Sekretariat DWL
Data wpływu 21. 01. 2020
Podpis MR
p. Talwge

Recenzja pracy doktorskiej lek. Ilony Hubner

pt.: „Analiza parametrów elektrofizjologicznych oraz zaburzeń nastroju i funkcji poznawczych w przebiegu narastającej niepełnosprawności kończyn u chorych na stwardnienie boczne zanikowe" powstałej w Pracowni Neurofizjologii Oddziału Neurologii z Pododdziałem Udarowym Szpitala Powiatowego w Radomsku

Promotor pracy: dr hab. n. med. Sławomir Kroczka

Stwardnienie boczne zanikowe (SLA) jest ciężką, szybko postępującą chorobą zwyrodnieniową układu nerwowego prowadzącą u większości chorych do zgonu w ciągu 3-5 lat od wystąpienia pierwszych objawów. W około 10-15% SLA ma podłoże genetyczne, w pozostałych, w tzw. sporadycznym SLA, patogeneza jest złożona i nie w pełni poznana, znaczenie mają zarówno czynniki środowiskowe, jak i predyspozycja genetyczna. W postaci klasycznej dominują w fazie początkowej objawy kończynowe, rzadszy jest początek opuszkowy. Klinicznie obserwuje się uszkodzenie górnego i dolnego neuronu ruchowego. W rzadszych odmianach SLA objawy mogą być ograniczone do izolowanego zajęcia górnego (tzw. pierwotne stwardnienie boczne, PLS) lub dolnego motoneuronu (postępujący zanik mięśni PMA). Chociaż w obrazie klinicznym SLA dominuje uszkodzenie górnego i dolnego motoneuronu, obserwowane są także zaburzenia nastroju i zaburzenia poznawcze, zwykle o niewielkim nasileniu.

SLA jest chorobą, której rozpoznanie stawiane jest w oparciu o obraz kliniczny, wyniki badań neurofizjologicznych oraz wykluczenie innych chorób, przypominających swoim obrazem SLA. Badanie neurofizjologiczne ma przede wszystkim na celu wykazanie wielopoziomowego uszkodzenia dolnego motoneuronu, oraz wykluczenie polineuropatii mogącej imitować SLA. Do tego celu służy elektromiografia klasyczna (EMG) i neurografia (NCS). EMG jest ważną metodą pozwalającą na dokumentowanie zajęcia kolejnych obszarów unerwienia, zaś w wybranych sytuacjach na monitorowanie postępu choroby. Przezczaszkowa stymulacja magnetyczna wspiera ocenę zaburzeń funkcji górnego motoneuronu.

Celami pracy lek Ilony Hubner były: ocena parametrów przewodnictwa w nerwach obwodowych i parametrów potencjałów czynnościowych jednostki ruchowej rejestrowanych w czasie rutynowych badań EMG i ENG u pacjentów z SLA, oraz analiza zaburzeń nastroju i funkcji poznawczych w przebiegu prospektywnej, półrocznej obserwacji pacjentów.

Na rozprawę składa się cykl czterech prac opublikowanych przez Doktorantkę:

1. Hubner J, **Hubner I**, Kroczka S. Correlation of electrophysiological parameters of peripheral nerves and manual dexterity in patients with amyotrophic lateral sclerosis. Wiadomości Lekarskie. 2018; 71(4):807-814.
2. **Hubner I**, Hubner J, Kroczka S. Comparative assessment of limb function and conduction parameters in peripheral nerves in the course of two forms of amyotrophic lateral sclerosis. Polski Merkuriusz Lekarski. 2018; 45(266): 57-62.
3. **Hubner I**, Hubner J, Kroczka S. Electromyographic parameters in abnormal gait in patients suffering from amyotrophic lateral sclerosis. Medical Studies. 2019; 35(1): 1-9.
4. Hubner J, **Hubner I**, Kroczka S. Zaburzenia nastroju oraz funkcji poznawczych w przebiegu narastającej niepełnosprawności u pacjentów ze stwardnieniem zanikowym bocznym. Psychiatria Polska. 2019; 137: 1-14.

Doktorantka jest pierwszą autorką dwóch publikacji z cyklu. Załączono wymagane oświadczenia współautorów wyrażających zgodę na wykorzystanie cyklu prac w przewodzie doktorskim. Zbiorczy współczynnik oddziaływania Impact Factor cyklu wynosi 1,196, zaś liczba punktów wg wykazu czasopism Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (2016) to 43.
Przedstawione zostało omówienie najważniejszych założeń publikacji składających się na cykl, metodyki, wyników i dyskusja.
Układ omówienia pracy doktorskiej lek. Ilony Hubner jest przejrzysty. We wstępie liczącym 4 strony Doktorantka prezentuje w skrócie najważniejsze problemy związane z etiologią, obrazem klinicznym i diagnostyką SLA. W przejrzysty sposób prezentuje cele pracy.

Do analizy Doktorantka włączyła 20 chorych z SLA w wieku 43-85 r. ż. (5 kobiet i 15 mężczyzn). W odniesieniu do wyników badan elektrofizjologicznych grupę kontrolną stanowiło 20 zdrowych osób w wieku 20-85 lat (śr. 59,5 lat). Doktorantka klarownie definiuje zastosowane narzędzia badawcze i opisuje metodykę badania. W badanej grupie pacjentów analiz dokonywano dla całej grupy badanej łącznie oraz z podziałem na pacjentów z postacią kończynową lub opuszkową SLA (po 10 osób).

Pierwsze 3 prace wymienione na str. 2 niniejszej recenzji poświęcone są analizie parametrów elektrofizjologicznych i funkcji ruchowej chorych. Badania elektrofizjologiczne miało zakres rutynowego badania diagnostycznego, W neurografii częściej stwierdzano nieprawidłowości

dotyczące zakresu unerwienia nerwów pośrodkowych niż łokciowych. Postępującemu zanikowi mięśni, którego odpowiada w neurografii obniżanie się amplitudy CMAP, towarzyszyło pogarszanie się sprawności kończyn górnych i dolnych. W zapisie elektromiograficznym patologię odpowiadającą neurogenności stwierdzano zarówno w zapisie spoczynkowym, jak i parametrach potencjałów czynnościowych jednostek ruchowych rejestrowanych w czasie niewielkiego skurczu dowolnego. Postęp choroby, któremu w zapisie EMG towarzyszyło narastanie cech neurogenności, miał odzwierciedlenie w pogarszaniu się wyników testów sprawnościowych. Wykazano także, że w badanej grupie w okresie obserwacji dochodziło do dekompensacji mechanizmów naprawczych, wyrażającej się m.in. obniżeniem czasu trwania potencjałów czynnościowych jednostki ruchowej po wcześniejszym jego wydłużeniu się.

Publikacja czwarta przedstawia wyniki oceny funkcji poznawczych i zaburzeń nastroju z zastosowaniem skali depresji Becka i testu DemTect, odnoszone do oceny sprawności testem kreskowania Miry Stambak i testem 10-metrowego marszu. Stwierdzono nieprawidłowe funkcje poznawcze u 45% badanych, z progresją u 10% badanych. Zaburzenia o charakterze depresyjnym stwierdzano u 15-20% badanych.

Sposób prowadzenia dyskusji wskazuje na wiedzę Doktorantki i umiejętność formułowania swoich poglądów. Piśmiennictwo obejmujące 40 dobrze dobranych pozycji Doktorantka prawidłowo cytuje w swoich pracach.

Pracę podsumowują następujące wnioski:

1. Narastające obniżenie amplitudy odpowiedzi CMAP z nasilającymi się zaburzeniami przewodnictwa w zakresie dosiebnych odcinków nerwów i korzeni przednich rdzenia kręgowego oraz stopniowym wydłużaniem się czasu trwania MUP znajdują odzwierciedlenie w upośledzeniu sprawności kończyn w SLA.
2. Pacjenci z opuszkową postacią SLA w porównaniu z pacjentami z postacią kończynową prezentują zarówno lepsze przewodnictwo nerwowe jak i lepszą sprawność manualną oraz lepszą sprawność chodu, mimo gwałtowniejszego postępu choroby.
3. Nasilanie się funkcji poznawczych koreluje z progresją niepełnosprawności fizycznej u pacjentów z SLA.
4. Zaburzenia nastroju wykazują związek z niepełnosprawnością motoryczną, jednak ich nasilenie ma charakter przemijający w przebiegu SLA.

Wnioski są dobrze udokumentowane.

Z obowiązku recenzenta mam następujące uwagi:

1. Pewien niedosyt wynika z faktu, że Doktorantka w analizowanej grupie nie zastosowała dedykowanej do SLA walidowanej skali funkcjonalnej ALS-FRS-R. Skala ta ocenia obecność i nasilenie zaburzeń opuszkowych, kończynowych, oddechowych w przełożeniu na codzienne funkcjonowanie pacjentów. Sięgnięcie po tę dedykowaną skalę pozwoliłoby w bardziej całościowy sposób określić stopień dysfunkcji i postęp choroby, oraz związek nasilenia dysfunkcji ruchowej z zaburzeniami poznawczymi czy o charakterze depresyjnym.
2. Relatywnie niewielka liczebność porównywanych grup pacjentów z postacią kończynową i opuszkową (po 10 pacjentów) skłania do ostrożnej interpretacji wyniku analiz statystycznych.

Jednakże uwagi te nie zmniejszają mojej pozytywnej oceny pracy doktorskiej lek. Ilony Hubner pt.: „Analiza parametrów elektrofizjologicznych oraz zaburzeń nastroju i funkcji poznawczych w przebiegu narastającej niepełnosprawności kończyn u chorych na stwardnienie boczne zanikowe". W podsumowaniu pragnę stwierdzić, że powierzona mi do oceny praca doktorska lek. Ilony Hubner pt.: „Analiza parametrów elektrofizjologicznych oraz zaburzeń nastroju i funkcji poznawczych w przebiegu narastającej niepełnosprawności kończyn u chorych na stwardnienie boczne zanikowe" spełnia wymogi stawiane rozprawom na stopień naukowy doktora nauk medycznych. Upoważnia mnie to do przedstawienia Radzie Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego – Collegium Medicum w Krakowie, wniosku o dopuszczenie lek. Ilony Hubner do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

prof. dr hab. med.
Anna Kostera-Pruszczyk
specjalista neurologii dziecięcej
specjalista neurologii
7719648

Warszawa, dn. 3.01.2020 r.