

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

Kielce, 1 lipca 2022

Recenzja pracy doktorskiej lek. **Sylwii Janiak** zatytułowanej:

**„Ocena zmęczenia, funkcji poznawczych i depresji w korelacji ze stosowanym leczeniem immunomodulującym w oparciu o Łódzki Rejestr Chorych ze Stwardnieniem Rozsianym”**

**Promotor:** prof. dr hab. Andrzej Głąbiński

Stwardnienie rozsiane (SR) jest postępującą zapalno-demielinizacyjną chorobą ośrodkowego układu nerwowego o nieznannej etiologii. W patogenezie podstawową rolę odgrywa proces autoimmunologiczny przy współdziałaniu czynników egzogennych, środowiskowych oraz predyspozycji genetycznej. Choroba rozpoczyna się zazwyczaj pomiędzy 20.-40. r.ż. i jest jedną z najczęstszych przyczyn niepełnosprawności neurologicznej młodych osób. Liczba chorych na całym świecie przekracza 2,8 mln, a ok. 1 000 000 żyje w Europie. Znamiennej cechą choroby jest obecność rozsianych ognisk demielinizacji, umiejscowionych przede wszystkim w istocie białej mózgu, najczęściej przykomorowo. Złożony patomechanizm choroby i rozsiany charakter zmian powodują, że zarówno obraz kliniczny, jak i przebieg SR są niezwykle zróżnicowane. Wśród objawów neurologicznych dominują zaburzenia ruchowe, zaburzenia czucia, objawy mózdzkowe, zaburzenia widzenia i dysfunkcja zwieraczy. Niektóre z częstych objawów SR (zmęczenie, depresja, ból czy upośledzenie funkcji poznawczych) są zwykle pomijane w standardowej ocenie neurologicznej; mają one jednak bardzo istotny wpływ na stan funkcjonalny i jakość życia chorych z SR.

Dlatego uważam, że wybór przez Doktorantkę tematu ocenianej przeze mnie pracy naukowej jest szczególnie trafny i aktualny.

Praca ma klasyczny układ, składa się z bardzo rzeczowego wstępu, precyzyjnie zdefi-

niowanych celów pracy, zwarte przedstawienie materiału badawczego i przyjętych metod badawczych wraz z zastosowaniem adekwatnej analizy statystycznej. Wyniki badań są przedstawione w sposób zwięzły i czytelny, dane są szczegółowo omówione, a wnioski logicznie wypływają z wyników. Całość pracy liczy 107 stron maszynopisu w tym 7 tabel i 36 rycin. Piśmiennictwo zawiera 108 pozycji, w tym 44 opublikowane po 2010 roku, będących właściwie dobranym materiałem źródłowym dla wstępu i dyskusji.

**Wstęp** liczący 25 stron maszynopisu, poprzez rys historyczny wprowadza czytelnika w problematykę epidemiologii stwardnienia rozsianego i świadczy o gruntownej znajomości tematu przez Doktorantkę. Autorka szczegółowo charakteryzuje polski rejestr pacjentów ze stwardnieniem rozsianym (RejSM), którego łódzka kohorta stała się podstawą do przeprowadzenia badań.

Następnie omawia patogenezę i patofizjologię SR, kryteria rozpoznania i współczesne leczenie stwardnienia rozsianego. W ostatniej części wstępu Doktorantka koncentruje się na opisie depresji, zmęczenia i zaburzeniach poznawczych towarzyszącym SR. Omawia częstość występowania tych zaburzeń i narzędzie stosowane w ich ocenie. Całość **Wstępu** jest podsumowaniem aktualnych dokonań w temacie epidemiologii stwardnienia rozsianego i uzasadnieniem celowości przeprowadzenia własnych badań.

**Celem pracy** było zbadanie czy istnieje zależność między poziomem zaburzeń poznawczych, depresji i zmęczenia, a stosowanym leczeniem immunomodulacyjnym w oparciu o łódzki rejestr chorych z SR.

W rozdziale **Materiał i metody** Doktorantka charakteryzuje grupę 169 pacjentów z rozpoznaniem stwardnieniem rozsianym (zgodnie z kryteriami McDonalda z 2010 roku), z postacią rzutowo-remisyjną, stanowiących łódzką kohortę rejestru chorych z SR. Miejszem badania była Klinika Neurologii i Udarów Mózgu szpitala im. WAM w Łodzi.

Pacjenci zostali podzieleni na dwie grupy: grupę badaną (n = 132), czyli chorych z SM w trakcie leczenia immunomodulującego (interferonem beta 1a i 1b, octanem glatirameru, fumaranem dimetylu, teriflunomidem, peginterferonem, natalizumabem i fingolimodem) oraz grupę kontrolną (n=37) – nieleczonych chorych z SR, oczekujących na włączenie do programu lekowego.

U pacjentów z obu grup wykonano testy (BD-II, MMSE, FFS) w dwóch punktach czasowych: na początku badania (I) oraz po 12 miesiącach (II). Zastosowano następujące meto-

dy: wprowadzenie danych chorych na SM do rejestru przez stronę [www.rejsm.pl](http://www.rejsm.pl) (pytania dotyczące danych demograficznych oraz diagnostyczno-terapeutycznych); ocena przy użyciu Inwentarza Depresji Becka (Beck Depression Inventory, BD-II); ocena funkcji poznawczych badanych za pomocą Krótkiej Skali Oceny Stanu Umysłowego (Mini-Mental State Examination, MMSE); ocena jakości życia przy wykorzystaniu skali FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – FACIT Fatigue Scale, FFS).

Moje pewne wątpliwości budzi grupa kontrolna złożona z pacjentów nieleczonych, oczekujących ponad 12 miesięcy na włączenie do programu. Niewątpliwie oczekiwanie na leczenie z rozpoznaniem SR mogło mieć wpływ na wystąpienie depresji i rzutować na wyniki badania. Poza tym mała uwaga dotycząca opisu narzędzi użytych do badania. Autorka używa poprawnej nazwy skala depresji Becka, ale kilkakrotnie stosuje angielską nazwę „**Back Depression Inventory**”. Zapewne jest to błąd transkrypcyjny.

W sekcji **Wyniki** Doktorantka podaje, że zakwalifikowani do badania nie różnili się w istotny sposób ani pod względem EDSS, ani ilością dotychczasowych rzutów choroby, rozkład płci był typowy dla SR. Między grupą badaną a kontrolną nie wykazano istotnej różnicy w częstości występowania prążków oligoklonalnych, zmianach we wzrokowych potencjałach wywołanych (WPW). Na początku badania nie wykazano istotnych różnic między wynikami punktacji w skali depresji Becka, FACIT-F, MMSE a płcią, stanem cywilnym, zamieszkaniem, zatrudnieniem i wykształceniem.

Badanie wykazało, że u pacjentów u których stosowano terapię DMT, po 12 miesiącach doszło do istotnego spadku punktacji w skali depresji Becka. Zmiana w punktacji dla skali depresji była najbardziej istotna dla osób leczonych IFN 1b (spadek z  $7,30 \pm 1,26$  punktu do  $5,43 \pm 1,17$  punktu,  $p=0,03$ ).

W skali FACIT wystąpił istotny spadek punktacji oznaczający zmniejszenie zmęczenia między 0. a 12. miesiącem badania u chorych u których stosowano leczenie DMT. Poprawa była najwyraźniejsza o osób leczonych IFN 1b oraz octanem glatirameru.

Zmniejszenie objawów depresji i zmęczenia podczas stosowania terapii DMT dotyczyło w jednakowym stopniu kobiet i mężczyzn i było niezależne od zamieszkania w mieście czy na wsi. Nie wykazano istotnego wpływu leczenia na poprawę w skali MMSE zarówno w grupie otrzymującej terapię DMT jak i grupie kontrolnej. Ponadto nie wykazano również, aby stosowanie któregośkolwiek leku związane było ze zmianą punktacji w MMSE.

W **Dyskusji** Doktorantka omawia uzyskane wyniki, wyjaśnia ich znaczenie i porównuje z danymi na ten temat w piśmiennictwie. Autorka odnosi się do każdego problemu, który podjęła się oceniać w celach pracy i poddaje go gruntownej analizie. Interpretacja wyników jest wyważona, a aktualne i dobrze dobrane piśmiennictwo pozwala porównać dane uzyskane od polskich pacjentów z chorymi z innych krajów.

Zalecałbym jednak ponowne przejście spisu piśmiennictwa i ujednolicenie zapisu z podaniem prawidłowych skrótów tytułów czasopism, nazw wydawnictw czy dat wydania z numeracją cytowanych stron.

Efektem końcowym uzyskanych wyników oraz prawidłowo i ciekawie przeprowadzonej dyskusji jest 5 wniosków, które odpowiadają na postawione w celach pytania. Wszystkie one odnoszą się do ważnych problemów i mają istotne znaczenie epidemiologiczne.

Podsumowując, niezależnie od wcześniej wymienionych uwag, uważam że rozprawa lekarz Sylwii Janiak 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 neurologa zajmującego się problematyką stwardnienia rozsianego. 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