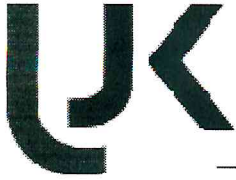


uznawane za powszechną i istotną składową obrazu klinicznego stwardnienia rozsianego. Od lat 90. ubiegłego wieku wzrasta zainteresowanie tym zagadnieniem. U większości chorych z SR zmiana funkcji poznawczych oznacza pogorszenie w stosunku do poprzedniego poziomu aktywności i zazwyczaj stopniowo prowadzi do znacznego upośledzenia funkcjonowania w sferze społecznej, zawodowej oraz edukacyjnej. Ponadto te zaburzenia obserwuje się często również wtedy, gdy nie stwierdza się innych objawów neurologicznych. Najnowsze osiągnięcia w dziedzinie neuroobrazowania dostarczyły wielu cennych wskazówek, które pozwalają zrozumieć korelacje między zaburzeniami funkcji poznawczych a następstwami SR. Niektóre swoiste zmiany neuropatologiczne zostały uznane za szczególnie istotne dla rozwoju zaburzeń poznawczych w tej chorobie.

Badania oceniające powiązania funkcji poznawczych ze zmianami neuroobrazowymi wydają się mieć doniosłe znaczenie, ale niestety w Polsce są bardzo rzadko podejmowane. 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 i dość obszernego wstępu, precyzyjnie zdefiniowanych celów pracy, zwięzłego przedstawienia materiału badawczego i przyjętych metod badawczych wraz z zastosowaniem zaawansowanej analizy statystycznej, jasnego i czytelnego przedstawienia wyników badań, rzeczowego omówienia danych oraz wniosków, które logicznie wypływają z wyników. Całość pracy liczy 143 strony maszynopisu w tym 51 tabel i 14 rycin. Piśmiennictwo zawiera 180 pozycji, w tym 60 opublikowanych po 2010 roku, będących właściwie dobranym materiałem źródłowym dla wstępu i dyskusji.

Wstęp liczący 29 stron maszynopisu, wprowadza czytelnika w problematykę stwardnienia rozsianego i świadczy o gruntownej znajomości tematu przez Doktorantkę. W oparciu o liczne pozycje dobrze dobranego piśmiennictwa Doktorantka przejrzysto przedstawia najbardziej aktualne poglądy dotyczące etiopatogenezy, rozpoznania, leczenia i rokowania w SR oraz przybliży istotę i znaczenie zaburzeń poznawczych w tej chorobie. Omawia narzędzia badawcze stosowane w ich diagnostyce koncentrując się na wciąż mało znanej i niedocenianej w rozpoznawaniu otępienia skali ACE III (Addenbrooke's Cognitive Examination III). *Wstęp* kończą rozważania dotyczące roli badań neuroobrazowych i ich związku z zaburzeniami poznawczymi. Całość *Wstępu* jest znakomitym uzasadnieniem celowości przeprowadzenia własnych badań



Cele badawcze, jakie postawiła sobie Doktorantka, są jasno sprecyzowane i wynikają logicznie z przedstawionego we wstępie pracy problemu klinicznego. Uważam je za bardzo interesujące i dobrze przemyślane.

W rozdziale *Material i metody* Doktorantka opisuje grupę badaną złożoną z 28 pacjentów z postacią rzutowo - remisyjną SR leczonych lekami immunomodulującymi oraz dwie grupy kontrolne. Pierwszą grupę kontrolną stanowiło 15 osób z rozpoznaniem SR przed włączeniem leczenia immunomodulującego, natomiast do drugiej grupy kontrolnej włączono 24 osoby z innymi chorobami neurologicznymi przebiegającymi bez zmian patologicznych mózgowia w badaniu rezonansu magnetycznego. Wszyscy chorzy byli diagnozowani i leczeni w Klinice Neurologii i Udarów Mózgu Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego im. Wojskowej Akademii Medycznej - Centralnym Szpitalu Weteranów w Łodzi. Grupy były zbliżone pod względem płci i wieku, i odpowiadały typowemu rozkładowi w postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego. Moje pewne zastrzeżenia wzbudza niewielka liczebność grupy badanej (28 osób). Zapewne objęcie badaniem większej liczby chorych pozwoliłoby na wyciągnięcie szerszych wniosków o generalnej populacji chorych na SR, a uzyskane wyniki byłyby bardziej istotne statystycznie. Jednak zakres zbieranych danych i nakład pracy Doktorantki całkowicie usprawiedliwia taki dobór grup.

Doktorantka szczegółowo opisuje metodologię badania funkcji poznawczych i badania rezonansu magnetycznego co doskonale obrazują dołączone tabele. Zastosowane metody badań nie budzą zastrzeżeń i świadczą o profesjonalnym podejściu do tematu.

Analiza wyników oparta jest o nowoczesne metody statystyczne, które opisane są bardzo przejrzysto i pozwalają na rzetelne porównanie ocenianych grup pacjentów.

W początkowej części rozdziału *Wyniki* Doktorantka przedstawia podstawowe dane dotyczące grupy badanej i grup kontrolnych. Następnie w 8 tabelach i 7 rycinach prezentuje wyniki badań funkcji poznawczych dotyczące uwagi, pamięci, fluencji, języka, funkcji wzrokowo-przestrzennych, wynik ogólny testu ACE-III i jego skróconej wersji M-ACE. Statystyki opisowe dla poszczególnych funkcji przedstawione są w postaci wykresów typu box plot. Dane są bardzo interesujące, ale wydaje się, że celowym byłoby umieszczenie pod każdym wykresem krótkiego komentarza objaśniającego. Znacznie ułatwiłoby to czytelnikowi interpretację wyników. Trochę

nużące jest również czytanie analiz najeżonych skrótami, które nie zawsze mają rozwinięcie w tekście i nie ma ich w wykazie skrótów (np. str. 75).

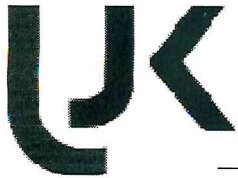
Kolejne analizy dotyczą zależności funkcji poznawczych od danych demograficznych i zmian w rezonansie magnetycznym. Doktorantka prezentuje wyniki w bardzo dobrze opracowanych, licznych tabelach i rycinach, z których wynika, że wszystkie funkcje poznawcze mają niższe wartości w grupie pacjentów leczonych w porównaniu do grupy kontrolnej OND. Największe wartości pola pod krzywą - AUC uzyskano dla wyniku ogólnego, następnie dla pamięci, M-ACE i fluencji.

Najważniejsze wyniki odnoszą się bezpośrednio do tytułu oraz głównego celu pracy Doktorantki i dotyczą oceny wybranych funkcji poznawczych w kontekście radiologicznych wykładników uszkodzenia mózgu w badaniu rezonansem magnetycznym. Ta część pracy to 24 obszerne tabele opatrzone jedynie kilkoma zdaniem komentarza. Wymusza to na czytelniku samodzielne wyszukiwanie interesujących zależności i analizowanie każdej z tabel. Niemniej jednak taka analiza pokazuje doniosłość pracy Doktorantki, a uwagi w najmniejszym stopniu nie wpływają na bardzo wysoką ocenę wartości merytorycznej pracy. Wyniki dotyczące istoty zaburzeń poznawczych w populacji polskich chorych na SR uważam za szczególnie przydatne dla praktyki klinicznej.

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 ujednoczenie zapisu z podaniem prawidłowych skrótów tytułów czasopism (zwłaszcza polskich), nazwisk autorów i numeracji cytowanych stron.

Efektom końcowym uzyskanych wyników oraz prawidłowo i ciekawie przeprowadzonej dyskusji jest 11 wniosków, które odpowiadają na postawione w celach kwestie. Wszystkie one odnoszą się do ważnych problemów i mają istotne implikacje kliniczne.

Podsumowując, rozprawa lekarz Małgorzaty Figlus 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.

Praca w pełni odpowiada wymogom stawianym w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki na stopień doktora nauk medycznych i dlatego mam zaszczyt wnosić do Wysokiej Rady Wydziału Wojskowo-Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

dr hab. n. med. Waldemar Broła
specjalista neurolog

6252460
W. Broła

Dr hab. n. med. Waldemar Broła