

Wrocław, dnia 23 czerwca 2026 r.

Ocena rozprawy zatytułowanej
„Rola czynników naczyniowych w patogenezie otępienia w chorobie Parkinsona”
przygotowanej na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne przez Panią lek. Magdaleną Kwaśniak – Butowską

Choroba Parkinsona (PD) jest jednym z najczęstszych schorzeń zwyrodnieniowych układu nerwowego. Około 1% populacji >65 roku życia cierpi na to schorzenie. Zapadalność na PD wzrasta w ostatnim okresie. Schorzenie należy do alfa-synukleinopatii. Morfologicznym następstwem choroby jest śmierć i zanik m.in. neuronów części zbitej istoty czarnej powiązany z deficytem dopaminergicznym. Zaburzenia dotyczą także przewodnictwa cholinergicznego, noradrenergicznego i serotonergicznego. Głównymi objawami choroby są zaburzenia ruchowe z dominującą bradykinezją, sztywnością oraz drżeniem spoczynkowym. Współcześnie istotnym tematem prac badawczych w PD są także zaburzenia pozaruchowe, wśród nich również zaburzenia funkcji poznawczych i zaburzenia układu autonomicznego. Zaburzenia autonomiczne w układzie sercowo-naczyniowym i zaburzenia funkcji poznawczych występują w PD często, mogą być objawem wczesnym, ale ich częstość wzrasta wraz z wiekiem i czasem trwania choroby.

Rozprawa doktorska lek. Magdaleny Kwaśniak – Butowskiej obejmuje 4 publikacje, w 3 pracach Doktorantka jest pierwszym autorem. Punktacja wymienionych prac jest przedstawiona w oparciu o punkty ministerialne (MEiN) i punkty z listy Impact Factor.

Poniżej przedstawiono wykaz publikacji, na podstawie których oparta jest rozprawa doktorska:

1. Praca pogładowa

Kwaśniak-Butowska Magdalena, Dulski Jarosław, Pierzchlińska Anna, Białecka Monika, Wieczorek Dariusz, Sławek Jarosław

Cardiovascular dysautonomia and cognition in Parkinson's Disease - a possible relationship.

Neurologia Neurochirurgia Polska 2021;55(6):525-535.

doi: 10.5603/PJNNS.a2021.0040.

IF 2,223, MNiSW 100

2. Praca poglądowa

Pierzchlińska Anna, Kwaśniak-Butowska Magdalena, Sławek Jarosław, Drożdżik Marek, Białecka Monika

Arterial Blood Pressure Variability and Other Vascular Factors Contribution to the Cognitive Decline in Parkinson's Disease.

Molecules. 2021 Mar 10;26(6):1523.

doi: 10.3390/molecules26061523.

IF 4,927, MNiSW 140

3. Praca oryginalna

Kwaśniak-Butowska Magdalena, Konkel Agnieszka, Skrzypkowska Agnieszka, Wieczorek Dariusz, Wąż Piotr, Tomczyk Marta, Białecka Monika, Szurowska Edyta, Smoleński Ryszard Tomasz, Sławek Jarosław

The impact of short-term blood pressure variability on cognitive decline in Parkinson's disease patients without co-morbidities.

Journal of Neural Transmission (Vienna). 2025 Nov;132(11):1635-1644

doi: 10.1007/s00702-025-02950-y.

IF 4,0, MNiSW 70

4. Praca oryginalna

Kwaśniak-Butowska Magdalena, Skrzypkowska Agnieszka, Konkel Agnieszka, Wieczorek Dariusz, Tomczyk Marta, Białecka Monika, Smoleński Ryszard Tomasz, Sławek Jarosław

Peripheral renin-angiotensin system and cognitive decline in Parkinson's disease patients without co-morbidities.

Parkinsonism&Relat Disorders. 2025 Dec;141:108073

doi: 10.1016/j.parkreldis.2025.108073.

IF 3,4, MNiSW 100

Łączna wartość wskaźnika oddziaływania (IF): 14,55

Celem prac było określenie znaczenia wybranych czynników naczyniowych, mających wpływ na regulację ciśnienia tętniczego i przepływ krwi w ośrodkowym układzie nerwowym w patogenezie otępienia w chorobie Parkinsona.

Cele szczegółowe zawierały:

- ocenę wpływu krótkookresowej zmienności ciśnienia tętniczego (BPV) na ryzyko wystąpienia otępienia
- ocenę wpływu krótkookresowej BPV na ryzyko wystąpienia zmian hiperintensywnych istoty białej mózgu (WMH, *white matter hiperintensities*) oraz ich korelację z otępieniem
- ocenę związku hipotonii ortostatycznej (OH), nadciśnienia tętniczego w pozycji leżącej (SH) oraz zaburzeń profilu dobowego ciśnienia tętniczego z ryzykiem wystąpienia otępienia i WMH
- ocenę wpływu leków dopaminergicznych na krótkookresową BPV, OH i SH, profil dobowy ciśnienia tętniczego oraz ryzyko wystąpienia otępienia i WMH
- 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 BPV i rozwojem WMH

W skład rozprawy doktorskiej wchodziły dwie prace poglądowe i dwie prace oryginalne opublikowane w recenzowanych czasopismach naukowych.

Publikacja 1.

Cardiovascular dysautonomia and cognition in Parkinson's Disease -a possible relationship.
(IF 2,223)

W pracy poglądowej scharakteryzowano wybrane aspekty zaburzeń sercowo-naczyniowych o podłożu autonomicznym u pacjentów z PD w kontekście ich związku z zaburzeniami funkcji poznawczych. Scharakteryzowano najczęściej występujące zaburzenia sercowo-naczyniowe, tj. OH, SH oraz brak fizjologicznego spadku ciśnienia tętniczego w godzinach nocnych. Przedstawiono kryteria rozpoznania poszczególnych objawów, czynniki wpływające na ich nasilenie oraz możliwy mechanizm związku z otępieniem. Zwrócono uwagę na znaczenie diagnostyczne 24 godzinnego ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia tętniczego krwi. W pracy przedstawiono także opcje terapii zaburzeń autonomicznych, w tym hipotonii ortostatycznej.

Publikacja 2.

Arterial Blood Pressure Variability and Other Vascular Factors Contribution to the Cognitive Decline in Parkinson's Disease. (IF 4,927)

Praca jest omówieniem czynników naczyniowych i metabolicznych, które wpływają na funkcje poznawcze u chorych z chorobą Parkinsona. Zaburzenia autonomiczne dotyczą regulacji BP (w postaci OH, SH czy braku spadku BP w godzinach nocnych). Wynikiem tych zaburzeń mogą być zmiany w istocie białej OUN (WMH w badaniach obrazowych). W artykule przedstawiono wyniki dotychczasowych badań opublikowanych w bazie PubMed opisujących te zagadnienia. W publikacji omówiono także możliwe działania niepożądane leczenia dopaminergicznego, które może nasilać OH, zwiększając dobowe wahania ciśnienia tętniczego, co może wpływać na nasilenie zaburzeń funkcji poznawczych. Może to także wynikać ze zwiększonego stężenia homocysteiny u tych chorych co prowadzi do uszkodzenia śródbłónka naczyń i nasilenia stresu oksydacyjnego. Wieloletnia terapia lewodopą zwiększa ekspresję czynnika wzrostu śródbłónka naczyniowego (VEGF), co może powodować uszkodzenie naczyń i zwiększać przepuszczalności bariery krew-mózg. Zwrócono również uwagę na rolę układu RAA w rozwoju zaburzeń poznawczych. Zwrócono uwagę na potencjalną zależność między czynnikami naczyniowymi a neurozwyrodnieniowymi w rozwoju zaburzeń poznawczych w chorobie Parkinsona. Wczesne stwierdzenie i leczenie modyfikowalnych czynników naczyniowych oraz metabolicznych może mieć korzystny wpływ na funkcje poznawcze w PD.

Publikacja 3.

The impact of short-term blood pressure variability on cognitive decline in Parkinson's disease patients without co-morbidities. (IF 4,0)

Celem pracy było określenie wpływu krótkookresowej BPV i wybranych zaburzeń ciśnienia tętniczego krwi (OH, SH, braku fizjologicznego spadku ciśnienia tętniczego w godzinach nocnych) na rozwój zaburzeń poznawczych u chorych z PD bez schorzeń współistniejących i nieprzyjmujących leków działających na układ sercowo-naczyniowy. Według autorów jest to pierwsze badanie oceniające to zagadnienie u pacjentów z chorobą Parkinsona. Do badania włączono 63 chorych (25 kobiet) z idiopatyczną chorobą Parkinsona. Na podstawie próby ortostatycznej u 33% pacjentów rozpoznano OH, u 31% SH a u 14% współwystępowały oba zaburzenia. Pomimo, że częstość występowania OH nie różniła istotnie

między grupami, jej obecność korelowała z większym nasileniem zaburzeń pamięci werbalnej oraz zaburzeń funkcji wzrokowo-przestrzennych, językowych i wykonawczych. Spadek DBP korelował z LEDD oraz niezależnie z dawką przyjmowanej lewodopy. Nadciśnienie w pozycji leżącej było związane z rozpoznaniem otępienia. Wykazano korelacje na poziomie trendu między mniejszym nocnym spadkiem ciśnienia tętniczego, odwróconym profilem dobowym ciśnienia tętniczego („reverse dipping”), a pogorszeniem funkcji poznawczych. Odchylenie standardowe dla DBP z dnia i ARV SBP były istotnie wyższe u chorych z otępieniem. Funkcje wzrokowo-przestrzenne, językowe i wykonawcze negatywnie korelowały z wyższymi wartościami CV DBP podczas dnia. Niższe wyniki w skali MoCA i deficyty pamięci wzrokowo-przestrzennej oraz funkcji wykonawczych korelowały z wyższymi wartościami SBP ARV. Stwierdzono wyższy poziom homocysteiny na poziomie trendu u chorych z otępieniem, co korelowało z większą dawką przyjmowanej lewodopy. Wykazano istotny wpływ na rozwój otępienia wieku, zaawansowania choroby, wyższego wyniku w skali NMSQ, SH, odwróconego dobowego profilu ciśnienia tętniczego oraz odwrotnie proporcjonalnie nocnego spadku ciśnienia tętniczego, liczby lat edukacji i wyniku w skali Schwaba–Englanda. W analizie krzywych ROC najlepszą zdolność predykcyjną otępienia uzyskano dla SBP ARV, DBP ARV oraz dla wartości z dnia dla DBP SD i DBP CV. Wyniki sugerują, że krótkookresowa BPV, SH oraz odwrócony dobowy profil ciśnienia tętniczego mogą wpływać na rozwój otępienia u pacjentów z chorobą Parkinsona.

Publikacja 4.

Peripheral renin-angiotensin system and cognitive decline in Parkinson's disease patients without co-morbidities. (IF 3,4)

Obwodowy układ RAA odpowiada za regulację ciśnienia tętniczego i uczestniczy w procesach zapalnych i związanych ze stresem oksydacyjnym. Celem badania była ocena zależności między obwodowym układem RAA a funkcjami poznawczymi u pacjentów z PD. Byli to chorzy bez obciążeń internistycznych i niestosujący leków wpływających na ten układ. Oceniono również wpływ układu RAA na krótkookresową BPV oraz wyselekcjonowane zaburzenia regulacji ciśnienia tętniczego krwi. Zbadano łącznie 63 pacjentów z chorobą Parkinsona. U wszystkich pacjentów oznaczono na czczo stężenia reniny, angiotensyny II i aldosteronu w osoczu oraz ARO. W grupie chorych wyższe stężenie reniny i wyższa ARO wiązała się z lepszymi wynikami w skalach oceniających funkcje wzrokowo-przestrzenne, fluencję słowną i bezpośrednią pamięć wzrokowo-przestrzenną. Wyższe stężenie reniny korelowało również z wyższą punktacją w skalach oceniających funkcje językowe oraz

bezpośrednią i odroczoną pamięć słowną. Wyższe stężenia angiotensyny II miały ujemny związek z bezpośrednią i odroczoną pamięcią słowną oraz funkcją planowania. Wykazano negatywną korelację między stężeniem reniny i ARO a SBP ARV. Analiza mediacji wykazała, że SBP ARV pośredniczyła we wpływie reniny i ARO na globalne funkcje poznawcze ocenione w skali MoCA, planowanie oraz niektóre aspekty pamięci słownej. Stwierdzono, że obwodowy układ RAA może wpływać na niektóre funkcje poznawcze w PD. Obniżone stężenia reniny oraz zmniejszona RAA u pacjentów z dysautonomią sercowo-naczyniową mogą sprzyjać zwiększonej krótkookresowej BPV.

W podsumowaniu stwierdzono:

1. Krótkookresowa zmienność ciśnienia tętniczego w badanej grupie była wyższa u chorych z otępieniem, bez względu na stosowane leczenie dopaminergiczne. Nowe wskaźniki oceniające BPV, takie jak SBP ARV i DBP ARV, które są niezależne od dobowych wahań ciśnienia tętniczego, mogą mieć szczególną wartość kliniczną u chorych z dysautonomią. Podwyższona krótkookresowa BPV, zwłaszcza wyższe wartości SBP ARV, może stanowić czynnik ryzyka rozwoju otępienia.
2. Nadciśnienie w pozycji leżącej oraz zaburzenia dobowego profilu ciśnienia tętniczego (niewielki spadek lub wzrost w godzinach nocnych) korelowały z obecnością otępienia i w analizie jednoczynnikowej istotnie zwiększały ryzyko jego wystąpienia.
3. W grupie chorych z PD, bez towarzyszących chorób sercowo-naczyniowych, krótkookresowa BPV, OH, SH oraz nieprawidłowy dobowy profil ciśnienia tętniczego nie wpływał na nasilenie WMH w skali Fazekas. Stężenie reniny i ARO były wyższe u chorych z najbardziej nasilonymi WMH w badanej grupie. Nie zaobserwowano związku między WMH ocenianym w skali Fazekas a nasileniem zaburzeń poznawczych.
4. Układ RAA nie wpływał bezpośrednio na badane zaburzenia regulacji ciśnienia tętniczego ani na krótkookresową BPV, poza ujemną korelacją między stężeniem reniny i ARO a SBP ARV oraz między stężeniem reniny a ortostatycznym spadkiem DBP. Wpływ osoczowego układu RAA na funkcje poznawcze był złożony. Wyższe stężenie reniny i większa ARO wpływały korzystnie na wybrane funkcje poznawcze. W procesie tym częściowo pośredniczyła SBP ARV. Wysokie stężenia angiotensyny II wiązały się z uzyskaniem gorszych wyników w zakresie wybranych domen poznawczych.

5. Oceniane czynniki metaboliczne oraz genetyczne nie miały wpływu na krótkookresową BPV, nasilenie WMH oraz ryzyko rozwoju otępienia. Poziom homocysteiny, na poziomie trendu, był wyższy w grupie chorych z otępieniem, co korelowało z przyjmowaną dawką lewodopy.
6. Otępienie w PD wydaje się mieć podłoże wieloczynnikowe. Współwystępujące u chorych zaburzenia autonomiczne, poprzez wpływ na regulację BP, mogą być przyczyną nawracającej hipoperfuzji wybranych obszarów mózgu i powodować pogorszenie funkcji poznawczych, powodując nasilenie deficytów związanych z neurozwyrodnieniem.
7. Powyższą hipotezę należy zweryfikować oceniając wpływ leczenia zaburzeń autonomicznych, w szczególności sercowo-naczyniowych, na rozwój zaburzeń poznawczych. Monitorowanie ciśnienia metodą ABPM, jako ogólnie dostępna i tania procedura, powinno być wykonywane u chorych z PD rutynowo. Wczesne rozpoznawanie i leczenie zaburzeń dobowej regulacji ciśnienia tętniczego może zmniejszać ryzyko rozwoju otępienia. Wymaga to jednak potwierdzenia w kolejnych badaniach.

Wyniki badań zostały także zaprezentowane:

- w formie prezentacji ustnej pt. „Wpływ krótkookresowej zmienności ciśnienia tętniczego na rozwój otępienia w chorobie Parkinsona z oceną układu renina-angiotensyna-aldosteron” podczas XXV Zjazdu Polskiego Towarzystwa Neurologicznego w Białymstoku w 2024 r. Wystąpienie zostało wyróżnione nagrodą za najlepszą prezentację ustną
- w formie plakatu pt. „The impact of short-term blood pressure variability on dementia in Parkinson's disease in relation to the renin-angiotensin system” podczas XXIX IAPRD World Congress on Parkinson's Disease and Related Disorders w Lizbonie w 2024 r.

Drobne uwagi dotyczą pisowni nazw skali Schwaba – Englanda i Hoehn-Yahra.

Przedstawiona dysertacja na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu, oparta o cykl 4 publikacji została przygotowana zgodnie z zasadami dla tego typu prac. Sposób zaplanowania badań oraz przygotowanie publikacji wskazują na bardzo dobre przygotowanie Doktorantki do pracy naukowej oraz głęboką wiedzę dotyczącą tematyki prowadzonych badań. Podsumowując, Doktorantka przygotowała i przeprowadziła badania w sposób poprawny pod względem metodologicznym, wykazując się bardzo dobrym przygotowaniem merytorycznym, co zostało udokumentowane zarówno wynikami zawartymi w tekstach przygotowanych publikacji i jest również widoczne w dyskusji w opublikowanych pracach.

W mojej opinii przedłożona praca spełnia wszystkie wymagania stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu, określone w art. 187 ust. 1 i 2, Ustawy „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce” (tj. Dz. U. z 2024 r. poz. 1571).

W związku z tym zwracam się do Rady Nauk Medycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie Doktorantki lek. Magdaleny Kwaśniak – Butowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Równocześnie wnioskuję o wyróżnienie przygotowanej przez nią rozprawy doktorskiej. Prośbę moją uzasadniam wyborem ważnego współcześnie tematu badań, dojrzałym warsztatem badawczym oraz publikacją wyników badań w czasopismach o wysokim wskaźniku wpływu.

Prof. dr hab. n. med. Sławomir Budrewicz

Prof. dr hab. Sławomir Budrewicz
specjalista neurolog
2474065

*Sławomir
Budrewicz*