

Dr hab. n. med. Andrzej Potemkowski

Szczecin, 9 sierpnia 2024

Profesor nadzw. Uniwersytetu Szczecińskiego

Kierownik Katedry Psychologii Klinicznej i Psychoprofilaktyki

Instytutu Psychologii Uniwersytetu Szczecińskiego

Recenzja

rozprawy doktorskiej lekarz **lek. Agnieszki Kingi Welnickiej -Wesołowskiej**

zatytułowanej:

„Markery zapalne krwi obwodowej a wybrane neurotrofiny płynu mózgowo-rdzeniowego w patogenezie stwardnienia zanikowego bocznego”

Promotor: dr hab. n. med. Monika Gołąb- Janowska

1. Ocena merytoryczna pracy

a. Trafność podjętej tematyki jej oryginalność

Stwardnienie boczne zanikowe (SLA) pomimo swojej 150-letniej obecności w neurologii nadal jest schorzeniem o nieustalonej etiologii i patogenezie, a tym samym pozostaje bez możliwości skutecznej terapii i ma niestety niekorzystne rokowanie. Nie udało się dotychczas opracować markerów biochemicznych oraz w miarę prostych badań, które pozwoliłyby na wykrycie choroby w jak najwcześniejszej fazie. Odkrycie czynników patofizjologicznych i patogenetycznych predysponujących do wystąpienia schorzenia pozostaje jednym z kluczowych zadań w neurologii, co poza przyniesieniem możliwości wczesnego wykrycia, zapewne przyczyniło by się do skutecznego leczenia przyczynowego,

wydłużenia życia, a być może nawet wyleczenia. Z tych powodów wybór przez Doktorantkę tematu ocenianej przeze mnie pracy naukowej uważam za szczególnie aktualny i uzasadniony.

b. Uzyskane rezultaty i ich znaczenie dla nauki i praktyki

Odnosząc się do pierwszego celu pracy – czyli oceny zależności pomiędzy stężeniem markerów zapalnych krwi obwodowej a stężeniem wybranych neurotrofin płynu mózgowo-rdzeniowego i stężeniem białka C-reaktywnego płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) u pacjentów ze sporadyczną postacią SLA Doktorantka stwierdziła:

1. istotnie wyższe stężenia CRP w PMR w podgrupie z większą liczbą neutrofilów
2. istotnie wyższe stężenia CRP w PMR w podgrupie z większą liczbą limfocytów
3. w podgrupie z większym stężeniem CRP w osoczu
 - istotnie niższe wartości BDNF w PMR
 - istotnie wyższe wartości NT-3 w PMR
 - istotnie wyższe wartości CRP w PMR
4. w podgrupie z większym stężeniem fibrynogenu w osoczu
 - istotnie wyższe wartości BDNF w PMR
 - istotnie wyższe wartości NT-3 w PMR
 - istotnie wyższe wartości CRP w PMR
5. dodatnią korelację stężenia NT-3 w PMR a liczbą neutrofilów, całkowitą liczbą krwinek białych we krwi oraz stężeniem fibrynogenu w osoczu
6. bardzo silne dodatnie korelacje pomiędzy stężeniem CRP w osoczu a stężeniem NT-3 i CRP w PMR

Odnosząc się do drugiego celu pracy - oceny związku pomiędzy stężeniem badanych markerów zapalnych krwi obwodowej i PMR oraz wybranych neurotrofin a obrazem klinicznym choroby Doktorantka stwierdziła:

1. u starszych pacjentów wyższe stężenie TNFR-1 w PMR

2. wyższe stężenie białka całkowitego w PMR u mężczyzn i chorych lepiej funkcjonujących

3. istotnie wyższe stężenia TNFR-1 w PMR u chorych z większym nasileniem choroby

Wszystkie powyższe wyniki uważam za szczególnie znaczące dla nauki i praktyki klinicznej bowiem pogłębiają one wiedzę odniesioną do populacji polskich pacjentów.

c. Poprawność formalno-językowa, stylistyczna i interpunkcyjna

Praca została napisana poprawną polszczyzną oraz z należytą starannością formalno-językową. Styl przygotowania pracy świadczy o umiejętności Doktorantki w zakresie posługiwania się językiem naukowym, a także znajomością specyfiki pojęciowej zastosowanej w omawianym obszarze badań.

2. Ocena metodologiczna pracy

a. Dobór piśmiennictwa i umiejętność wykorzystania źródeł

Piśmiennictwo opracowane jest bardzo skrupulatnie. Cytowanych jest aż 439 pozycji piśmiennictwa. Wśród nich znajdują się prace oryginalne, pogładowe i monografie. Doktorantka dowodzi umiejętności swobodnego korzystania z literatury naukowej, a trafność doboru piśmiennictwa i umiejętność interpretacji wyników przeprowadzonych badań w kontekście istniejącego stanu wiedzy przemawia za dojrzałością naukową Doktorantki.

b. Poprawność formułowania celów, problemów i hipotez

Podążając za aktualnymi trendami naukowymi w badanym obszarze Doktorantka w bardzo przemyślany sposób i poprawnie formułuje dwa cele naukowe.

Pierwszy to analiza zależności pomiędzy stężeniem markerów zapalnych krwi obwodowej (leukocytów i poszczególnych frakcji, fibrynogenu i białka C-reaktywnego) a stężeniem wybranych neurotrofin PMR (frakcji beta czynnika wzrostu nerwów, neurotroficznym czynnikiem pochodzenia mózgowego, neurotrofiną 3, czynnikiem martwicy nowotworów, receptorem czynnika martwicy nowotworów typu 1) i stężeniem białka C-reaktywnego płynu mózgowo-rdzeniowego u pacjentów ze sporadyczną postacią SLA.

Drugi cel to – analiza związku pomiędzy stężeniem badanych markerów zapalnych krwi obwodowej i PMR oraz wybranych neurotrofin a obrazem klinicznym SLA.

c. Trafność doboru metod i narzędzi badawczych, umiejętność ich zastosowania

Metody i narzędzia badawcze dobrane zostały bardzo właściwie i umiejętnie wykorzystane. Doktorantka poddała analizie dane 45 pacjentów, w tym 21 kobiet i 24 mężczyzn z pewnym lub prawdopodobnym rozpoznaniem SLA, postawionym na podstawie zmodyfikowanych kryteriów El Escorial, będących uczestnikami badania klinicznego prowadzonego w Katedrze i Klinice Neurologii PUM w Szczecinie w latach 2018-2019,

Chorych oceniano: zmodyfikowaną skalą Norrisa, Skorygowaną Funkcjonalną Skalą Stwardnienia Zanikowego Boczno, skalą ALSAQ-40. Grupę kontrolną stanowiło 30 osób, w tym 17 kobiet i 13 mężczyzn z bólem głowy, którym w ramach standardowej diagnostyki pobierano płyn mózgowo-rdzeniowy.

Doktorantka w obu grupach jasno określiła kryteria włączenia i wyłączenia.

d. Prawidłowość układu pracy i struktury podziału treści

Praca ma układ typowy dla rozpraw doktorskich, z jasno wydzielonymi rozdziałami i podrozdziałami podporządkowanymi merytorycznym celom pracy. Praca zawiera łącznie 208 stron maszynopisu, w tym 6 tabel i 20 dobrze opracowanych i przedstawionych graficznie rycin.

Dysertację rozpoczyna obszerny liczący 56 stron maszynopisu *Wstęp*, wprowadzający bardzo dobrze czytelnika w problematykę, którą zajmuje się dalej Doktorantka, a ponadto świadczy o jej znakomitym przygotowaniu do tematu. Autorka korzysta z licznych, najaktualniejszych pozycji piśmiennictwa i przedstawia przejrzyste w trzech podrozdziałach podstawową wiedzę związaną z tematem dysertacji. Pierwsza część dotyczy SLA - epidemiologii choroby, obrazu klinicznego i patogenezy, która jest szczególnie dokładnie i interesująco opisana. Druga część *Wstępu* to opis badanych markerów krwi obwodowej, a trzecia markerów w PMR. Informacje związane z tematem pracy omówione zostały interesująco i przekonująco uzasadniają celowość przeprowadzenia własnych badań. Poprawienia wymaga tu jedynie numeracja pierwszych trzech podrozdziałów.

Doktorantka sformułowała dwa cele pracy, które jak już podkreśliłem uważam za interesujące i bardzo dobrze przemyślane.

Kolejny, trzeci rozdział to *Materiał i metody*. W tym rozdziale Doktorantka kolejno, szczegółowo opisuje grupę badaną i kontrolną, badania krwi i PMR oraz analizę

statystyczną. Zastosowane metody badań świadczą o sumiennym, ale i bardzo konkretnym podejściu Doktorantki do realizacji tematu i nie budzą moich zastrzeżeń.

Statystyczne opracowanie wyników - przeprowadzone zostało w oparciu o obowiązujące zasady, co też zostało w rozdziale przedstawione bardzo czytelnie i świadczy o dobrym wprowadzeniu w zagadnienia, tak ważne dla prowadzonych licznych analiz statystycznych.

W rozdziale *Dyskusja* Doktorantka na 15 stronach interpretuje otrzymane wyniki na i konsekwentnie porównuje je z danymi na ten temat w piśmiennictwie. Ta mocna strona pracy pozwala czytelnikowi na wyrobienie sobie poglądu na wiele interesujących spraw poruszanych w dysertacji. Autorka w bardzo konkretny sposób, interpretuje uzyskane przez siebie wyniki i ustosunkowuje się do każdego problemu, którego próby oceny podjęła się w rozprawie. Rozdział ten kończy podrozdział *Dodatkowe wyniki*, przeprowadzone przez Doktorantkę badania pozwoliły bowiem na stwierdzenie istnienia kilku interesujących wyników, które nie były przewidziane do analiz w celach pracy.

Szósty rozdział to *Ograniczenia pracy*, które Doktorantka jasno przedstawiła.

Rozdział siódmy to *Wyniki*. Wszystkie, już wcześniej przedstawione przeze mnie, uważam za szczególnie znaczące z punktu widzenia polskiej praktyki klinicznej bowiem pogłębiają one wiedzę dotyczącą tak trudnego schorzenia jak SLA.

Wnioski w liczbie 2 stanowią jasne odpowiedzi na sformułowane cele badania.

Streszczenie, również w języku angielskim, prezentuje najważniejsze zagadnienia poruszane w rozprawie.

e. Uwagi i propozycje

Badania przeprowadzone w toku realizacji przewodu doktorskiego zostały bardzo starannie przemyślane a uzyskane wyniki starannie opisane i przedstawione.

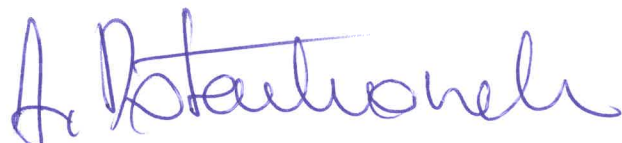
Podstawą uwagę stanowi niejasny podział grupy badanej na: pacjentów „młodszych” i „starszych”, z „krótszym” i „dłuższym” czasem trwania choroby, „lepiej” i „gorzej” funkcjonujących, z „mniejszym” i „większym” nasileniem choroby oraz z „lepszą” i „gorszą” jakością życia. Wszystkie te określenia powinny mieć bardzo jasno przypisane dane liczbowe.

Wyniki badań powinny zostać koniecznie przygotowane do publikacji. Analizując 439 pozycji piśmiennictwa znalazłem wśród nich jedynie 3 polskich autorów prace poglądowe oraz dwie przedstawiające wyniki badań własnych.

f. Podsumowanie

Rozprawa lekarz Agnieszki Kingi Wełnickiej -Wesołowskiej przygotowana jest wyjątkowo starannie, w czytelny, logiczny sposób prowadzona jest myśl przewodnia i analiza wyników. Recenzowana przeze mnie praca stanowi samodzielny i oryginalny dorobek i wykazuje umiejętność samodzielnej pracy naukowej oraz imponującą ogólną wiedzę teoretyczną Doktorantki. Praca w pełni odpowiada wymogom Ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki na stopień doktora nauk medycznych i dlatego mam zaszczyt przedstawić wysokiej Radzie Naukowej Dyscypliny Nauki Medyczne Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie rozprawę lek. Agnieszki Kingi Wełnickiej -Wesołowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z poważaniem

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'A. Rotkiewicz'.