

Białystok, 12.06.2022 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej
Lekarz Marty Milewskiej-Jędrzejczak

**pt. „Analiza biomarkerów plastyczności mózgu u pacjentów ze
stwardnieniem rozsianym w trakcie terapii immunomodulującej”**

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska lek. Marty Milewskiej-Jędrzejczak została wykonana pod opieką naukową pana prof. dr hab. Andrzeja Głąbińskiego w Klinice Neurologii i Udarów Mózgu, Katedrze Chorób Układu Nerwowego Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Rozprawa ma typowy dla tego typu prac układ i obejmuje 142 strony maszynopisu, 58 rycin, 22 tabele oraz 151 pozycji prawidłowo dobranego piśmiennictwa.

1. Tematyka, problemy naukowe podjęte w rozprawie, ich oryginalność oraz znaczenie dla nauki i praktyki.

Tematem pracy doktorskiej jest wpływ różnych form rehabilitacji na zjawisko plastyczności mózgu u pacjentów chorujących na stwardnienie rozsiane (SM). Jest to tematyka istotna z praktycznego punktu widzenia, gdyż pomimo postępu medycyny i wprowadzenia w latach 90-tych ubiegłego wieku terapii korzystnie modyfikujących przebieg choroby, nadal nie umiemy wyleczyć stwardnienia rozsianego. W przypadku wielu chorych również nie potrafimy skutecznie zahamować postępu choroby, tym samym SM ciągle pozostaje jedną z najczęstszych przyczyn niepełnosprawności młodych ludzi dorosłych. Stąd też bardzo ważne jest poszukiwanie innych metod leczenia, takich jak różne formy rehabilitacji.

Nowatorskim aspektem pracy jest uwzględnienie w badaniu telerehabilitacji - formy leczenia możliwej do wykorzystania w domu pacjenta, co nabiera szczególnego znaczenia wobec doświadczeń związanych ze zjawiskiem izolacji w czasie pandemii COVID-19.

2. Ocena źródeł i stanu wiedzy w obszarze związanym z tematyką rozprawy

Doktorantka, w sposób uporządkowany, zwięzły, a jednocześnie szczegółowy, przedstawiła najnowsze dane literaturowe na temat kliniki i etiopatogenezy stwardnienia rozsianego, leczenia rehabilitacyjnego tej choroby, zjawiska plastyczności mózgu i jego biochemicznych markerów. Za szczególnie ciekawy uważam fragment wstępu, w których Doktorantka omawia metody rehabilitacji z wykorzystaniem wirtualnej rzeczywistości.

3. Ocena merytoryczna rozprawy

Cele pracy są logiczną konsekwencją zawartego we wstępie podsumowania aktualnej wiedzy na temat różnych metod rehabilitacji i neuroplastyczności oraz jej biochemicznych markerów. Głównym celem badania była ocena wpływu dwóch różnych form rehabilitacji (treningu aerobowego i rehabilitacji z zastosowaniem lustrzanej rozszerzonej rzeczywistości - program TeleNeuroforma) na zjawisko plastyczności mózgu u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Jedynie co do sformułowania „celu pośredniego nr 4” badania chciałabym zwrócić uwagę, że skala depresji Becka nie służy bezpośrednio do oceny funkcji poznawczych. W dysertacji kilkakrotnie spotykamy zapis, że „oceny funkcji poznawczych dokonano za pomocą MMSE i skali depresji Becka”, brakuje natomiast wyjaśnienia, że skala depresji Becka ocenia nastrój, którego zaburzenia rzeczywiście mogą rzutować na sprawność poznawczą.

Badanie składało się z dwóch części. W części 1. oceniano wpływ treningu aerobowego na poziom markerów plastyczności mózgu w grupie badanej 11 pacjentów poddanych przez 4 tygodnie tej rehabilitacji w porównaniu z grupą kontrolną (n=11), która nie była rehabilitowana. W części 2. analizowano wpływ treningu kończyn górnych z wykorzystaniem programu internetowego „TeleNeuroforma” na poziom markerów plastyczności mózgu również w grupie badanej (n=15) poddanej tej formie rehabilitacji i w grupie kontrolnej (n=15). W przypadku wszystkich uczestników badania oznaczono poziom osoczowych

biomarkerów plastyczności we krwi żyłnej, a w części 1. projektu wykorzystano również metodę hodowli komórkowej.

Generalnie z punktu widzenia metodyki praca nie budzi istotnych zastrzeżeń. Zwraca jedynie uwagę istotna statystycznie różnica wyjściowej punktacji EDSS pomiędzy grupą badaną i kontrolną w 1. części badania oraz różna reprezentacja płci w obu tych grupach (w grupie kontrolnej kobiety stanowiły ponad 80% (9/11), a w grupie badanej 36% (4/11)). Wydaje się także, że biorąc pod uwagę niewielką liczebność grup można było staranniejsze dobrać grupę badaną i kontrolną pod względem stosowanego leczenia modyfikującego przebieg choroby (w grupie badanej dominuje interferon beta, a w grupie kontrolnej octan glatirameru). Większości tych błędów udało się uniknąć w 2. części badania.

Rozdział rozprawy zatytułowany „Wyniki” stanowi bardzo precyzyjny, ponad 50-cio stronicowy opis uzyskanych rezultatów i jest ilustrowany przejrzystymi rycinami oraz tabelami. Zastosowanie obu form rehabilitacji wiązało się z istotną statystycznie redukcją niepełnosprawności ocenionej w skali EDSS, poprawą funkcji poznawczych i nastroju. Trening przy pomocy programu TeleNeuroforma nie doprowadził do istotnych zmian poziomu osoczowych markerów plastyczności, stwierdzono jednak istotną statycznie poprawę sprawności kończyn górnych. W grupie stosującej trening aerobowy stwierdzono wzrost poziomu BDNF po stymulacji PHA/PMA komórek jednojądrzastych krwi. Szkoda, że nie udało się zastosować metody hodowli komórkowej w 2. części badania i sprawdzić wpływu treningu z programem TeleNeuroforma na ten parametr. Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy badanymi metodami rehabilitacji a ich wpływem na poziom osoczowych biomarkerów plastyczności. Ciekawych obserwacji dokonano oceniając osoczną fraktalkinę, której poziom miał tendencję do obniżania się wraz z czasem trwania choroby, niezależnie od stosowanego leczenia rehabilitacyjnego.

Należałoby zachęcić Doktorantkę do kontynuacji jej badań z wykorzystaniem bogatszej metodologii (hodowle komórkowe) oraz z udziałem liczniejszych i bardziej jednorodnych (stopień zaawansowania choroby, stosowane leczenie farmakologiczne) grup pacjentów.

W rozdziale „Dyskusja” Autorka stara się zinterpretować uzyskane rezultaty w oparciu o dane z piśmiennictwa. Lektura tych rozważań przekonuje o jej wiedzy w

dziedzinie swoich badań, umiejętności krytycznego analizowania własnych wyników i danych z piśmiennictwa oraz dobrej znajomości tego piśmiennictwa. Na podstawie przeprowadzonej analizy swoich badań lek. Marta Milewska-Jędrzejczak sformułowała generalnie prawidłowe, choć nie do końca korespondujące z założonymi celami wnioski - np. wniosek nr 5, który nie wynika bezpośrednio z przeprowadzonych badań.

Pracę kończą prawidłowo skonstruowane streszczenia w języku polskim i angielskim.

4. Ocena strony redakcyjnej

Rozprawa została prawidłowo zredagowana. Cechuje się starannie wykonaną szatą graficzną, jest napisana poprawnym językiem, zawiera tylko nieliczne błędy literowe i pojedyncze „przejęzyczenia” (np. str. 52, wers 7 zamiast „punktacja w skali depresji Becka” jest „punktacja EDSS”).

5. Wnioski końcowe

Z pełnym przekonaniem, iż praca pt. „Analiza biomarkerów plastyczności mózgu u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w trakcie terapii immunomodulującej” jest oryginalnym dorobkiem naukowym Doktorantki i spełnia wszelkie warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.), mam zaszczyt przedłożyć Wysokiej Radzie Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosek o dopuszczenie lek. Marty Milewskiej-Jędrzejczak do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Prof. dr hab. n. med. Alina Kułakowska