

UNIwersytet IM. ADAMA MICKIEWICZA W POZNANIU

Wydział Biologii

Instytut Biologii i Ewolucji Człowieka

Wydział Biologii
Uniwersytet im. Adama
Mickiewicza w Poznaniu
ul. Uniwersytetu
Poznańskiego 6 61-614
Poznań

Email: tomekh@amu.edu.pl

Prof. UAM dr hab. Tomasz Hanć

Instytut Biologii i Ewolucji Człowieka,

Poznań, dn. 02.01.2024

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Mateusza Blukacza, zatytułowanej : „Czynniki ryzyka obniżenia sprawności poznawczej z wiekiem, ze szczególnym uwzględnieniem historii reprodukcyjnej i stanów zapalnych”

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska mgr Mateusza Blukacza pt. „ Czynniki ryzyka obniżenia sprawności poznawczej z wiekiem, ze szczególnym uwzględnieniem historii reprodukcyjnej i stanów zapalnych ” została przygotowana pod kierunkiem prof. dr hab. Grażyny Jasieńskiej w Instytucie Zdrowia Publicznego, Wydział Nauk o Zdrowiu, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński.

Praca ma objętość 138 stron. Główna część pracy składa się z dwóch rozdziałów. Rozdział pierwszy to wstęp teoretyczny obejmujący 14 podrozdziałów, rozdział drugi nosi tytuł „Założenia badań własnych” i obejmuje cel, problemy badawcze, metodologię badań, wyniki, wnioski i dyskusję oraz ograniczenia badań i omówienie naukowej wartości dodanej wyników. Pracę uzupełniono o streszczenia w języku polskim i angielskim oraz spisy rzeczy: skrótów, tabel i rycin, piśmiennictwa i, oczywiście, spis treści. Praca została przygotowana z należytą dbałością o jej aspekt edytorski, co znacząco ułatwia koncentrację na merytorycznej ocenie osiągnięcia. Autor zamieścił w tekście, starannie opracowane, choć nie zawsze opisane stosowaną legendą tabele (n=20) i ryciny (n=26). Z dokładnością opracowane zostały spisy rzeczy.

Pracę napisano językiem naukowym, bardzo przejrzystym, a wywód prowadzony jest przez większą część pracy w logiczny, konsekwentny sposób. Niemniej jednak Autor nie ustrzegł się błędów stylistycznych i gramatycznych (np.: „zostali przeszkoleniu”, „współczynnikiem statystycznym”, strona 60). Są one jednak nieliczne i nie obniżają wartości.

Większe wątpliwości budzić może podział treści. Rozdział wstęp, jak wspomniałem wyżej, jest bardzo obszerny i prezentuje podłoże teoretyczne przeprowadzonych badań. W mojej ocenie wstęp pracy powinien stanowić jedynie krótkie wprowadzenie w obszar badawczy, sygnalizować potrzebę podjętych badań i zawartość kolejnych części pracy. Szersze

Instytut Biologii i Ewolucji Człowieka

Wydział Biologii

Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w ul. Uniwersytetu Pomańskiego 6, 61-614

omówienie problematyki, której badania dotyczą, są wówczas przedstawiane w kolejnych rozdziałach. Rozdział drugi, „Założenia badań własnych”, niezgodnie z tytułem prezentuje także opis metod, wyników, dyskusję i ograniczenia badania oraz wnioski. Czy, dla przejrzystości struktury pracy, nie byłoby lepiej zrezygnować z tego nadmiernie obszernego i niestanowiącego spójnej merytorycznie całości rozdziału na rzecz „mniejszych” rozdziałów, które aktualnie w pracy są podrozdziałami rozdziału drugiego?

Dobrym zwyczajem, a właściwie standardem, jest także rozdzielanie dyskusji wyników od wniosków. Tu części te stanowią jeden podrozdział, a właściwie, czytając treść, poprawnie sformułowanych wniosków trudno jest się doszukać. Rozdzielone powinny zostać także spisy tabel i rycin. Podziw budzić może natomiast spis piśmiennictwa obejmujący 313 pozycji. Są to, w przeważającej większości, anglojęzyczne artykuły naukowe o wysokiej wartości merytorycznej. Dobór, zakres i sposób wykorzystania literatury świadczą o dociekliwości i rzetelności naukowej Autora.

W części teoretycznej pracy Pan mgr Blukacz omawia, ważne z punktu widzenia przeprowadzonych badań, zagadnienie obniżania się sprawności poznawczej wraz z wiekiem. Dużo uwagi poświęca patologicznym zmianom otępiennym na podłożu neurodegeneracyjnym i naczyniopochodnym, a wśród tych pierwszych, chorobie Alzheimera, wskazując czynniki ryzyka oraz biologiczne mechanizmy rozwoju choroby, jej możliwe markery oraz trudności diagnostyczne. Następnie omawia naturalny proces zmian poznawczych z wiekiem oraz mechanizmy kompensujące. Wymienia także i charakteryzuje wybrane neuropsychologiczne metody oceny poziomu funkcji poznawczych. Opierając się na literaturze przedmiotu uzasadnia, że patologiczne zmiany w zakresie procesów neuropoznawczych różnią się od normatywnego, czy też naturalnego starzenia się poznawczego, w aspekcie ilościowym. W podrozdziale 1.5 Autor wprowadza czytelnika w zagadnienie całościowego podejścia do starzenia się funkcji poznawczych, podkreślającego wielofazowe (w kontekście ontogenezy) i wieloczynnikowe uwarunkowanie funkcjonowania poznawczego w podeszłym wieku. W dalszych podrozdziałach tej części pracy mgr Blukacz charakteryzuje wybrane czynniki modyfikujące proces poznawczego starzenia się człowieka. Uwzględnia przy tym predyspozycje genetyczne, w tym szczególnie ważny w kontekście pracy gen apolipoproteiny, a także COMT, BDNF, oraz metylację DNA (zegar epigenetyczny).

Temat mechanizmów genetycznych i epigenetycznych starzenia się zdecydowanie wymagałby jednak poszerzenia. Następnie omówione zostały czynniki wczesnodziecięce, jak np. deficyty żywieniowe w okresie płodowym. Dość niezręcznie skonstruowany fragment tekstu sugeruje związek przyczynowo — skutkowy między urodzeniową masą ciała a intelektem w dzieciństwie. Czy nie jest to raczej asocjacja wynikająca ze wspólnego uwarunkowania deficytami żywieniowymi urodzeniowej masy ciała jak i rozwoju mózgu w okresie płodowym? Interesujące jest natomiast, wskazane przez Autora, powiązanie między wczesnodziecięcym przywiązaniem, relacjami społecznymi i sprawnością poznawczą. Dalej mgr Blukacz opisuje czynniki środowiskowe i związane ze stylem życia, wskazując na sugerowany przez innych badaczy protekcyjny, bezpośredni lub pośredni, efekt dłuższej edukacji i wyższego statusu socjoekonomicznego na poziom funkcjonowania poznawczego w podeszłym wieku. Trening poznawczy i świadomość prozdrowotna (edukacja) oraz lepsze warunki bytowe (status socjoekonomiczne) mogą oczywiście w pewnym zakresie przekładać

się na utrzymanie sprawności poznawczej. Jest to jednak tylko jedna z interpretacji uzyskanych wyników. Jak przypuszczam, możliwa jest również taka: wyższy poziom funkcjonowania poznawczego w dzieciństwie i adolescencji przekłada się na większe szanse dłuższej kontynuacji edukacji i wyższy status socjoekonomiczny w przyszłości oraz, niezależnie, na sprawność poznawczą w późnej dorosłości. Wśród kolejnych omawianych czynników Autor uwzględnia aktywność fizyczną, palenie tytoniu, alkohol, stres, determinanty zdrowotne i metaboliczne oraz immunologiczne. To dobrze napisana, interesująca część pracy. Pewien niedosyt pozostawia bardzo pobieżne potraktowanie znaczenia zanieczyszczenia środowiska.

W kolejnych podrozdziałach mgr Blukacz przedstawił przegląd badań na temat czynników reprodukcyjnych, dokonując wnikliwej, rzetelnej, wieloaspektowej analizy biologicznych efektów/ kosztów ciąży i karmienia piersią. Zgodnie z omówioną literaturą są one ściśle związane z poziomem zdrowia matek i tempem starzenia biologicznego. Przedstawione zostały również niejednoznaczne wyniki badań nad związkiem kosztów reprodukcyjnych z funkcjonowaniem poznawczym. Ta część pracy mogłaby zostać poszerzona o aspekt stresu związanego z wychowaniem liczego potomstwa oraz wpływu diety na styl życia matek, np. w aspekcie poziomu zachowań prozdrowotnych, w tym aktywności fizycznej, odżywiania, relaksu. Czy poza wskazanymi efektami biologicznymi reprodukcji także styl życia może wyjaśniać, modyfikować, związek liczby potomstwa z tempem fizycznego i/lub poznawczego starzenia się?

Pomimo kilku krytycznych uwag, moja ocena aspektu merytorycznego części teoretycznej pracy jest wysoka. Oczywiście, część wątków mogłaby zostać znacząco poszerzona, jednak kolejne rozdziały stanowią logiczną całość, która stanowi znakomite uzasadnienie podjętych badań.

Celem badań stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej była ocena związku całościowych czynników ryzyka obniżenia sprawności poznawczej z wiekiem i poziomem funkcjonowania poznawczego w populacji kobiet po zakończeniu okresu reprodukcyjnego. Wskazany cel logicznie wynika z przeglądu badań przedstawionego w poprzednim rozdziale. Określenie „całościowe czynniki” wydaje się jednak nadmiarowe, w kontekście sformułowanych dalej pytań badawczych i hipotez. Odnoszą się one jedynie do znaczenia wąskiej grupy czynników: polimorfizmu genu APOE, obciążenia reprodukcyjnego (tj.: liczby i płci dzieci) oraz wskaźników stanu zapalnego (IL-6, TNF, CRP).

Metody i procedury badawcze zostały omówione w sposób przejrzysty i szczegółowy. Badanie odbyło się w dwóch etapach, co umożliwiło ocenę dynamiki zmian poznawczych. Jest to niewątpliwy atut badania. Pewne moje wątpliwości budzi jednak bardzo duże zróżnicowanie wieku badanych kobiet (45-83 w momencie pierwszego badania) oraz uwzględnienie w badaniu jedynie populacji rolniczej. Doceniam natomiast

staranne zaplanowanie (także z troską o aspekt etyczny badań) i raportowanie kryteriów włączenia i wyłączenia.

W mojej ocenie metody zostały odpowiednio dobrane do celów badania. Moją uwagę zwrócił wybór wskaźników starzenia poznawczego. Tekst wskazuje na to, że Autor ma podstawową wiedzę na temat możliwości diagnostycznych i różnic między wykorzystanymi narzędziami. Oczywiście, mają one niewielkie możliwości różnicowania poziomu funkcji poznawczych i dają potencjalny wgląd jedynie w kilka, np. pamięć operacyjną, uwagę, myślenie abstrakcyjne. Mają także niską czułość. W kontekście celów badania zalecane byłoby wykorzystanie bardziej precyzyjnych i różnorodnych metod neuropsychologicznych. Jednak ich zastosowanie wydłużyłoby znacząco badanie i wymagałoby znacznie większego wysiłku od uczestników. Zastosowanie MMSE i CDT wydaje się więc uzasadnionym kompromisem pomiędzy rzetelnością naukową, względami praktycznymi i etycznymi.

W kolejnych podrozdziałach Autor omawia uzyskane wyniki zaprezentowane w stosownych tabelach, odnosząc je konsekwentnie do zaproponowanych hipotez. Analizy i ich omówienie nie budzą wątpliwości, a same wyniki mają znaczną wartość poznawczą. Jednak sama strategia wykorzystania danych nie w pełni mnie zadowala. Otóż badanie uwzględniło szereg parametrów, w tym wskaźniki antropometryczne, charakterystyki związane z reprodukcją, historię chorób, wskaźniki behawioralne, genotyp APOE, wskaźniki immunologiczne i poznawcze. Niestety, analizy statystyczne zastosowane do weryfikacji hipotez nie uwzględniały kontroli większości z nich. Czy nie byłoby zasadne włączenie przynajmniej części do analiz? Chętnie zobaczyłbym w pracy także dodatkowe, proste analizy oceniające związek kontrolowanych zmiennych ze wskaźnikami poznawczymi i zmiennymi niezależnymi. Czy genotyp APOE i wskaźniki immunologiczne przekładały się na większą zachorowalność w grupie? Czy niższe wykształcenie było powiązane z większą liczbą dzieci, mniej zdrowym stylem życia, większą zachorowalnością? Czy liczba dzieci była związana ze zdrowiem fizycznym kobiet? Wyniki proponowanych analiz, choć oczywiście nie służyłyby weryfikacji zaproponowanych hipotez, umożliwiłyby bardziej wieloaspektową interpretację uzyskanych wyników.

W interesującej, choć trochę zbyt wąsko poprowadzonej dyskusji, Autor odnosi się do najważniejszych wyników i dokonuje ich interpretacji w świetle dostępnej literatury. Wskazuje m.in. na związek edukacji z wyższą sprawnością poznawczą oraz większą liczbą dzieci z obniżonym funkcjonowaniem poznawczym. Tym bardziej zasadne wydaje się pytanie o wzajemne relacje między wykształceniem i liczbą dzieci. Jak wspomniałem wyżej, uwzględnienie dodatkowych analiz mogłoby pomóc w interpretacji wyników, dzięki czemu dyskusja miałaby bardziej kompleksowy charakter.

Mimo iż tytuł podrozdziału wskazuje, że obecne są w nim także wnioski, trudno było mi je znaleźć. Brakuje tu bezpośredniego nawiązania do pytań badawczych i kolejnych hipotez. Autor odnosi się do nich prezentując wyniki w poprzednim podrozdziale podsumowując analizy stwierdzeniem, czy według niego hipoteza została potwierdzona, czy nie. Ale czy nie bardziej zasadne byłoby przeniesienie wspomnianych fragmentów do

części z dyskusją? Przecież właśnie to, czy wyniki potwierdzają hipotezę, należy poddać dyskusji. Wnioski natomiast, ujęte w zwartej formie, powinny znaleźć się na końcu pracy, po, skąd inąd dobrze przygotowanym podrozdziale dotyczącym ograniczeń i mocnych stron badania.

Kończąc recenzję chciałbym podkreślić, że znaczna część moich uwag ma charakter polemiczny, a praca poddana pod moją ocenę dowodzi, iż mgr Blukacz posiada odpowiednią wiedzę teoretyczną i praktyczną w reprezentowanej dyscyplinie, ma odpowiednio rozwinięte umiejętności w zakresie planowania, realizacji badań i raportowania ich wyników, a tym samym jest gotowy do samodzielnego prowadzenia badań. Uzyskane wyniki mają wysoką wartość naukową i poszerzają wiedzę na temat poznawczego starzenia człowieka. Praca stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, którym była ocena znaczenia wybranych czynników genetycznych, immunologicznych i reprodukcyjnych dla starzenia poznawczego człowieka. Moja całościowa ocena pracy jest więc pozytywna.

W związku z powyższą argumentacją uznaję, że przedłożona mi do oceny rozprawa doktorska spełnia aktualne ustawowe i zwyczajowe wymogi stawiane rozprawom na stopień doktora i wnioskuję o dopuszczenie mgra Mateusza Blukacza do dalszych etapów postępowania.

Tomasz Hanć