

Akceptuję  
Hjw

dr hab. n. med. Joanna Siuda  
Kierownik Katedry i Kliniki Neurologii  
Wydział Nauk Medycznych w Katowicach  
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

## RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

lek. Justyny Kaczyńskiej

pt.: „*Nietypowe tiki w zespole Gillesa de la Tourette’a*”

Rozprawa doktorska lek. Justyny Kaczyńskiej została przygotowana zgodnie z nowymi wytycznymi wynikającymi ze znowelizowanej Ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki z dnia 3 lipca 2018r. (Dz. U. 2018, poz. 1669). Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska pt.: „*Nietypowe tiki w zespole Gillesa de la Tourette’a*” stanowi spójny tematycznie cykl złożony z 2 artykułów oryginalnych, opublikowanych w czasopismach zagranicznych posiadających współczynnik oddziaływania (IF), w tym: pierwszy artykuł pt.: „*Tonic Tics in Gilles de la Tourette Syndrome*” autorstwa: Justyna Kaczyńska, Piotr Janik, opublikowany w *Neuropediatrics*. 2021;52(5):370-376. doi: 10.1055/s-0040-1722689 (IF = 1,696 pkt., MEIN = 70 pkt.) oraz drugi artykuł pt.: „*Blocking Tics in Gilles de la Tourette Syndrome*” autorstwa: Justyna Kaczyńska, Piotr Janik, opublikowany w *Frontiers of Neurology* 2021;12:686785. doi: 10.3389/fneur.2021.686785 (IF = 4,086 pkt., MEIN = 100 pkt.).

Przedstawiona do recenzji rozprawa została przygotowana w Katedrze i Klinice Neurologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, pod opieką naukową promotora, Pana prof. dr hab. med. Piotra Janika. Tytuł rozprawy doktorskiej odpowiada ściśle tematyce analizowanych publikacji. W obu publikacjach składających się na rozprawę, Doktorantka jest pierwszym autorem, co wraz z oświadczeniami złożonymi przez współautora obu prac, a jednocześnie promotora pracy doktorskiej Pana Prof. Piotra Janika, pozwala mieć przekonanie o znaczącej roli lek. Justyny Kaczyńskiej zarówno w opracowaniu koncepcji przeprowadzonych badań, czynnym uczestnictwie w analizie i interpretacji wyników oraz przygotowaniu manuskryptów obu prac. Jedyną moją wątpliwość budzi fakt braku informacji, w jakim zakresie Doktorantka miała możliwość aktywnego uczestnictwa w wykonywaniu części klinicznej badań, tj. samodzielnym badaniu fizykalnym chorych, identyfikacji zaburzeń ruchowych, zwłaszcza występowania i nasilenia atypowych tików będących tematem rozprawy.

Zespół Tourette'a to zaburzenie neurobehawioralne ujawniające się przed ukończeniem 18 r. życia, a objawiające się różnorodnymi tikami ruchowymi i głosowymi, którym często towarzyszą bardziej inwalidyzujące chorych zaburzenia zachowania (zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne, zespół deficytu uwagi, czy zaburzenia kontroli impulsów). W chwili obecnej rozpoznanie zespołu Tourette'a jest oparte przede wszystkim na właściwej ocenie klinicznej, stąd znajomość fenomenologii jest w tym przypadku kluczowa. Ponadto bogata prezentacja kliniczna zespołu Tourette'a, zmienność objawów w czasie, w tym różnorodność tików ruchowych, czyni diagnostykę różnicową tej jednostki chorobowej wyzwaniem dla klinicysty, nawet specjalisty w zakresie zaburzeń ruchowych. Jednocześnie odpowiednia diagnostyka różnicowa jest bardzo ważna, ponieważ determinuje wybór właściwego postępowania terapeutycznego. Z tego powodu podjęty przez Doktorantkę temat dotyczący częstości występowania i charakterystyki klinicznej nietypowych tików występujących w zespole Tourette'a w korelacji z tikami klasycznymi i innymi czynnikami klinicznymi, jest interesujący i dostarcza nowych informacji na temat tej jednostki chorobowej. Wiedząc, że zespół Tourette'a występuje istotnie rzadziej u dorosłych niż w populacji dziecięcej (0,05% vs. 0,5%) – mimo że, jak pisze Doktorantka, grupy badane w obu publikacjach stanowiących dysertację doktorską, składały się częściowo z tych samych chorych - za dodatkową, istotną wartość dysertacji, uważam zebranie i analizę dokładnie scharakteryzowanej pod względem klinicznym stosunkowo dużej liczby chorych, zwłaszcza osób dorosłych (88 dorosłych na 241 osób w pierwszej publikacji i 55 dorosłych na 195 osób w drugiej publikacji). Kolejnym istotnym powodem, dla którego dysertacja ma istotną wartość kliniczną jest fakt, potwierdzenia przez Doktorantkę przynależności nietypowych tików tonicznych i blokujących do spektrum tików co pozwala podejmować właściwe decyzje terapeutyczne i stosować takie samo postępowanie jak w przypadku tików klasycznych. Ponadto na trafność doboru tematu wskazuje również niewielka liczba prac naukowych dotyczących fenomenologii nietypowych objawów zespołu Tourette'a, gdzie publikacje będące przedmiotem rozprawy doktorskiej są jednymi z pierwszych, w których analizowano charakterystykę kliniczną tików tonicznych i tików blokujących. Tak więc rozprawa doktorska lek. Justyny Kaczyńskiej wpisuje się w nurt badań nad zespołem Tourette'a, niosąc jednocześnie aspekt nowości i innowacyjności, tak ważny w pracach młodych naukowców.

Rozprawa doktorska liczy w sumie 48 stron i obejmuje: spis skrótów, spis treści, wstęp, cel pracy, materiał i metody, podsumowanie wyników, wnioski, piśmiennictwo, wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską z kopiami, streszczenie w języku polskim i angielskim, oraz oświadczenia współautora cyklu publikacji o współudziale procentowym i wkładzie własnym w obu artykułach.

We wstępie Doktorantka podaje definicję zespołu Tourette'a, przedstawia charakterystykę kliniczną klasycznych tików ruchowych i głosowych, a następnie przystępnie opisuje tiki nietypowe: kognitywne i dystoniczne oraz będące przedmiotem rozprawy tiki toniczne i blokujące. Przedstawiony

tu szczegółowy opis fenomenologii zespołu Tourette'a pozwala odnieść wrażenie, że Doktorantka posiada szeroką wiedzę teoretyczną i praktyczne doświadczenie kliniczne w zakresie diagnostyki różnicowej tej jednostki chorobowej.

Pierwszy z 2 artykułów stanowiących rozprawę doktorską to oryginalny artykuł pt. „*Tonic Tics in Gilles de la Tourette Syndrome*”, gdzie Doktorantka analizuje występowanie tików tonicznych u dorosłych i dzieci z zespołem Tourette'a, referowanych lub zgłaszających się samodzielnie do ośrodka klinicznego posiadającego duże doświadczenie w diagnostyce i leczeniu chorych z tą jednostką chorobową. Dane zostały zebrane na podstawie ustrukturyzowanego wywiadu, gdzie każdemu choremu zadawano te same pytania. Chorzy byli badani przedmiotowo przez doświadczonego klinicystę, ponadto oceny nasilenia tików dokonano przy użyciu Globalnej Skali Nasilenia Tików z Yale (YGTSS, Yale Global Tic Severity Scale). Oceniano także największe nasilenie tików, jakiego kiedykolwiek doświadczył pacjent i klasyfikowano je jako łagodne, umiarkowane lub ciężkie. Doktorantka wykazała, że w przebiegu całej choroby, tiki toniczne, występowały u znamiennej większości badanych chorych (72%), częściej w chwili badania były obecne u dorosłych z zespołem Tourette'a, niż u dzieci (85,2% vs. 63,9%), co mogło wynikać z dłuższego czasu trwania choroby i większego zwracania uwagi na objawy w tej podgrupie. Tiki toniczne miały różną lokalizację obejmując najczęściej brzuch, szyję oraz kończyny górne. Tiki toniczne najczęściej ujawniały się powyżej 10 roku życia, po około 4 latach trwania choroby, co pozwala sądzić, że są one raczej wczesnym, ale nie początkowym, objawem zespołu Tourette'a. Co najistotniejsze w mojej ocenie, w pracy wykazano także, że tiki toniczne mają wiele cech charakterystycznych do tików klasycznych np. uczucie ulgi po wystąpieniu tików, czy zmienność ich nasilenia w trakcie trwania choroby, potwierdzając, że te atypowe tiki można zaliczyć do grupy tików, a zatem podobnie leczyć. Poza oceną objawów ruchowych, Doktorantka analizowała w tej pracy, także występowanie i korelacje kliniczne objawów zaburzeń behawioralnych z tikami tonicznymi, wykazując, że u chorych z zespołem Tourette'a doświadczających jednocześnie tików tonicznych, zaburzenia psychiczne występowały istotnie częściej.

Drugi z artykułów stanowiących rozprawę doktorską to również artykuł oryginalny pt. „*Blocking Tics in Gilles de la Tourette Syndrome*”, dotyczący nietypowych tików blokujących, będących negatywnym zjawiskiem ruchowym, gdzie przejściowo dochodzi do całkowitego zahamowania wykonywanej czynności. Podobnie jak w pierwszej pracy dane zostały zebrane w jednym ośrodku, na podstawie wywiadu i badania z użyciem skali YGTSS. W badanej populacji tiki blokujące występowały po raz pierwszy w wieku powyżej 10 lat, w przebiegu całej choroby u 37,4% chorych, również tu częściej były raportowane przez dorosłych niż dzieci (52,7% vs. 31,4%). Większość chorych (71,2%) zgłosiła występowanie jednego rodzaju tików blokujących, przy czym najczęstszym było zatrzymanie chodu (80,8%). Większość chorych nie zgłaszała występowania tików blokujących spontanicznie, co ważne, ich

obecność choroby potwierdzali dopiero po podaniu opisu i jednoznacznym pytaniu ze strony badającego lekarza, sugerując, że ten rodzaj tików to częściej niekontrolowane ruchy mimowolne. Na tej podstawie Doktorantka wskazała na konieczność stworzenia kwestionariusza nastawionego na ocenę tych atypowych tików. Zgodnie z założeniami Doktorantka wykazała również, że tiki blokujące posiadają jednak pewne cechy tików klasycznych, zbliżone są do tików złożonych angażując kilka grup mięśniowych, mają zmienne nasilenie w trakcie trwania choroby, mogą też całkowicie ustąpić. W tej publikacji, ważnym z punktu widzenia klinicysty jest zwrócenie uwagi przez Doktorantkę na konieczność różnicowania głosowych tików blokujących z częstym w przebiegu zespołu Tourette'a jękaniami. Oba objawy mogą być łatwo pomyłone, a stosowana w jękaniu terapia logopedyczna nie będzie efektywna w tikach blokujących.

Kolejną część rozprawy stanowi, co należy podkreślić, bardzo dobrze opracowane przez Doktorantkę podsumowanie, gdzie przedstawiła uzyskane w obu publikacjach wyniki wraz z ich krytycznym omówieniem. Na koniec Doktorantka wymienia w punktach wnioski, które odzwierciedlają zadane na początku pracy pytania/cele badawcze, a mianowicie:

1. Tiki toniczne i tiki blokujące występują często u chorych z zespołem Tourette'a. Tiki toniczne stwierdza się dwukrotnie częściej; częstość występowania obu rodzajów tików jest tym większa, im dłuższy jest czas trwania choroby.
2. Oba rodzaje analizowanych tików pojawiają się najczęściej w okresie, który przypada na koniec wieku dziecięcego i początek wieku młodzieńczego.
3. Fenomenologia obu analizowanych rodzajów tików jest różnorodna. Tiki toniczne są skutkiem mimowolnych skurczów grup mięśniowych w różnych częściach ciała. Tiki blokujące prowadzą do przerwania różnych aktywności ruchowych.
4. Występowanie tików tonicznych i blokujących związane jest z większym nasileniem tików, natomiast towarzyszące choroby psychiatryczne nie wpływają istotnie na ich występowanie.
5. Tiki toniczne i tiki blokujące należą do spektrum tików.

## PODSUMOWANIE

Lekarz Justyna Kaczyńska przedstawiła do recenzji pracę o charakterze naukowym, zrealizowaną w oparciu o rzetelny i bogaty warsztat badawczy. Zakres przeprowadzonych badań i analiz był obszerny, podobnie jak ich szczegółowe omówienie. Uzyskane przez Doktorantkę wyniki potwierdzają jak ważną nadal rolę w schorzeniach neurologicznych stanowi rzetelne i szczegółowe badanie podmiotowe i przedmiotowe wykonane przez klinicystę. Świadomość znaczenia oceny klinicznej jest szczególnie ważna w kontekście młodych lekarzy i naukowców, którzy czasem nadmiernie ulegają magii coraz szerzej dostępnych badań obrazowych i markerów laboratoryjnych. Nie umniejszając oczywiście znaczenia tych biomarkerów, pragnę po raz kolejny podkreślić istotny wkład Doktorantki w poszerzenie wiedzy na temat fenomenologii zespołu Tourette'a. Prace stanowiące rozprawę przedstawioną do recenzji są spójne tematycznie i rzetelnie opracowane. Metodyka i wyniki zawarte w tych publikacjach zostały już ocenione przez niezależnych recenzentów tych czasopism i merytorycznie nie budzą zastrzeżeń. Doktorantka dokładnie opisała tematykę, cele pracy, materiał i metody, wyniki i wnioski wynikające z dwóch omawianych prac. Przeprowadzone przez Doktorantkę w publikacjach oraz w rozprawie doktorskiej omówienie wyników i dyskusja potwierdzają, że Doktorantka posiada umiejętność krytycznej i wyważonej oceny uzyskanych wyników oraz formułowania wniosków końcowych. W mojej opinii rozprawa stanowi logiczną całość, świadczy o dobrym przygotowaniu Doktorantki do prowadzenia badań naukowych oraz ich prezentacji.

Doktorantka dołączyła do rozprawy analizę całokształtu dotychczasowego dorobku publikacyjnego przygotowaną przez Bibliotekę Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, gdzie na uwagę zasługuje fakt, że może się ona wykazać kilkoma pracami z pierwszym autorstwem. Prace są poświęcone chorobom neurologicznym przebiegającym przede wszystkim z hiperkinetycznymi zaburzeniami ruchowymi – poza 2 pracami stanowiącymi podstawę dysertacji doktorskiej, są to: praca poglądowa o znaczeniu zastosowania metody głębokiej stymulacji mózgu w leczeniu choroby Huntingtona oraz praca prezentująca szczegółowo fenotypy 6 objawowych członków rodziny z dystonią miokloniczną związaną z mutacją w genie  $\epsilon$ -sarkoglikanu (SGCE). Na tej podstawie można sądzić, że Doktorantka ma już ściśle określone zainteresowania i mam nadzieję, że będzie dalej rozwijać się naukowo, poszerzając swoją wiedzę i warsztat.

## WNIOSEK

W oparciu o powyższą recenzję, stwierdzam, że oceniana rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668), tj.:

- stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego,
- wykazuje szeroką wiedzę teoretyczną Doktorantki w zakresie fenomenologii zespołu Tourette'a, szczególnie nietypowych tików ruchowych,
- potwierdza umiejętność Doktorantki w zakresie prowadzenia pracy naukowej, m.in. doboru odpowiednich metod badawczych, prezentacji wyników i wyciągania wniosków z przeprowadzonych badań oraz znajomość aktualnego piśmiennictwa.

Na tej podstawie wnoszę do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie Lekarki Justyny Kaczyńskiej, autorki rozprawy pt.: „*Nietypowe tiki w zespole Gillesa de la Tourette'a*”, do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

**KIEROWNIK**  
Kliniki Neurologii Katedry Neurologii  
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

*dr hab. n. med. Joanna Siuda*

Joanna Siuda

Katowice dn. 01.02.2023