

Dr hab. n. med. Dariusz Kotłęga, prof. UZ

Zielona Góra, dnia 01.06.2023

Zakład Farmakologii i Toksykologii

Uniwersytet Zielonogórski

Collegium Medicum

Ul. Zyty 28

65-046 Zielona Góra

RECENZJA

Recenzja w postępowaniu doktorskim w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu lek. Karoliny Machowskiej – Sempruch, Katedra i Klinika Neurologii PUM – studia doktoranckie, zgodnie z uchwałą Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Medyczne Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego z dnia 16.05.2023r. pt.: „Pozaruchowe aspekty stwardnienia rozsianego na przykładzie analizy zależności pomiędzy współistnieniem zespołu przewlekłego zmęczenia, zaburzeń depresyjnych i zaburzeń integracji somatosensorycznej u chorych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego”.

Doktorantka lek. Karolina Machowska-Sempruch przedstawiła rozprawę doktorską o tytule „Pozaruchowe aspekty stwardnienia rozsianego na przykładzie analizy zależności pomiędzy współistnieniem zespołu przewlekłego zmęczenia, zaburzeń depresyjnych i zaburzeń integracji somatosensorycznej u chorych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego” wykonaną w ramach studiów doktoranckich w Katedrze i Klinice Neurologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego. Funkcję promotora pełni Pani dr hab. n. med. Marta Masztalewicz, natomiast promotorem pomocniczym jest Pani dr n. med. Dorota Koziarska.

Tytuł rozprawy doktorskiej stanowiącej podstawę ubiegania się o nadanie stopnia doktora został dobrany trafnie, oddaje merytoryczną treść rozprawy, a w szczególności odzwierciedla postawione cele i wnioski pracy.

Rozprawa doktorska przedstawiona została na 94 stronach. W skład pracy wchodzi strona tytułowa, spis treści, wykaz skrótów, wstęp, cel pracy, materiał i metody, wyniki, dyskusja, wnioski, streszczenie

w języku polskim i angielskim, piśmiennictwo, spis tabel, spis rycin, załączniki. Praca zawiera 12 tabel i 16 rycin. Układ pracy jest właściwy, zachowana została odpowiednia kolejność i przejrzystość prezentowanych tez.

We wstępie Doktorantka zaprezentowała rys historyczny stwardnienia rozsianego, co stanowi element wzbogacający pracę nadając szerszy kontekst analizowanego zagadnienia. Opisana została dokładnie epidemiologia, etiopatogeneza, postacie kliniczne stwardnienia rozsianego, objawy oraz możliwości leczenia. Wyszczególniona została część dotycząca objawów pozaruchowych, takich jak zespół zmęczenia przewlekłego, zaburzenia depresyjne oraz zaburzenia integracji somatosensorycznej, co podyktowane było celami pracy. Zaspokajając ciekawość czytelniczą wstęp mógłby zostać wzbogacony o informacje dotyczące takich kwestii, jak wyjaśnienie zróżnicowania geograficznego zapadalności czy też skuteczności poszczególnych leków stosowanych u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Chciałbym zwrócić uwagę na aspekt pojęcia CIS, które to jak podaje Doktorantka nie jest stwardnieniem rozsianym, a jednocześnie stosowane jest leczenie immunomodulujące.

Za cel pracy Doktorantka postawiła sobie próbę odpowiedzi na 4 pytanie kliniczne:

1. Jaki jest związek zespołu zmęczenia przewlekłego, z uwzględnieniem zmęczenia poznawczego i ruchowego z czasem trwania choroby, a także nasileniem choroby wyrażonym punktacją w skali EDSS, aktywnością rzutową i liczbą zmian w sekwencjach T2-zależnych w badaniu NMR mózgowia.
2. Czy istnieje związek zespołu przewlekłego zmęczenia z zaburzeniami integracji somatosensorycznej u chorych z rzutowo-remisyjną postacią SM.
3. Czy istnieje związek pomiędzy występowaniem depresji a zaburzeniami integracji somatosensorycznej u chorych z rzutowo-remisyjną postacią SM.
4. Czy występowanie zaburzeń integracji somatosensorycznej u chorych z rzutowo-remisyjną postacią SM ma związek z czasem trwania choroby i jej nasileniem.

Sformułowane w taki sposób cele pracy stanowią spójną całość i pozwalają na przeprowadzenie analizy odpowiadającej tytułowi rozprawy doktorskiej.

Metodologia pracy badawczej będącej podstawą przygotowania rozprawy doktorskiej została opisana czytelnie i właściwie dobrana. W badaniu wzięły udział 205 osoby w wieku od 19 do 69 lat z rozpoznaniem rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego. Pacjenci leczeni byli w ośrodku klinicznym przy Klinice Neurologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie. Osoby badane podzielone zostały na dwie grupy. Pierwszą z nich stanowili pacjenci z rozpoznaniem zespołu

zmęczenia przewlekłego (135 osób), natomiast drugą grupę stanowiły osoby, które nie spełniały kryterium rozpoznania tego zespołu chorobowego (70 osób). U badanych przeprowadzono ocenę pod kątem zespołu zmęczenia przewlekłego w zakresie funkcji motorycznych i poznawczych (skala FSMC), w kierunku zaburzeń depresyjnych (skala Becka), zaburzeń integracji somatosensorycznej (kwestionariusz Daniela Trivisa) oraz ocenę stopnia niepełnosprawności przy pomocy powszechnie używanej skali EDSS. Ponadto oceniono czas trwania choroby oraz liczbę zmian T2-zależnych w NMR mózgowia.

Nie znajduję co prawda w głównej części działu trzeciego (Materiał i metody) informacji podanej wprost, że była to praca ankietowa, a informacja taka widnieje dopiero w streszczeniu. Nie ma również jednoznacznej informacji, że była to praca prospektywna, choć przedstawione dane wskazują na taki właśnie charakter pracy badawczej. W związku z faktem, że Doktorantka opisuje leczenie pacjentów z uwzględnieniem I i II linii leczenia, celowe byłoby zawarcie pełnych kryteriów publicznego płatnika dotyczących włączenia do programu w postaci osobnego załącznika, a nie tylko odniesienie się do załącznika nr 1, w którym zawarte zostały kryteria McDonalda z 2017 roku. Kryteria włączenia do II linii leczenia zawarte zostały w tekście głównym w dalszej części pracy. Na uwagę zasługuje również fakt, że kryteria włączenia do I i II linii leczenia wynikają ze specyfiki krajowego systemu finansowania przez publicznego płatnika, a nie zawsze z charakterystyki produktów leczniczych, co może mieć implikacje przy zgłębianiu zagadnienia badanego w niniejszej pracy przez badaczy zagranicznych.

Do oceny badanych aspektów pozaruchowych wykorzystane zostały właściwie dobrane skale z dokładnym ich opisem i przytoczeniem jako załączniki, co stanowi wartościowe kompendium dla badaczy zgłębiający ten temat na kanwie przyszłych badań.

Wyniki zostały dokładnie zaprezentowane w 12 tabelach i 16 rycinach, które są czytelne i klarownie prezentują analizowane zagadnienia.

Dyskusja przeprowadzona została na 5 stronach z odniesieniem się do uzyskanych wyników i dostępnej literatury, co stanowi właściwą formę tego działu. Doktorantka stawia tezy i próbuje odpowiadać na pytania na podstawie wyników badań innych autorów, co wskazuje na głęboką wiedzę i doświadczenie w badanej tematyce.

W ograniczeniach pracy znajduje się informacja, iż dla pełnego obrazu objawów pozaruchowych SM warto byłoby uwzględnić dodatkową ocenę funkcji poznawczych oraz ocenę jakości życia. W pełni podzielam pogląd Doktorantki i zachęcam do zgłębiania tej tematyki w tych właśnie aspektach na

drodze dalszej kariery naukowej w renomowanym ośrodku klinicznym, z którego wywodzi się Doktorantka.

Piśmiennictwo zawarte zostało w 128 pozycjach, które właściwie odzwierciedlają zgłębianą tematykę. Obejmują one publikacje historyczne, co stanowi wartość dodaną, prace analizujące także populację polskich pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, a także prace z ostatnich lat. Większość piśmiennictwa stanowią artykuły z czasopism zagranicznych, choć obecne są również istotne i odpowiednio dobrane publikacje krajowe.

Sformułowane przez Doktorantkę wnioski oddają w pełni cele pracy. Doktorantka wskazuje, że:

1. Zespół zmęczenia przewlekłego z uwzględnieniem zmęczenia poznawczego i ruchowego pozostaje bez związku z czasem trwania SM. Zmęczenie ruchowe powiązane jest z większym stopniem niepełnosprawności. Poczucie zmęczenia wiąże się zatem głównie z deficytami ruchowymi.
2. Nie stwierdzono związku pomiędzy występowaniem zespołu zmęczenia przewlekłego a zaburzeniami integracji somatosensorycznej. Doktorantka wskazuje, że mogą to być zatem dwa osobne objawy choroby.
3. Stwierdzono wyraźną zależność pomiędzy występowaniem depresji i zaburzeń integracji somatosensorycznej. Terapia tych deficytów mogłaby wzmocnić efekty leczenia przeciwdepresyjnego, a poprzez wpływ na depresję być może odgrywać także korzystną rolę w zmniejszaniu zespołu zmęczenia.
4. Dłuższy czas trwania choroby może wiązać się z większym ryzykiem występowania zaburzeń integracji somatosensorycznej w zakresie ogólnego przetwarzania bodźców i zdolności motorycznych. Podwrażliwość oraz gorsze zdolności społeczne i emocjonalne wiążą się z większą aktywnością choroby. Wyższy stopień niepełnosprawności jest związany z gorszymi wynikami w zakresie dyskryminacji sensorycznej oraz zdolności motorycznych.
5. Objawy pozaruchowe stwardnienia rozsianego stanowią wyzwanie diagnostyczne i terapeutyczne. Doktorantka postuluje potrzebę stworzenia lepszych narzędzi do ich oceny, obiektywizacji uzyskanych wyników, jak również opracowania synergistycznych metod terapii i rehabilitacji.

Wypełniając zadania wynikające z funkcji recenzenta należy zwrócić uwagę na drobne nieścisłości. Sugerowałbym ujednolicenie frazy, gdyż pojawiają się sformułowania „zespół zmęczenia przewlekłego”, jak i „zespół przewlekłego zmęczenia”. Ponadto w wykazie

piśmiennictwa pojedyncze pozycje odbiegają od innych pod względem unifikacji w zakresie stylu i interpunkcji.

Podsumowując uzyskane wyniki zaprezentowane w ocenianej rozprawie doktorskiej należy stwierdzić, że przedstawiają one interesujące zagadnienie. Zaskakujący jest brak związku pomiędzy nasileniem zespołu zmęczenia przewlekłego a czasem trwania choroby czy rodzajem stosowanego leczenia, szczególnie że każdy z leków różni się skutecznością i mechanizmem działania. Na uwagę zasługują również zaskakujące wnioski, iż zaburzenia integracji somatosensorycznej nie korelują z zespołem zmęczenia przewlekłego czy też liczbą zmian T2-zależnych w NMR mózgowia, przy czym w pewnych domenach korelują z liczbą rzutów w ostatnim roku, stopniem niepełnosprawności, czasem trwania choroby czy nasileniem zaburzeń depresyjnych. Może to wskazywać na złożoność problemu, jakim w swojej pracy badawczej zajęła się Doktorantka. Niewątpliwie uzyskane wyniki i podjęcie się analizy skomplikowanych zależności w zakresie objawów pozaruchowych pozwoli na ukierunkowanie dalszych badań i doskonalenie narzędzi badawczych w celu poprawy komfortu życia pacjentów z SM. Właśnie w tych kierunkach należy upatrywać praktycznego zastosowania uzyskanych wyników, co stanowi istotną klinicznie kwestię. Rozprawa doktorska stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego w zakresie lepszego zrozumienia i niwelowania objawów pozaruchowych u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.

Rozprawa doktorska wskazuje na głęboką wiedzę teoretyczną i doświadczenie kliniczne Doktorantki w dyscyplinie naukowej nauk medycznych w badanym zakresie oraz potwierdza umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska lek. Karoliny Machowskiej – Sempruch całkowicie wypełnia wymagania stawiane kandydatom ubiegającym się o nadanie stopnia doktora. Moja ocena jest zdecydowanie pozytywna, w związku z czym wnoszę do Wysokiej Rady Naukowej Dyscypliny Nauk Medycznych Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

2
początek
Dr hab. n. med. Dariusz Kotłega
prof. UZ, specjalista neurolog
lekarz, 2243396

