

Prof. dr hab. n. med. Radosław Kaźmierski

Katedra Neurologii

Instytutu Nauk Medycznych

Collegium Medicum

Uniwersytetu Zielonogórskiego

ul. Zyty 28, 65-046 Zielona Góra

Poznań 22.07.2023r

Recenzja rozprawy doktorskiej lekarz Karoliny Machowskiej -Sempruch, 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* dla Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Medyczne Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie, w związku z powołaniem nr DWMiS/200/2023.

Najczęstszą przyczynę niepełnosprawności stanowią schorzenia, narządów ruchu, układu krążenia oraz schorzenia neurologiczne, w tym szczególnie stwardnienie rozsiane (SR).

W ostatnich latach mamy do czynienia z dynamicznym postępem w zakresie badań podstawowych i klinicznych nad SR, i co ważniejsze - po wielu latach nihilizmu terapeutycznego - obecnie jesteśmy świadkami bezprecedensowego rozwoju nowych metod leczenia. Pomimo niewątpliwego postępu w tej dziedzinie medycyny, nadal jednak współczesna wiedza nie pozwala na wyleczenie SR, choć możemy już spowolnić przebieg choroby, a nawet - w sprzyjających warunkach - zatrzymać jej postęp na szereg lat. Zagadnienia kliniczne związane z układem ruchu w SR są dość dobrze

opisane, natomiast znacznie mniej miejsca poświęca się badaniom nad pozaruchowymi aspektami choroby. Pomimo obserwacji sięgających już lat 70-tych dwudziestego wieku, dopiero w ostatnich latach zagadnienie to na szerszą skalę przyciąga uwagę naukowców zajmujących się tą dziedziną wiedzy.

Dlatego też wybór takiej tematyki rozprawy doktorskiej przez lek. Karolinę Machowską-Sempruch należy uznać za trafny i wpisujący się w aktualny nurt badań w tym zakresie.

Uwagi ogólne

Przedstawiona do oceny praca ma charakter monografii, liczy ogółem 93 strony i składa się z 9 rozdziałów takich jak: wstęp, cele pracy, materiał i metody, wyniki, dyskusja, wnioski, streszczenie w języku polskim i angielskim, piśmiennictwo, spis tabel, spis rycin oraz załączniki. Praca poprzedzona jest wykazem stosowany w niej skrótów, zawiera 12 tabel i 16 rycin. Wykaz piśmiennictwa liczy 128 pozycji.

Praca jest ciekawa, i co istotne dla praktykujących lekarzy - zresztą nie tylko neurologów ale także dla psychiatrów, specjalistów rehabilitacji medycznej lub specjalistów chorób wewnętrznych, lekarzy rodzinnych oraz dla psychologów i psychoterapeutów - ma niewątpliwie aspekt praktyczny. Praca porusza nowe i przez wiele osób nie do końca uświadamiane obszary wiedzy, na temat niepełnosprawności chorych na SR.

Ogólnie wybór tematyki pracy przez autorkę należy uznać za bardzo dobry i trafiający w aktualne potrzeby neurologii klinicznej.

Omówienie poszczególnych części monografii.

Wykaz skrótów

Autorka podaje skrót NMR od angielskiego *nuclear magnetic resonance*, co przekłada na polską nazwę *rezonans magnetyczny mózgowia*. Nie jest to poprawnie zastosowany skrót ponieważ nazwa metody to *Magnetic Resonance Imaging* (czyli MRI) czy obrazowanie metodą tomografii rezonansu magnetycznego. Natomiast NMR jest to opis zjawiska fizycznego

wykorzystywanego w tej technice obrazowania. Reasumując prawidłowa nazwa tej metody diagnostycznej to MRI mózgowia (lub z polskiego TRM) (patrz Stedman. Wielki słownik medyczny angielsko-polski, Lippincott Williams and Wilkins, 2006; i inne źródła).

Wstęp

Napisany jest dobrą polszczyzną, ciekawie, w sposób zwięzły i przekazujący istotne informacje na temat omawianego zagadnienia.

Natomiast i tutaj autorka nie ustrzegła się pewnych błędów. Na przykład: podając epidemiologię SR (strona 7) stwierdza, że współczynnik zachorowalności w Polsce wynosi 3 przypadki na 100 000 na rok. Jest to wynik pochodzący ze starszej literatury i wobec współczesnej wiedzy epidemiologicznej zaniżony. Według pracy Wnuka i współpracowników z 2021 [pt.: *Multiple sclerosis incidence and prevalence in Poland: Data from administrative health claims*, z *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2021;55:103162], współczynnik zachorowalności (zapadalności) wynosi od 4,05 w województwie zachodniopomorskim, do 7,26 osoby/100 000 mieszkańców/rok w województwie małopolskim. Podobna nieścisłość (ale sądzę, że jest to przesłowienie) pojawia się w zdaniu gdzie autorka podaje, że „współczynnik zachorowalności różni się w zależności od szerokości geograficznej, oraz pomiędzy poszczególnymi grupami etnicznymi od 2 przypadków na 100 000 w Japonii do 100 na 100 000 w Północnej Europie w Ameryce Północnej” (jak przypuszczam przy drugiej liczbie chodzi o współczynnik chorobowości). Dane te nie znajdują także odzwierciedlenia w cytowanej pracy Howard J, et al., (2016).

Jest to oczywiste przesłowienie ponieważ 100 chorych / 100 000 mieszkańców to jest wskaźnik chorobowości (ang. prevalence) natomiast, 2/100 000, a nawet jak podają tegoroczne analizy ok. 1 osoba /100 000/rok, to wskaźnik zapadalności (zachorowalności, incidence) w północnej Japonii.

Chorobowość (prevalence) w tym kraju jest niska i wynosi 22,4 chorych /100 000 mieszkańców, w północnej Japonii [Houzen H, et al., *The prevalence and*

incidence of multiple sclerosis over the past 20 years in northern Japan. Mult Scler Relat Disord. 2023; 73:104696.]

Zachorowalność (lub lepiej – zapadalność) to *Miara częstości występowania chorób, stanowiąca iloraz nowych zachorowań, które pojawiły się w określonym przedziale czasowym w określonej populacji w stosunku do liczebności tej populacji.*

Natomiast, jeżeli chodzi o chorobowość to jest ona w Polsce wyższa niż uważano jeszcze niedawno i według badań z 2021 wynosi ona od 106 do 157 chorych na 100 000 mieszkańców zależnie od województwa (najmniej w województwie zachodniopomorskim, najwięcej w podkarpackim).

Jak wspomniałem wyżej sędzę, że jest to tylko przesłowienie. Choć warto podkreślić, że należy zwracać uwagę na dane epidemiologiczne ponieważ chorobowość i zapadalność są to istotne wskaźniki w medycynie społecznej, różne od siebie i świadczą o innych aspektach zdrowotnych społeczeństwa.

Np. choroby, o przebiegu epidemicznym, z bardzo wysoką śmiertelnością mogą mieć bardzo wysoką zapadalność (incidence), ale niewielką chorobowość okresową (np. roczną), gdyż na przestrzeni kilku tygodni prawie nikt takiej choroby nie przeżywa, z taką sytuacją mamy do czynienia np. przy zakażeniu wirusem Ebola; a z drugiej strony choroby przewlekłe o niskiej śmiertelności mogą mieć bardzo dużą chorobowość (prevalence) przy mniejszej zapadalności (np. choroby zwyrodnieniowa stawów, w starszej populacji).

Dalej autorka sprawnie omawia nowe pojęcia takie jak RIS czyli „izolowany zespół radiologiczny” lub CIS czyli „izolowany zespół kliniczny” oraz poszczególne postacie SM.

Do tych części nie mam uwag, podobnie jak do części dotyczącej leczenia w którym, jak już pisałem poprzednio widzimy bezprecedensowy postęp w zakresie zarówno liczby dostępnych leków, jak i efektywności leczenia.

Następnie autorka przechodzi do omówienia pozaruchowych objawów klinicznych SR i tutaj zwraca uwagę trafnie zacytowana praca Fukudy i wsp. z 1994 roku, którzy stworzyli kryteria rozpoznania tego zespołu. Niestety

jednak pod pozycją 59 nie znajdujemy pracy Fukudy, ale niewątpliwie cenna, jednak pracę przeglądową autorstwa A. Araszkiwicza.

Recenzent bez trudu znalazł pracę oryginalną Fukudy i wsp., w bazie PubMed [Fukuda K, Straus SE, Hickie I, et al. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. Ann Intern Med. 1994 Dec 15;121(12):953-9. doi: 10.7326/0003-4819-121-12-199412150-00009], autorka także z pewnością by ją znalazła.

Myślę, że w przyszłości należałoby częściej cytować prace oryginalne.

Autorka skoncentrowała się na badaniu trzech aspektów pozaruchowych objawów stwardnienia rozsianego, takich jak zespół przewlekłego zmęczenia, zaburzenia depresyjne i zaburzenia integracji somatosensorycznej; podjęcie się badania tego ostatniego aspektu wymaga zauważenia i pochwały, ponieważ jest to nowe zagadnienie, niełatwe w badaniu, a metodologia badań nad tym zagadnieniem nie jest ugruntowana i ciągle się rozwija, więc praca nad tą tematyką stanowi cenny, bo nowatorski aspekt badawczy.

Cele pracy są jasno przedstawione w czterech punktach.

Odnośnie do **materiałów i metody**, to metodyka pracy przedstawiona jest w sposób jasny i spójny.

W metodyce konsekwentnie, do wykazu skrótów, autorka stosuje skrót NMR zamiast MRI (komentarz powyżej).

Omawiając diagnostykę zaburzeń depresyjnych autorka wybiera Skalę Depresji Becka, co jest prawidłowym wyborem. Skala ta jest dobrze znana, walidowana i stosunkowo łatwa w użyciu. Jakkolwiek, także tutaj doktorantka nie podaje oryginalnego źródła tej skali w piśmiennictwie. Podana przez autorkę pozycja 91 odnosi się do pracy Pittion-Vouyovitch i wsp. z 2006 roku, która tylko pośrednio (i do celów metodologicznych cytowanej pracy) omawia tę skalę. Podobne uwagi można odnieść do braku odniesień literaturowych dotyczących skali Likerta, czy też skali Trávisa. Przy publikacji

wyników w czasopiśmie recenzowanym należałoby te uchybienia poprawić. Natomiast na plus należy wymienić chociażby uwzględnienie w omówieniu aspektu badania neurofilamentów, które są nie tylko modnym ale niezwykle przydatnym parametrem laboratoryjnym, stosowanym w wielu chorobach neurologicznych. Świadczy to o dobrym wyglądzie doktorantki w nowoczesne metody diagnostyczne.

Kolejnym nasuwającym się zagadnieniem jest kwestia różnicowania zespołu przewlekłego zmęczenia, w tym jego postaci badanych w pracy. Oczywiście należy się zgodzić, że u wszystkich chorych rozpoznano postać rzutowo-remisyjną SR. Nie można jednak wykluczyć, że także inne czynniki silnie związane z SR oraz depresja, jak na przykład zaburzenia snu z bezdechem mogły nakładać się na uzyskane wyniki pozaruchowe SR - powodując uzyskanie wyniku fałszywie dodatniego (np. w sytuacji gdy zespół przewlekłego zmęczenia lub depresja występowały u chorego z powodu zespołu snu z bezdechem, ale nie z powodu SR; zespoły te bardzo często wg, niektórych szacunków nawet do 50-60% wszystkich chorych, nakładają się na siebie). Należałoby to uwzględnić w omówieniu ograniczeń badania. Oczywiście określenie skali tego zjawiska wymagałoby kompleksowych badań zaburzeń snu w całej populacji badanej, co w aspekcie tej pracy jest praktycznie nierealne; jednak warto omówić to jako jedno z potencjalnych ograniczeń pracy. Z innych przyczyn nakładania się różnego typu zespołów przyczynowo związanych z zaburzeniami o charakterze przewlekłego zmęczenia - nadal nie wolno zapominać o przewlekłych zakażeniach wirusem SARS-Cov-2 (tzw. long Covid), i innych. Sądzę, że przygotowując publikacje należałoby wziąć te aspekty pod uwagę.

Szczegółowe omówienie zagadnienia nakładania się zespołu zmęczenia

i zaburzeń snu podawane są dość obszernie w literaturze przedmiotu np. przez autorów hiszpańskich w pracy z 2016 roku, patrz [Ferré A. *Chronic fatigue syndrome and sleep disorders: clinical associations and diagnostic difficulties*. *Neurologia (Engl Ed)*. 2016 ;S0213-4853(16)00010-4. doi: 10.1016/j.nrl.2015.11.019]

Wyniki przedstawione są w formie tabel i rycin z krótkimi komentarzami autorki, w sposób przejrzysty, jasno określających uzyskane wyniki i nie budzą wątpliwości.

Najbardziej nowatorskim aspektem przedstawianej pracy są, w moim odczuciu, badania zaburzeń integracji somatosensorycznej w różnych aspektach, jak stopień niepełnosprawności, czas trwania choroby, wyniki obrazowania metodą rezonansu magnetycznego czy też zaburzenia depresyjne. Wszystkie te dane wnoszą pewne nowe informacje do neuro-nauk i pozwalają na lepszy wygląd w ogólny stan chorego i jego funkcjonowanie neurologiczne i psychologiczne.

Główną część pracy kończy **Omówienie**, które napisane jest dobrą polszczyzną, zwięźle omawia uzyskane wyniki, porównując je do wyników badań innych autorów. Jednak i tutaj z recenzenckiego obowiązku muszę zwrócić uwagę na jeden aspekt, mianowicie autorka cytuje pracę Pittion-Vouyovitch - pozycja 91, a dwa akapity dalej odnosząc się do tej samej pracy, podaje inną pozycję literatury 98 (strona 56); jest to oczywiście tylko błąd techniczny ale należy tego unikać ponieważ dezorientuje to czytelnika.

Bardzo ciekawym wnioskiem jest to, że nie uzyskano korelacji pomiędzy liczbą zmian w postaci ognisk hiperintensywnych T2 zależnych w badaniu MRI, a wynikami przeprowadzonych testów. Należy zgodzić się z autorką, że nie tylko liczba samych zmian demielinizacyjnych mózgowia, ale także ich lokalizacja i inne parametry badania MRI mogą być bardzo istotne.

Dobrze świadczy o dojrzałości autorki umieszczenie rozdziału **ograniczenia pracy**, wskazuje to na właściwe czyli krytyczne podejście do uzyskanych wyników.

Na koniec, jako że praca jest nowatorska, należy wyraźnie zaznaczyć, że zespół przewlekłego zmęczenia i jego pochodne czy też składowe, nie są uwzględnione klasyfikacji ICD10, ani w ICD11. Możemy tam jedynie znaleźć jednostkę odnoszącą się do zespołów zmęczenia po zakażeniach wirusowych (ICD 10 G93.3 *Postviral fatigue syndromes (Benign myalgic encephalomyelitis)*), podobnie w najnowszej wersji ICD 11, wymienia się tylko 8E49 *Postviral fatigue syndrome, with Inclusions: chronic fatigue syndrome, myalgic encephalomyelitis*.

Wymagałoby to mówienia ponieważ może zdezorientować czytelnika, próbującego przypisać numer klasyfikacji międzynarodowej ICD omawianym jednostkom.

Odnosnie ostatniego rozdziału **Piśmiennictwo** liczy ono 128 istotnych i w większości nowoczesnych pozycji, jakkolwiek wskazane byłoby uzupełnić spis o pełne oryginalne teksty źródłowe, szczególnie dotyczące omawianych skali neurologicznych.

Wnioski odpowiadają na postawione w pracy cele i są poprawnie sformułowane.

Pracę kończą **załączniki** i tutaj należałoby zauważyć, że w załączniku 4 to jest „skali zaburzeń integracji sensorycznej dorosłych” nie podano ani autora tłumaczenia ani oryginalnego źródła - należałoby to uzupełnić.

Podsumowując zadaniem recenzenta pracy monograficznej jest - między - innymi wychwycenie pewnych uchybień, których korekta może przyczynić się do poprawy jakości pracy i ułatwić jej publikację. Do czego też autorkę serdecznie namawiam.

Pomimo moich uwag (w większości nie mających charakteru merytorycznego, a raczej podnoszących aspekty techniczne), stwierdzam, że praca jest ciekawa, oryginalna, istotna z praktycznego punktu widzenia, i co ważne otwiera nowe ścieżki badawcze w zakresie stwardnienia rozsianego.

Pragnę podkreślić, że moje uwagi nie wpływają zasadniczo na odbiór merytoryczny pracy, autorka wykazała umiejętność samodzielnego

opracowania planu pracy, jej przeprowadzenia i interpretacji wyników. Należy stwierdzić, że praca jest ciekawa i wartościowa, a poruszana tematyka istotna z praktycznego punktu widzenia. Rozprawa napisana została dobrą, komunikatywną polszczyzną, a uzyskane wyniki odpowiadają założonym celom pracy.

Praca spełnia wymogi rozprawy na stopień naukowy doktora (określone w art. 187 ustawy z dnia 21 lipca 2018r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz U. z 2020 r., poz. 85 z późn. zm.).

Dlatego też zwracam się do wysokiej Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Medyczne Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie o dopuszczenie rozprawy lekarz Karoliny Machowskiej - Sempruch do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

prof. dr hab. n. med. Radosław Kaźmierski
specjalista w dziedzinie
2064147

prof. zw. dr hab. n. med. Radosław Kaźmierski