

Łódź dn. 13 lutego 2023

Dr hab. n. med. Agata Gajos
Klinika Chorób Układu Pozapiramidowego
Katedra Rehabilitacji
Wydział Nauk o Zdrowiu
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Recenzja Rozprawy Doktorskiej
Nietypowe tiki w zespole Gillesa de la Tourette'a
przygotowanej przez lek. Justynę Kaczyńską

Przedstawiona do oceny dysertacja doktorska została wykonana pod kierunkiem promotora prof. dr hab. n. med. Piotra Janika w Katedrze i Klinice Neurologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

Zespół Gillesa de la Tourette'a (GTS) jest zaburzeniem neurorozwojowym o bogatej fenomenologii. Manifestuje się różnorodnymi tikami ruchowymi lub wokalnymi z towarzyszącymi zaburzeniami psychiatrycznymi, wśród których najczęstsze są zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne oraz zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi. Zdefiniowane kryteria diagnostyczne pozwalają na względnie łatwe rozpoznanie klasycznych tików klonicznych. Natomiast wpisujące się w spektrum zespołu Tourette'a tiki kognitywne, dystoniczne, a także będące przedmiotem niniejszej rozprawy tiki toniczne (TTs, ang. *tonic tics*) i blokujące (BTs, ang. *blocking tics*) określane są jako nietypowe, gdyż nie w pełni spełniają powyższe kryteria. Rozpoznanie tików nietypowych, podobnie jak w przypadku postaci typowych, oparte jest na ocenie klinicznej i może być wyzwaniem nawet dla specjalistów w zakresie zaburzeń ruchowych. Mimo, że TTs i BTs są znanymi elementami obrazu klinicznego GTS, to niewiele jest doniesień na ich temat w piśmiennictwie. Scharakteryzowanie tych dwóch rodzajów nietypowych tików istotnie wzbogaca wiedzę na temat zespołu Tourette'a.

Przedłożona do oceny dysertacja lek. Justyny Kaczyńskiej pt. „Nietypowe tiki w zespole Gillesa de la Tourette'a” stanowi cykl 2 powiązanych tematycznie prac oryginalnych:

1. Kaczyńska J, Janik P. Tonic Tics in Gilles de la Tourette Syndrome. *Neuropediatrics*. 2021; 52: 370-376. doi: 10.1055/s-0040-1722689. (IF=1,696 pkt, MEiN = 70 pkt)
2. Kaczyńska J, Janik P. Blocking Tics in Gilles de la Tourette Syndrome. *Front Neurol*. 2021; May 31;12: 686785. doi: 10.3389/fneur.2021.686785. (IF=4,086 pkt, MEiN = 100 pkt)

W przypadku każdej publikacji Doktorantka jest pierwszym autorem. Jej wkład w powstanie pracy wynosi 50%.

Recenzowana rozprawa doktorska ma układ typowy dla dysertacji przygotowanych w oparciu o dorobek publikacyjny, liczy 48 stron i obejmuje: wstęp, cele pracy, materiał i metody, podsumowanie wyników, wnioski, streszczenia: w języku polskim i angielskim oraz spis skrótów i spis treści. Do pracy załączono kopie publikacji będących podstawą rozprawy, oświadczenia współautora o współudziale procentowym i wkładzie własnym, a także analizę bibliometryczną cyklu publikacji oraz całokształtu dorobku publikacyjnego Doktorantki.

We wstępie lek. Justyna Kaczyńska zawarła definicję i kryteria diagnostyczne GTS oraz scharakteryzowała klasyczne (proste i złożone) tiki ruchowe i głosowe oraz tiki wyzwalane bodźcem. Następnie przedstawiła wyczerpujący opis tików nietypowych: kognitywnych, dystonicznych oraz - będących przedmiotem rozprawy - tików tonicznych i blokujących. Doktorantka scharakteryzowała także naturalny przebieg tych zaburzeń, współistniejące zaburzenia psychiatryczne oraz diagnostykę różnicową. W następnej kolejności Kandydatka omówiła dotychczasowy stan wiedzy na temat tików tonicznych i blokujących oraz przedstawiła argumentację wskazującą na nowatorski aspekt przeprowadzonych przez siebie badań.

Jako cele swoich badań lek. Justyna Kaczyńska wskazała scharakteryzowanie tych dwóch rodzajów nietypowych tików występujących w GTS oraz znalezienie zależności między nimi a innymi czynnikami klinicznymi i czynnikami demograficznymi.

Pierwsza praca cyklu to artykuł oryginalny zatytułowany „*Tonic Tics in Gilles de la Tourette Syndrome*”. Analiza w niej przeprowadzona dotyczyła tików tonicznych. Do badania włączono 241 pacjentów (153 dzieci i 88 dorosłych), z którymi przeprowadzono częściowo ustrukturyzowany wywiad obejmujący te same pytania, w szczególności o występowanie aktualnie lub w przeszłości różnych rodzajów tików oraz współistniejących zaburzeń psychiatrycznych. Nasilenie tików badano przy pomocy Globalnej Skali Nasilenia Tików z Yale (YGTSS, ang. *Yale Global Tic Severity Scale*). Ponadto oceniano największe nasilenie tików, jakiego kiedykolwiek doświadczył pacjent i klasyfikowano je jako łagodne, umiarkowane lub ciężkie. Analiza wykazała, że: tiki toniczne są częstym i wczesnym, ale niepoczątkowym objawem GTS. TTs ujawniały się częściej u dorosłych (85,2%) niż u dzieci i młodzieży (63,9%), co prawdopodobnie wynikało z dłuższego czasu trwania choroby lub/i większej świadomości obecności objawów tików. TTs miały zmienną lokalizację: najczęściej występowały w obrębie brzucha (58,7%), szyi (52,7%) i kończyn górnych (50,3%). Wart podkreślenia jest fakt, iż Doktorantka wykazała, iż w przypadku TTs i tików klasycznych występuje wiele wspólnych cech m.in. uczucie ulgi po ich wystąpieniu, zmienność nasilenia w czasie trwania choroby oraz możliwość manifestacji jako pojedyncze zjawisko lub jako jedna z kilku postaci tików współistniejących u tego samego pacjenta. Lek. Justyna Kaczyńska zwróciła również uwagę na znaczenie rokownicze TTs, które korelują z większą całkowitą liczbą tików, większym nasileniem tików, a dodatkowo z większą liczbą zaburzeń psychicznych. Tiki toniczne występują u pacjentów z cięższą postacią GTS, ale nie jest jasne,

czy obecność TTs odzwierciedla cięższy fenotyp GTS, który wiąże się z większą liczbą chorób współistniejących, czy też pojawienie się zaburzeń psychicznych zwiększa ryzyko ujawnienia się TTs. Ustalenie podłoża tej zależności mogłoby być przedmiotem przyszłych badań.

Druga, również oryginalna, praca cyklu „*Blocking Tics in Gilles de la Tourette Syndrome*” dotyczy TBs. Do badania włączono 195 pacjentów (140 dzieci i 55 dorosłych). Podobnie jak w przypadku analizy TTs ocena kliniczna została przeprowadzona w tym samym ośrodku przez klinicystę posiadającego bardzo duże doświadczenie w diagnostyce i terapii tików i obejmowała ustrukturyzowany wywiad oraz badanie przedmiotowe. Do oceny nasilenia tików w ciągu ostatniego tygodnia przed oceną kliniczną również stosowano YGTSS. Analiza statystyczna wykazała, że BT występowały istotnie częściej u dorosłych niż u dzieci ($p = 0,006$, 52,7% vs 31,4%), pojawiały się średnio $4,8 \pm 5,3$ roku po wystąpieniu tików, a średni wiek zachorowania wynosił $10,4 \pm 5,9$ lat. Najczęstszym BT było zaprzestanie chodzenia, następnie zaprzestanie mowy, a w dalszej kolejności odpowiednio zaprzestanie biegania i pisanie. Badanie wykazało, że będące przedmiotem analizy negatywne zaburzenia ruchowe należą do spektrum tików ruchowych złożonych wynikających z zahamowania aktywności wielu grup mięśniowych. Ujawnienie się BT było związane z większym nasileniem i liczbą tików i współistnieniem zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych.

W dyskusji Doktorantka zwróciła uwagę na konieczność różnicowania BTs z zaburzeniami o podłożu psychogennym, zjawiskami blokowania związanymi z OCD u pacjentów z GTS oraz jękaniem. Lek. Justyna Kaczyńska również zasugerowała, że ocena występowania zahamowania aktywności ruchowej powinna być stałym elementem badania przeprowadzanego przez klinicystów u pacjentów z GTS. Ponadto zaproponowała stworzenie kwestionariuszy dotyczących tików atypowych i pokreśliła, że wykorzystanie takiego narzędzia w codziennej praktyce mogłoby pozwolić na trafne diagnozowanie większej liczby pacjentów i ułatwiłoby przyszłe badania nad tikami, które nie mieszczą się w klasycznej definicji.

W podsumowaniu Kandydatka przedstawiła i krytycznie zinterpretowała - w sposób wskazujący na Jej szeroką wiedzę teoretyczną i doświadczenie kliniczne w zakresie GTS -uzyskane w obu badaniach wyniki. Ponadto, podkreśliła że potwierdziły się Jej początkowe przypuszczenia, dotyczące wielu cech wspólnych występujących w przypadku TTs i BTs oraz sformułowała wnioski ściśle odpowiadające założonym celom.

Publikacje będące przedmiotem niniejszej rozprawy są pierwszymi, w których analizowano charakterystykę kliniczną TTs i BTs oraz badano korelacje między TTs i BTs a innymi czynnikami klinicznymi. Uzyskane przez Doktorantkę wyniki stanowią istotny wkład w rozwinięcie fenomenologii zespołu GTS.

Rozprawa doktorska napisana jest poprawnym językiem, bez błędów stylistycznych czy interpunkcyjnych.

Doktorantka w sposób rzetelny i konsekwentny zaplanowała, a następnie przeprowadziła swoje badania z wykorzystaniem adekwatnych metod analizy statystycznej. W realizacji programu badań Kandydatka wykazała się dużą znajomością teoretyczną podjętego tematu oraz praktycznym doświadczeniem klinicznym. Uzyskane przez Doktorantkę wyniki zostały szczegółowo przedstawione i logicznie omówione.

Lek. Justyna Kaczyńska wykazuje się dużą aktywnością badawczą. Jej dotychczasowe publikacje wskazują na sprecyzowane zainteresowania naukowe, które obejmują przede wszystkim zaburzenia hiperkinetyczne. Należy pokreślić, że na całkowity dorobek naukowy Doktorantki składają się 3 prace oryginalne i jedna pogładowa o łącznym współczynniku oddziaływania $IF = 9,626$ oraz 370 punktów MEiN. We wszystkich tych publikacjach Doktorantka jest pierwszym autorem.

Wniosek końcowy

Wysoko oceniam zarówno wartość merytoryczną publikacji wchodzących w skład rozprawy, jak również przedstawione opracowanie będące skrótem omówieniem celu naukowego i uzyskanych wyników. Poszczególne rozdziały dysertacji zostały opracowane odpowiednią starannością i właściwymi odnośnikami literaturowymi, a stosowane przez Doktorantkę metody zostały odpowiednio dobrane i wykorzystane do osiągnięcia zdefiniowanych w pracy doktorskiej celów. Zaprezentowane przez Doktorantkę wyniki wskazują na umiejętność planowania i prowadzenia badań naukowych, bardzo dobre opanowanie metod badawczych, a także dużą wiedzę teoretyczną oraz doświadczenie kliniczne w zakresie fenomenologii zespołu Tourette'a.

Stwierdzam, że rozprawa doktorska pt. *„Nietypowe tiki w zespole Gillesa de la Tourette'a”* spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668). Na tej podstawie wnioskuję do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie Lek. Justyny Kaczyńskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Dr hab. n. med. Agata Uajos