobie często jest efektem za słabej stymulacji dopaminergicznej poprzez stosowane leki. Chorzy skarżą się na obfite nocne, czasami także dzienne napady potów, co pogarsza ich jakość życia. Autorzy zastosowali do pomiaru pocenia się metodę pomiaru reakcji skórno-galwanicznej. Ponownie włączyli do badania (tym razem większe grupy chorych i osób z grupy kontrolnej, 2x25 osób, w wieku średnim 61 lat, chorujący 8±4 lata, przyjmujący lewodopę – czy LED? Nie jest to jasne w średniej dawce 1772 mg w tekście, ale w tabelce 1175mg???, która jest prawdziwa?), ale ponownie ich charakterystyka kliniczna jest dość skąpa i ogranicza się jedynie do dobowego ekwiwalentu lewodopy oraz wymienienia chorób, które nie powinny u nich występować np. cukrzyca. Wydaje się, że podobnie jak w pracy poprzedniej celem (tak też pisze autorka w krótkim, bardzo skrótowym) wprowadzeniu do przeglądu tych prac była ocena wpływu lewodopy na reakcję skórno – galwaniczną. Praca potwierdziła znaną wcześniej obserwację zwiększonej potliwości (lub ściślej parametrów reakcji skórno -galwanicznej) po odstawieniu lewodopy i jej normalizację (bez znamiennej różnicy z grupą kontrolną) po podaniu leku. Metoda ta, aby była oceniona jako bardziej obiektywna od innych dotąd stosowanych (o czym autorka pisze we wstępie) powinna być wcześniej zvalidowana na grupie osób zdrowych, którym można by było wyłączyć reakcję pocenia się palców ręki np. przez podanie toksyny botulinowej śródskórnie (o walidacji tej metody nie znalazłem niczego w tekście publikacji). Ponieważ wyniki z użyciem dotychczasowych metod były zróżnicowane (jak pisze autorka we wprowadzeniu- co jest zawsze dobrym powodem wykonania kolejnej pracy), można też było porównać jakąś dotąd stosowaną i obecną metodę. Warto by też było porównać te wyniki z tymi osiągniętymi przez innych autorów. Praca de facto nie ocenia skuteczności metody (np. po wybraniu grupy

chorych z fluktuacjami, którzy w kwestionariuszach objawów pozaruchowych zgłaszali nadpotliwość), a jedynie za pomocą specyficznie wybranej metody ocenia wpływ na pomiary reakcji skórno-galwanicznej po podaniu lewodopy. Trochę nie do końca to koresponduje z tytułem pracy doktorskiej („Nowe metody oceny....”).

W tej pracy dodatkowo scharakteryzowano grupę chorych za pomocą skali UPDRS cz. III w fazie *on* i *off*, ale nie wiemy czy przy dość zaawansowanej chorobie Parkinsona mieli oni fluktuacje, dyskinezy czy inne zaburzenia autonomiczne i czy nadpotliwość w związku z tym z nimi korelowała.

W podsumowaniu prac autorka pisze, że „W naszym badaniu wykorzystano urządzenie eSense Skin Response, które oceniało reakcje skórno - galwaniczną. Rejestrowało zmianę oporu elektrycznego skóry zależnego od stopnia jej nawilżenia, co z kolei jest związane z aktywnością gruczołów potowych kontrolowanych przez układ współczulny. W badaniu wzięło udział 8 chorych (6 kobiet, 2 mężczyzn), w wieku 50 – 75 lat.”. W publikacji jest mowa o ocenie 25 chorych i 25 osób z grupy kontrolnej, choć w tabeli z wynikami podana jest liczba 23. Wymaga to wyjaśnienia....

Trzecia praca (Wiadomości Lekarskie 2020) ma charakter przeglądu różnych zaburzeń autonomicznych w chorobie Parkinsona, ich patogenezę, metod badawczych oraz w skrótovej formie także możliwości terapii.

Pomimo pytań zawartych w recenzji i wątpliwości co do tytułu osiągnięcia i jego zgodności z zawartością opublikowanych prac przeszły one sito recenzenckie w renomowanym piśmie o współczynniku oddziaływania w kolejnych latach odpowiednio 2,5 i 3,5 punktu, co jest znakomitym osiągnięciem i nie podlega dyskusji. Doktorantka jest również współautorką kilku innych prac opublikowanych w czasopismach o międzynarodowym zasięgu i współczynniku oddziaływania od 1,006 do 2,6 (3 prace) oraz opisów przypadków w piśmiennictwie polskim (Polski Przegląd Neurologiczny). Nie pozostawia to wątpliwości co do ostatecznej pozytywnej oceny merytorycznej jej działalności naukowej, kompetencji badacza i spełnienia warunków stawianych rozprawom doktorskim. Prace poruszają ważne i przez długie lata zaniedbywane problemy pozaruchowe, których wpływ na jakość życia chorych z chorobą Parkinsona jest niekiedy większy niż „klasycznych osiowych jej objawów. Pytania zawarte w recenzji mam nadzieję będą dobrym punktem wyjścia do interesującej dyskusji w czasie obrony.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13. Ustawy z dn. 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65, poz 595 z późn. Zm.) w związku z art. 179 ust. 1 ustawy z dn. 3 lipca 2018 roku. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018 roku poz. 1669 z późn. zm.).

Zwracam się do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lek. Justyny Dutkiewicz do dalszych etapów przewodu doktorskiego

Gdańsk, 19.10.2020

Prof. dr hab. med. Jarosław Sławek  
specjalista neurolog  
9478478

