



ŚLĄSKI
UNIwersytet
MEDYCZNY
W KATOWICACH

dr hab. n. med. Joanna Siuda, prof. ŚUM
Katedra i Klinika Neurologii
Wydział Nauk Medycznych w Katowicach
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Katowice 23.06.2026

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Lekarz Magdaleny Kwaśniak-Butowskiej

**pt. „Rola czynników naczyniowych w patogenezie otępienia
w chorobie Parkinsona”**

promotor: prof. dr hab. n. med. Jarosław Sławek

recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
wydana zgodnie z pismem z dnia 23.04.2026r. prof. dr hab. M. Alicji Dębskiej-Ślizień
Przewodniczącej Rady Nauk Medycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Choroba Parkinsona jest jednym z najczęstszych schorzeń neurodegeneracyjnych ośrodkowego układu nerwowego. Mimo iż od pierwszego jej opisu przez James’a Parkinsona minęło ponad 200 lat, a od wprowadzenia do szerokiego zastosowania preparatów lewodopy ponad pół wieku, choroba ta nadal jest diagnozowana przede wszystkim w oparciu o kryteria kliniczne, a dostępne metody leczenia mają jedynie charakter objawowy. Jednocześnie dzięki postępowi badań nad patogenezą choroby Parkinsona, wiemy dzisiaj, że jest to schorzenie wielosystemowe zajmujące z czasem cały układ nerwowy, gdzie typowym objawom ruchowym jak spowolnienie i sztywność towarzyszy szereg objawów pozaruchowych, a do

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
ul. Poniatowskiego 15 | 40-055 Katowice

+48 32 208 36 00 | sum.edu.pl
AE:PL-85395-65385-HFRFA-13

eua EUROPEAN
UNIVERSITY
ASSOCIATION

hr
HUMAN RESOURCES
EXCELLENCE IN RESEARCH

marka
-śląskie

najczęstszych należą zaburzenia funkcji poznawczych oraz dysfunkcja układu autonomicznego, które w istotny sposób prowadzą do inwalidyzacji i obniżenia jakości życia chorych.

Zaburzenia funkcji poznawczych i rozwój otępienia stanowią wyzwanie diagnostyczne szczególnie na wczesnym etapie rozwoju, a brak dostępnych metod leczenia przyczynowego dodatkowo wzmacnia konieczność wczesnej ich identyfikacji, gdy leczenie objawowe i modyfikujące czynniki ryzyka może przynieść najwięcej korzyści. Znany jest szereg niemodyfikowalnych czynników ryzyka rozwoju otępienia w chorobie Parkinsona, jak zaawansowany wiek chorego, późny wiek zachorowania, dłuższy czas trwania choroby, większe nasilenie niesprawności ruchowej oraz dominacja w obrazie klinicznym sztywności i spowolnienia. Dane z literatury wskazują także na wpływ potencjalnie modyfikowalnych czynników ryzyka rozwoju zaburzeń poznawczych w chorobie Parkinsona, a mianowicie zaburzeń ze strony układu sercowo-naczyniowego, w tym również dysfunkcji autonomicznego układu nerwowego, co wtórnie wpływać może na zaburzenia przepływu krwi w mózgu i rozwój uszkodzenia naczyniopochodnego w ośrodkowym układzie nerwowym. Jednak wzajemne zależności nie są jeszcze dobrze poznane. W tym kontekście temat rozprawy doktorskiej lekarz Magdaleny Kwaśniak-Butowskiej traktujący o roli czynników naczyniowych w patogenezie otępienia w chorobie Parkinsona uważam za aktualny i znaczący poznawczo.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska pt.: *„Rola czynników naczyniowych w patogenezie otępienia w chorobie Parkinsona”* stanowi spójny tematycznie cykl złożony z 2 artykułów poglądowych oraz 2 artykułów oryginalnych, opublikowanych w czasopismach anglojęzycznych posiadających łączny współczynnik oddziaływania (IF) równy 14,55 [MNiSW: 410 pkt.].

Przedstawiona do recenzji rozprawa została przygotowana w Klinice Neurologii, Chorób Neurozwyrodnieniowych i Neuroimmunologii Wydziału Nauk o Zdrowiu z Instytutem Medycyny Tropikalnej i Morskiej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, pod opieką naukową promotora, Pana prof. dr hab. med. Jarosława Sławka. W trzech z czterech publikacji składających się na rozprawę, Doktorantka jest pierwszym autorem, w jednej drugim autorem, co wraz z oświadczeniami złożonymi przez współautorów prac, pozwala mieć przekonanie o znaczącej roli lek. Magdaleny Kwaśniak-Butowskiej zarówno w opracowaniu koncepcji

przeprowadzonych badań, czynnym uczestnictwie w gromadzeniu danych klinicznych, jak i analizie, interpretacji wyników oraz przygotowaniu manuskryptów prac.

Tytuł rozprawy doktorskiej odpowiada tematyce analizowanych publikacji, jednak wydaje mi się dość niefortunny, ponieważ uznanie zmienności ciśnienia tętniczego krwi czy hipotonii ortostatycznej za „czynniki naczyniowe” budzi moją wątpliwość, ponieważ jednoznacznie zaburzenia te wynikają z dysfunkcji autonomicznego układu nerwowego, a nie układu sercowo-naczyniowego (układu krążenia). Warto jednak zaznaczyć, że wszystkie opublikowane prace składające się na rozprawę mają tytuły jednoznacznie odnoszące się do tematyki poszczególnych manuskryptów i uzyskanych wyników, nie budząc wątpliwości czytelnika co wartości merytorycznej.

Rozprawa doktorska liczy w sumie 103 strony i obejmuje: spis treści, spis skrótów, streszczenie w języku polskim i angielskim, wstęp, cele pracy, materiał i metody, omówienie publikacji składających się na rozprawę, podsumowanie wyników, piśmiennictwo, wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską z ich kopiami oraz oświadczenia współautorów cyklu publikacji o współudziale i wkładzie własnym w każdym z artykułów.

Układ rozprawy jest typowy. Zamieszczony na początku rozprawy „Spis treści” jest dostatecznie szczegółowy i sporządzony poprawnie. Doktorantka podaje wykaz prac wchodzących w skład rozprawy wraz z ich wskaźnikami bibliometrycznymi. Rozprawę rozpoczyna alfabetycznie ułożony „Wykaz skrótów” użytych w tekście, sporządzony jest w sposób właściwy, określenia w języku angielskim zostały poprawnie przetłumaczone na język polski.

W 5-stronnicowym „Wprowadzeniu” do rozprawy Doktorantka przedstawia w jasny dla czytelnika i spójny sposób podstawy patofizjologiczne m.inn. wpływu dysfunkcji autonomicznego układu nerwowego i znaczenia układu renina-angiotensyna-aldosteron na zmienność ciśnienia tętniczego krwi w dobowej obserwacji, w kontekście rozwoju otępienia w chorobie Parkinsona. Ten rozdział daje czytelnikowi wystarczające podstawy do analizy zasadniczej, badawczej części pracy doktorskiej.

W kolejnej części „Cele pracy” Doktorantka wskazuje, że zasadniczym celem rozprawy doktorskiej była ocena roli wybranych czynników naczyniowych, warunkujących przepływ krwi w ośrodkowym układzie nerwowym przez wpływ na regulację ciśnienia tętniczego,

w patogenezie otępienia w chorobie Parkinsona, co planowała uzyskać poprzez ustalenie celów szczegółowych, a mianowicie:

- ocenę wpływu krótkookresowej zmienności ciśnienia tętniczego na ryzyko wystąpienia otępienia
- ocenę wpływu krótkookresowej zmienności ciśnienia tętniczego na ryzyko wystąpienia zmian hiperintensywnych istoty białej mózgu oraz ich korelację z otępieniem
- ocenę związku hipotonii ortostatycznej, nadciśnienia tętniczego w pozycji leżącej oraz zaburzeń profilu dobowego ciśnienia tętniczego z ryzykiem wystąpienia otępienia oraz zmian hiperintensywnych istoty białej mózgu
- ocenę wpływu leków dopaminergicznych, ze szczególny uwzględnieniem lewodopy i agonistów receptorów dopaminowych, na oceniane w/w parametry oraz na ryzyko wystąpienia otępienia i obecność zmian hiperintensywnych istoty białej mózgu
- ocenę wpływu wybranych czynników naczyniowych (renina, aktywność reninowa osocza, angiotensyna II, aldosteron), metabolicznych (homocysteina, kwas foliowy, witamina B12) oraz genetycznych (polimorfizm genu angiotensynogenu, genu enzymu konwertującego angiotensynę I, receptorów dla angiotensyny II typu 1 i typu 2) na ryzyko rozwoju otępienia oraz ich związek z krótkookresową zmiennością ciśnienia tętniczego i rozwojem zmian hiperintensywnych istoty białej mózgu.

Cele są wyznaczone poprawnie, jedyną moją wątpliwość budzi sformułowanie „wpływ na ryzyko wystąpienia otępienia i/lub na ryzyko wystąpienia zmian hiperintensywnych istoty białej mózgu” co można by odczytać jako założenie oceny prospektywnej grupy badanej, a prezentowane prace odnoszą się do oceny w jednym punkcie czasowym i były w moim odczuciu badaniami przekrojowymi.

W rozdziale „Materiał i metody” Doktorantka jasno przedstawia kryteria włączenia i wyłączenia do grupy badanej. Na podkreślenie zasługuje fakt zgromadzenia wyselekcjonowanej grupy chorych z chorobą Parkinsona w zasadzie bez jakichkolwiek chorób współistniejących, co zapewne było istotnym wyzwaniem, gdyż jak podaje Doktorantka w jednym z artykułów, stosunkowo nieliczna grupa docelowa 65 chorych została wyselekcjonowana po analizie danych od 500 chorych rekrutowanych prospektywnie przez 3 lata. Jednakże, mając na uwadze przedstawioną przez Doktorantkę informację o wykluczeniu z ostatecznej analizy 2 chorych, u których rozpoznano cukrzycę już w czasie trwania badania,

wyjaśnienia wymaga fakt - na jakiej podstawie oceniała, że uczestnik badania nie spełnia żadnego z kryteriów wykluczenia dotyczących chorób współistniejących: czy były to dane z dokumentacji medycznej, deklaracja chorego, czy też przy włączaniu chorego do projektu wykonywano odpowiednie badania kliniczne i/lub laboratoryjne pozwalające na potwierdzenie/wykluczenie chorób współistniejących, kluczowych dla obiektywizacji wyników tego projektu.

Kolejna drobna uwaga dotyczy użytej do oceny nasilenia objawów choroby skali, Doktorantka podaje, że używała części trzeciej Ujednoliconej Skali Oceny Choroby Parkinsona – UPDRS. Rozumiem, że chodzi o przetłumaczoną i zwalidowaną w języku polskim skalę MDS-UPDRS, dostępną już do wykorzystania w pracach naukowych w czasie rekrutacji grupy badanej.

Istotnym, wartym podkreślenia elementem analizy klinicznej grupy badanej była dokładna ocena funkcji poznawczych z podziałem na trzy podgrupy: bez zaburzeń poznawczych, z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi i otępieniem. Należy docenić bardzo szczegółową ocenę chorych w tej części projektu, ponieważ każdy uczestnik był badany bardzo rozbudowaną baterią testów psychologicznych, co zgodnie z obowiązującymi kryteriami oceny nasilenia zaburzeń funkcji poznawczych w chorobie Parkinsona wg Emre i Litwan, pozwoliło na niebudzące wątpliwości asygnowanie chorych do odpowiedniej podgrupy.

Sposób przeprowadzenia pomiarów i oceny zmienności ciśnienia tętniczego został opisany wystarczająco. Wyjaśnienia wymaga jednak sposób przeprowadzenia testu pionizacyjnego w ocenie hipotonii ortostatycznej. Doktorantka nie podaje czy wykonywała test pionizacji biernej z użyciem odpowiedniego stołu pionizacyjnego, czy był to test pionizacji czynnej, gdzie chory jest poinstruowany aby po kilku (5-ciu) minutach odpoczynku w pozycji leżącej samodzielnie wstać do pozycji stojącej. Nie jest to również jednoznacznie określone w opublikowanych pracach, np. artykule z *Journal of Neural Transmission* (praca nr 3 wchodząca w skład rozprawy), cyt.: „... after 3 minutes of standing from a supine position...” - z kontekstu można wnioskować, że chodzi o test pionizacji czynnej. Zdaję sobie sprawę, że w warunkach polskich, zwłaszcza w oddziałach neurologii dostępność tej metody diagnostycznej (stół do pionizacji biernej) jest znacznie ograniczona, jednak z powodów metodologicznych ta informacja jest istotną w recenzowanej pracy i powinna być w niej ujęta, ponieważ test

pionizacji biernej jest bardziej obiektywny od testu pionizacji czynnej i stąd jest preferowany w wykrywaniu neurogennej hipotonii ortostatycznej.

W odniesieniu do przedstawionych w metodologii badań laboratoryjnych, badań genetycznych i neuroobrazowych, jak i analiz statystycznych – nie mam uwag.

W kolejnej 11-stronnicowej części „Omówienie publikacji” Doktorantka na podstawie swoich dwóch prac poglądowych, klarownie przedstawia dotychczas poznane i opublikowane dane dotyczące znaczenia dysautonomii sercowo-naczyniowej, w tym zmienności dobowej ciśnienia tętniczego krwi, występowania hipotonii ortostatycznej, nadciśnienia w pozycji leżącej, czy braku fizjologicznego spadku ciśnienia krwi w godzinach nocnych, w kontekście ujawnienia się zaburzeń poznawczych w chorobie Parkinsona. Zarówno oba artykuły jak i ich podsumowanie w tej części wskazują na szeroką i ugruntowaną wiedzę Doktorantki w podjętym w rozprawie doktorskiej temacie.

Kolejna (publikacja 3) omawiana praca dotyczyła wpływu krótkookresowej zmienności ciśnienia tętniczego na funkcje poznawcze. W oparciu o wyniki, Doktorantka wykazała, że nadciśnienie w pozycji leżącej było związane z występowaniem otępienia, a obecność hipotonii ortostatycznej wiązała się z większym nasileniem zaburzeń pamięci werbalnej oraz funkcji wzrokowo-przestrzennych, językowych i wykonawczych. Ponadto u chorych z otępieniem w chorobie Parkinsona średnia rzeczywista zmienność ciśnienia skurczowego była znacząco wyższa. Dodatkowo w jednoczynnikowej analizie regresji wykazała, że zmiennymi istotnie wpływającymi na rozwój otępienia poza już znanymi i omówionymi wcześniej - był m.inn. odwrócony dobowy profil ciśnienia tętniczego.

Czwarta publikacja z cyklu dotyczyła oceny zależności między obwodowym układem renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) a obecnością zaburzeń funkcji poznawczych w chorobie Parkinsona. Dodatkowo Doktorantka oceniała wpływ układu RAA na zmienność ciśnienia krwi w ocenie krótkookresowej oraz wybrane zaburzenia regulacji ciśnienia tętniczego krwi. U wszystkich badanych Doktorantka oznaczała stężenia reniny, angiotensyny II i aldosteronu w osoczu oraz aktywność reninową osocza. Nie wykazała jednak istotnych różnic między ocenianymi składowymi układu RAA a nasileniem zaburzeń funkcji poznawczych w chorobie Parkinsona. Nie wpływały one również na obecność zaburzeń regulacji ciśnienia tętniczego ani zmienność ciśnienia krwi. Tę część dysertacji kończy tabelaryczna prezentacja

nieopublikowanych wyników badań Doktorantki tj. badań polimorfizmów genów związanych z aktywnością układu RAA oraz nasilenia zmian naczyniopochodnych istoty białej mózgu wg skali Fazekas, gdzie nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy podgrupami osób z chorobą Parkinsona bez lub z różnym nasileniem zaburzeń funkcji poznawczych.

Ostatni z zasadniczych rozdziałów pracy stanowi „Podsumowanie całości rozprawy”, które Doktorantka przedstawiła w 7-miu punktach. Te w istocie wnioski z rozprawy, uważam za merytorycznie poprawne i uprawnione, gdyż są oparte na wynikach opublikowanych prac składających się na rozprawę. Jednak oczekiwałbym, aby podsumowanie/wnioski w sposób konsekwentny odzwierciedlały cele wymienione na samym początku dysertacji.

Rozprawę kończy spis piśmiennictwa wykorzystanego do przygotowania dysertacji. Doktorantka dołączyła też pełne teksty manuskryptów składających się na rozprawę, co zdecydowanie ułatwiło Recenzentce zadanie i zweryfikowanie pewnych wątpliwości wskazanych a recenzji. Na końcu znajdują się również oświadczenia wszystkich współautorów, które pozwalają mieć pewność co do znaczącego wkładu Doktorantki w powstanie wszystkich czterech publikacji.

PODSUMOWANIE

Lekarz Magdalena Kwaśniak-Butowska przedstawiła do recenzji rozprawę doktorską opartą na czterech publikacjach, przygotowanych i zrealizowanych w oparciu o rzetelny i bogaty warsztat badawczy. Zakres przeprowadzonych badań był dobrany poprawnie pod względem merytorycznym i metodologicznym, a omówienie uzyskanych wyników wystarczająco szczegółowe. Uzyskane przez Doktorantkę wyniki potwierdzają jak ważną rolę we wczesnej identyfikacji czynników ryzyka rozwoju otępienia w przebiegu choroby Parkinsona odgrywać może dostępna w każdym ośrodku / oddziale neurologii krótkoterminowa ocena zmienności ciśnienia tętniczego krwi (tzw.Holter-RR). Wyniki pracy są istotne klinicznie i mogą zostać implementowane do codziennej praktyki medycznej stanowiąc ważne uzupełnienie oceny klinicznej u osób z chorobą Parkinsona.

Umieszczone przeze mnie w tekście recenzji uwagi nie wpływają ostatecznie na zawartość merytoryczną rozprawy doktorskiej, którą oceniam pozytywnie. Z obowiązku recenzenta uważam jednak, że koniecznym było ich zasygnalizowanie, tak by Doktorantka mogła się do nich odnieść na obronie i wykorzystać w przyszłych projektach.

WNIOSEK

W oparciu o powyższą recenzję, stwierdzam, że przedstawiona rozprawa doktorska spełnia ustawowe wymogi stawiane rozprawom na stopień doktora określone w art. 187 Ustawy „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce” (tj. Dz.U. 2024r. poz. 1571).

Na tej podstawie wnoszę do Rady Nauk Medycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lekarz Magdaleny Agnieszki Kwaśniak-Butowskiej, autorki rozprawy pt.: „*Rola czynników naczyniowych w patogenezie otępienia w chorobie Parkinsona*”, do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie wnioskuję o wyróżnienie rozprawy doktorskiej, ze względu na unikalny charakter pracy, której wyniki mogą zostać łatwo implementowane do codziennej praktyki lekarskiej, podnosząc jakość opieki nad osobami z chorobą Parkinsona pod kątem wczesnej identyfikacji nowych czynników ryzyka rozwoju otępienia w tej populacji chorych. Ponadto o aktualności i znaczeniu podjętego tematu świadczy opublikowanie prac oryginalnych prezentujących wyniki badań Doktorantki w czasopismach o stosunkowo wysokim współczynniku oddziaływania.

KIEROWNIK
Katedry i Kliniki Neurologii
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

dr hab. n. med. Joanna Siuda, prof. SUM

Katowice dn. 23.06.2026

Joanna Siuda