

dr hab. n. med., prof. UJK
Waldemar Broła
al. IX Wieków Kielc 19A
25-317 Kielce

Kielce, 10 czerwca 2022

Recenzja pracy doktorskiej lek. **Marty Milewskiej-Jędrzejczak** zatytułowanej:
**„Analiza biomarkerów plastyczności mózgu u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym
w trakcie terapii immunomodulującej”**

Promotor: prof. dr hab. Andrzej Głąbiński

Stwardnienie rozsiane (SM) jest postępującą zapalno-demielinizacyjną chorobą ośrodkowego układu nerwowego o nieznannej etiologii. Zmiamienną cechą choroby jest obecność rozszanych ognisk demielinizacji, pojawiających się w różnym czasie. Złożony patomechanizm i rozszany charakter zmian powodują, że zarówno obraz kliniczny, jak i przebieg SM jest niezwykle zróżnicowany. Nie ma specyficznego markera choroby, a rozpoznanie ustala się na podstawie konstelacji objawów klinicznych oraz zmian w MRI i płynie mózgowo-rdzeniowym. Mimo niewątpliwego postępu w medycynie i wprowadzeniu wielu nowoczesnych leków modyfikujących przebieg SM, nadal nie potrafimy tej choroby wyleczyć. Dlatego poszukuje się innych, w tym nefarmakologicznych, metod zapobiegania progresji stwardnienia rozsianego. Jedną z obiecujących form terapii deficytów ruchowo-poznawczych u pacjentów z SM jest stymulacja neuroplastyczności mózgu poprzez rehabilitację.

Uważam, że temat podjęty przez Doktorantkę dotyczący wpływu rehabilitacji na zjawisko plastyczności mózgu w SM jest niezmiernie ważny, a wyniki pracy przyczynią się do poszerzenia wiedzy i lepszego zrozumienia mechanizmów mających istotne znaczenie w leczeniu stwardnienia rozsianego.

Ocena formalna pracy (układ pracy, źródła wiedzy, strona graficzna)

Rozprawa, opracowana w języku polskim, ma klasyczny układ i składa się z dwóch głównych części: 1) wstępu teoretycznego i 2) badań własnych. Całość pracy liczy 142 strony maszynopisu, w tym 22 tabele i 58 rycin. Piśmiennictwo zawiera 151 pozycji, w tym aż 104 (68.9%) opublikowane po 2010 roku, będących materiałem źródłowym dla wstępu i dyskusji. Całość uzupełnia streszczenie w języku polskim i angielskim. Poszczególne części rozprawy zostały kompleksowo opracowane (także pod względem edytorskim). Staranna, przejrzysta szata graficzna i poprawna polszczyzna podkreślają wartość dysertacji. Literatura w tekście cytowana jest według ogólnie obowiązujących standardów dla rozpraw doktorskich. Pomocne w lekturze są też liczne tabele i wykresy. Stronę formalną pracy, w tym język i sposób narracji, oceniam bardzo pozytywnie.

Ocena merytoryczna pracy

Część teoretyczna

We *Wstępie* liczącym 22 stron maszynopisu, Doktorantka omawia epidemiologię, etiopatogenezę, leczenie farmakologiczne i rehabilitację SM oraz mechanizmy plastyczności mózgu wraz z charakterystyką najważniejszych markerów biochemicznych. Dane literaturowe dotyczące neuroplastyczności mózgu i jej markerów oraz opisy najnowszych metod rehabilitacji z wykorzystaniem wirtualnej rzeczywistości uważam za szczególnie interesujące.

Część empiryczna

Głównym celem pracy była ocena wpływu różnych form rehabilitacji na poziom osobistych markerów plastyczności mózgu: BDNF, β NGF, PDGF, GDNF i fraktalkiny u pacjentów z SM. Porównywano dwie odmienne metody rehabilitacji - konwencjonalną z zastosowaniem treningu aerobowego na ergometrze, oraz nowatorską, z wykorzystaniem lustrzanej rozszerzonej rzeczywistości przy użyciu programu komputerowego TeleNeuroforma. W celu oceny skuteczności rehabilitacji tymi metodami, oceniano również sprawność pacjentów w skali EDSS, sprawność kończyn górnych oraz funkcje poznawcze za pomocą skali MMSE. Doktorantka, wśród narzędzi użytych do oceny zaburzeń funkcji poznawczych wymienia również skalę Becka, która jest skalą oceny depresji, a nie zaburzeń poznawczych.

W rozdziale **Metody badań** Doktorantka charakteryzuje konstrukcję badania, które składało się z dwóch części. Do badania włączono łącznie 55 pacjentów z SM w trakcie terapii immunomodulacyjnej. Pacjentów oceniono w dwóch punktach czasowych - w chwili włączenia do badania i po 4 tygodniach.

W części 1-szej oceniano wpływ treningu aerobowego na poziom markerów plastyczności mózgu w grupie badanej (11 pacjentów poddanych przez 4 tygodnie rehabilitacji) w porównaniu z grupą kontrolną (również 11 pacjentów), która nie była rehabilitowana. W części 2-giej analizowano wpływu treningu kończyn górnych z wykorzystaniem programu internetowego „TeleNeuroforma” na poziom markerów plastyczności mózgu w grupie badanej (n=15) i kontrolnej (n=15).

Metodyka pracy nie budzi istotnych zastrzeżeń, jednak zwraca uwagę niewielka liczebność grup (po 11 osób) oraz niezbyt fortunny rozkład pod względem płci między grupą badaną a kontrolną w części 1-szej badania (80% kobiet w grupie kontrolnej, a w grupie badanej 36%). Chorzy powinni być również dobrani pod względem punktacji wyjściowej w EDSS i rodzaju stosowanego leczenia modyfikującego przebieg choroby. W części 2-giej badania nie było tak istotnych różnic między grupami, a dobór pacjentów był proporcjonalny. Uwzględnienie tych zastrzeżeń zwiększyłoby wartość pracy i szansę na publikację w postaci artykułu. Należałoby zatem zachęcić Doktorantkę do kontynuacji jej badań z udziałem liczniejszych i bardziej jednorodnych (stopień zaawansowania choroby, właściwy rozkład płci i rodzaj stosowanego leczenia farmakologicznego) grup pacjentów.

W rozdziale **Wyniki** doktorantka precyzyjnie opisuje uzyskane wyniki i ilustruje je przejrzystymi tabelami i rycinami.

Zastosowanie zarówno treningu aerobowego, jak i treningu z programem TeleNeuroforma u pacjentów z SM wiązało się z istotną statystycznie poprawą sprawności neurologicznej ocenianą w skali EDSS i poprawą funkcji poznawczych. W grupie stosującej trening aerobowy, istotnie statystycznie wzrósł poziom BDNF. W grupie stosującej trening z programem TeleNeuroforma nie doszło do istotnych zmian w poziomach osoczowych markerów plastyczności, natomiast stwierdzono znamienne statycznie poprawę sprawności kończyn górnych. Poziom osoczowej fraktalkiny miał tendencję do obniżania się wraz z czasem trwania choroby, niezależnie od rodzaju stosowanej rehabilitacji. Nie stwierdzono istotnych różnic

pomiędzy badanymi metodami rehabilitacji a ich wpływem na poziom osoczowych biomarkerów plastyczności.

W *Dyskusji* Doktorantka omawia uzyskane wyniki, wyjaśnia ich znaczenie i porównuje z danymi na ten temat w piśmiennictwie. Autorka odnosi się do każdej hipotezy, którą podjęła się oceniać i poddaje ją gruntownej analizie. Interpretacja wyników jest wyważona, a krytyczna analiza własnych wyników i danych z literatury świadczy o bardzo dobrej znajomości piśmiennictwa.

Efektom badań oraz ciekawie przeprowadzonej dyskusji jest 5 wniosków, które odpowiadają na postawione w celach kwestie. Wszystkie one odnoszą się do ważnych problemów i mają istotne implikacje kliniczne, stanowiąc cenne wskazówki na temat roli plastyczności mózgu zachodzącej pod wpływem rehabilitacji.

Podsumowując, mimo moich niewielkich zastrzeżeń, rozprawa lek. Marty Milewskiej-Jędrzejczak napisana została na bardzo dobrym poziomie merytorycznym, zawiera wyraźną myśl przewodnią popartą rzetelną analizą wyników. Praca dotyczy aktualnych zagadnień o dużym znaczeniu praktycznym w codziennej pracy klinicznej zespołu zajmującego się pacjentami ze stwardnieniem rozsianym. W jej realizacji autorka wykazała się dużą inwencją i umiejętnością samodzielnej pracy naukowej.

Wnioski końcowe

Rozprawa przygotowana pod kierunkiem Promotora prof. dr hab. Andrzeja Głąbińskiego przedstawia oryginalne rozwiązanie problemu naukowego i spełnia kryteria określone w art. 13 ust. 1 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki w związku z art. 179 ust.1 Ustawy z dnia 3 lipca 2018 roku. Dlatego mam zaszczyt wnosić do Wysokiej Rady Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego w dziedzinie nauk medycznych.

Dr hab. n. med. Waldemar Broła, prof. UJK w Kielcach