

Dr hab. n. med. Andrzej Potemkowski  
Profesor nadzw. Uniwersytetu Szczecińskiego  
Kierownik Zakładu Psychologii Klinicznej i Psychoprofilaktyki  
Instytutu Psychologii Uniwersytetu Szczecińskiego

Szczecin, 16 marca 2018

Dziekanat  
Wydziału Wojskowo-Lekarskiego  
wpłynęło dn. 2018-03-06  
podpis ..... Idz. 509

## Recenzja

rozprawy doktorskiej lekarz Małgorzaty Figlus zatytułowanej:  
**„Ocena stanu neurologicznego i wybranych funkcji poznawczych w kontekście radiologicznych  
wykładników uszkodzenia mózgu u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym”**

Promotor: prof. dr hab. n. med. Andrzej Głąbiński

Stwardnienie rozsiane ( SR ) to przewlekła, postępująca, autoimmunologiczna choroba ośrodkowego układu nerwowego, a zarazem jedno z najpowszechniejszych schorzeń neurologicznych u młodych dorosłych oraz najczęstsza nieurazowa przyczyna ich niepełnosprawności. W opublikowanej w 2012 roku w Lancecie pracy, będącej owocem współpracy kilkudziesięciu ośrodków na całym świecie stwierdzono, że SR po schizofrenii generuje najwięcej lat niepełnosprawności w życiu chorego. Kilkudziesięcioletni niekiedy czas trwania choroby i nieprzewidywalny przebieg powodują, iż SR jest chorobą o znacznym wpływie na funkcjonowanie pacjenta, zwłaszcza funkcjonowanie poznawcze, które przez długie lata pozostawało poza zainteresowaniem klinicznym i naukowym neurologów. Rozpoznanie stawiane młodej osobie, która przeważnie nigdy wcześniej nie miała problemów zdrowotnych i rozpoczynającej dorosłe życie, planującej drogę zawodową i życie rodzinne, sprawia, że SR ma znaczny, negatywny wpływ na stan psychiczny chorego, dodatkowo pogłębiany przez niepewne rokowanie i zagrożenie niepełnosprawnością.

Stwardnienie rozsiane uznaje się za schorzenie niezwykle silnie oddziałujące na jakość życia, a zarazem stwarzające choremu poważne trudności w adaptacji do choroby, w czym sprawność funkcji poznawczych ma decydujące znaczenie.. Konsekwencją złego przystosowania do SR są lęk, depresja, obniżenie jakości życia, złe samopoczucie oraz pogorszenie relacji interpersonalnych. W związku z tym badania umożliwiające poznanie czynników wpływających na stan funkcji poznawczych w kontekście zmian w

neuroobrazowaniu stały się ważnym celem badań w obszarze pogranicza neurologii, radiologii i psychologii, dotychczas jednak w Polsce nie podejmowanych, bądź podejmowanych w bardzo wąskim zakresie. Z tych powodów wybór przez Doktorantkę tematu ocenianej przeze mnie pracy naukowej uważam za szczególnie aktualny i uzasadniony.

Praca ma układ typowy dla rozpraw doktorskich, z jasno wydzielonymi rozdziałami i podrozdziałami podporządkowanymi merytorycznym celom pracy. Praca zawiera łącznie 143 strony maszynopisu w tym 51 tabel i 14 rycin. Piśmiennictwo zawiera 180 pozycji, 60 opublikowanych po 2010 roku - wszystkie są właściwie i potrzebnie w kontekście omawianych zagadnień cytowane.

Dysertację rozpoczyna *Wstęp* liczący 29 stron maszynopisu, wprowadzający bardzo dobrze czytelnika w problematykę, którą zajmuje się dalej Doktorantka, a ponadto świadczy o jej znakomitym przygotowaniu do tematu. Autorka korzystając z licznych pozycji piśmiennictwa przedstawia przejrzyste w trzech podrozdziałach najbardziej aktualne poglądy dotyczące podstawowej wiedzy o SR, interesująco omawia informacje związane z tematem pracy i przekonująco uzasadnia celowość przeprowadzenia własnych badań. Doktorantka w pierwszym podrozdziale kolejno omawia definicję i obraz kliniczny SR, postaci choroby i kryteria rozpoznania, dalej pisze o etiopatogenezie, leczeniu i rokowaniu. W drugim podrozdziale odnosi się ciekawie do istoty zaburzeń poznawczych w SR, metod badania ze szczególnym uwzględnieniem prawie w ogóle nie stosowanej w SR a coraz powszechniejszej wykorzystywanej w ośpieniach skali ACE III ( Addenbrooke's Cognitive Examination III ). Wstęp kończą interesująco przedstawione powiązania badań neuroobrazowych i zaburzeń poznawczych, ze szczególnym zwróceniem uwagi na tzw paradoks kliniczno - radiologiczny. W tym miejscu recenzent chciałby zwrócić uwagę, że dysertacja doktorska jest pisana w języku polskim. Doktorantka natomiast używa w nadmiarze określeń i skrótów z języka angielskiego. I tak tytuł podrozdziału brzmi *Techniki obrazowania MRI w SM* a mógłby *Techniki obrazowania rezonansu magnetycznego w stwardnieniu rozsianym*. Całość *Wstępu* przekonująco uzasadnia celowość przeprowadzenia własnych badań.

Doktorantka sformułowała cztery cele pracy i postanowiła ocenić: 1. profil zaburzeń poznawczych w grupie pacjentów z SR leczonych oraz nieleczonych, 2. kliniczną użyteczności testu ACE-III w diagnostyce zaburzeń funkcji poznawczych w przebiegu rzutowo-remisyjnej postaci SR u pacjentów bez leczenia oraz w jego trakcie, 3. wybrane



struktury OUN przy użyciu rezonansowych metod wolumetrycznych i dyfuzyjnych w grupach pacjentów z SR leczonych oraz nieleczonych oraz 4. korelacje między stanem neurologicznym i zaburzeniami funkcji poznawczych u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią SR a rezonansowymi wykładnikami uszkodzenia mózgu. Cele pracy uważam za szczególnie interesujące i bardzo dobrze przemyślane.

Kolejny, czwarty rozdział to **Material i metody**. W pierwszym podrozdziale **Material badawczy** Doktorantka opisuje grupę badaną złożoną z 28 pacjentów z rozpoznaniem rzutowo - remisyjnym typem przebiegu SR leczonych lekami immunomodulującymi w Klinice Neurologii i Udarów Mózgu Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego im. Wojskowej Akademii Medycznej - Centralnym Szpitalu Weteranów w Łodzi i jasno przedstawia kryteria włączenia i wyłączenia do tej grupy. W badaniu Autorka przewidziała dwie grupy kontrolne - do pierwszej kwalifikowała pacjentów z rozpoznaniem SR przed włączeniem leczenia immunomodulującego i grupę tę stanowiło 15 osób. Do drugiej grupy kontrolnej włączała pacjentów diagnozowanych z innych przyczyn neurologicznych przebiegających bez zmian patologicznych w mózgowiu wykluczanych w badania rezonansu magnetycznego głowy (OND) - 24 osoby. Szkoda, że w tekście nie ma podanych rozpoznań pacjentów tworzących tę grupę i dlatego czytelnik nie ma możliwości samodzielnego odniesienia się do jej składu. W tekście dysertacji nie ma też informacji kiedy zaczęto i kiedy zakończono badania.

W podrozdziale **Metody** Doktorantka kolejno, szczegółowo omawia badanie podmiotowe i przedmiotowe oraz metodologię badania funkcji poznawczych załączając dwie tabele ( tabela 3 i 4 ). Dalej równie dokładnie wprowadza czytelnika w metodologię badania rezonansu magnetycznego również dołączając tabelę. Zastosowane metody badań świadczą o wyjątkowo sumiennym 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 te trudne zagadnienia, tak ważne dla prowadzonych dalej licznych analiz statystycznych.

Rozdział szósty to **Wyniki**. W pierwszej jego części, w podrozdziale **Podstawowe dane opisowe** w 7 tabelach przejrzyste przedstawione zostały informacje dotyczące grupy badanej i dwóch grup kontrolnych dotyczące liczebności grup, płci, wieku, wykształcenia, ręczności, niepełnosprawności, czasu trwania choroby oraz leczenia.

Następny podrozdział poświęcony jest przedstawieniu *Wyników badania funkcji poznawczych*. Prezentacja *Statystyk opisowych wyników poszczególnych funkcji poznawczych* składa się z 8 tabel i 7 rycin. Doktorantka kolejno przedstawia wyniki dotyczące uwagi, pamięci, fluencji, języka, funkcji wzrokowo-przestrzennych, wynik ogólny testu ACE-III i jego skróconej wersji M-ACE. Te bardzo interesujące wyniki są moim zdaniem przedstawione jednak zbyt lakonicznie, pozbawione komentarza odniesionego do analiz statystycznych.. Ponownie mam zastrzeżenia do, moim zdaniem, nadużywania skrótów, których wyjaśnienia nie ma w rozpoczynającym dysertację wykazie skrótów. Dotyczy to chociażby M-ACE, ROC i AUC (rozwińcie tych skrótów czytelnik odnajdzie w tekście poprzednich podrozdziałów). Czytelnik, który zapozna się z dysertacją ograniczyłby tylko do wyników napotka problemy ze zrozumieniem wyników.

Kolejny podrozdział to *Zależność wyników badania funkcji poznawczych od danych demograficznych* przedstawionych w 4 tabelach i jednej rycinie. Doktorantka analizując płeć stwierdziła, że w grupie pacjentów z SR leczonych jedyna istotna różnica występuje dla fluencji, gdzie wyższe wyniki uzyskały kobiety. W grupie pacjentów z SR nieleczonym wykazała brak wpływu płci na wartości funkcji poznawczych. Analizując wiek okazało się, że brak jest istotnych statystycznie zależności między wiekiem a poszczególnymi funkcjami w każdej badanej grupie. W grupie pacjentów z SR leczonych stwierdzono istotne statystycznie korelacje między wykształceniem a wartościami pamięci, fluencji, wynikiem ogólnym oraz M-ACE. W przypadku pacjentów leczonych jedyna istotna korelacja wystąpiła między czasem od rozpoznania i wartością dla języka.

Trzeci podrozdział *Wyników* to *Krzywe ROC* - tu ponownie zwracam uwagę, że oczekiwałbym rozwinięcia skrótów w tytułach podrozdziałów, szczególnie gdy brakuje wyjaśnienia skrótu w wykazie. Doktorantka prezentując wyniki w bardzo dobrze opracowanych 18 rycinach i 6 tabelach stwierdziła, 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. Dalej stwierdziła, że funkcje poznawcze mają niższe wartości w grupie pacjentów bez leczenia w porównaniu do grupy kontrolnej OND i, że największe wartości AUC uzyskano dla wyniku ogólnego, następnie dla fluencji i M-ACE. Dalej Doktorantka porównała wyniki w obu grupach SR i stwierdziła, że funkcje poznawcze mają niższe wartości w grupie pacjentów bez leczenia i, że największe wartości AUC uzyskano dla języka, wyniku ogólnego i fluencji. Podsumowując wyniki dla każdej porównywanej pary



Autorka stwierdziła, że zmienne wraz z wyznaczonymi wartościami punktów odcięcia można potraktować jako test diagnostyczny pozwalający przewidywać wystąpienie zjawiska, co uważam za bardzo interesujący i ważny wynik.

Kolejnym podrozdziałem są *Wyniki badania rezonansem magnetycznym*, które rozpoczyna charakterystyka wartości badanych zmiennych z podstawowymi statystykami opisowymi dla badanych grup zawarta w 5 bardzo obszernych tabelach opatrzonych jedynie dwoma zdaniem komentarza. Szkoda, że czytelnik sam zmuszony jest dokonywać analizy i poszukiwać interesujących danych. Dalej Doktorantka przedstawia w 6 tabelach *Korelacje między parametrami radiologicznego uszkodzenia OUN ocenionymi metodami wolumetrycznymi a wynikami badania funkcji poznawczych* i tu ponownie nie załącza stosownego komentarza omawiającego korelacje a jedynie tłumaczy co oznaczają kolory i, że w interpretacji należy zwrócić uwagę na znak współczynnika korelacji oraz jego wartość. Następnie przedstawiono w dwóch tabelach *Pomiary metodami dyfuzyjnymi*. Doktorantka stwierdza, że *W obu lokalizacjach wartości FA są wyższe dla pacjentów OND niż dla pacjentów z SM leczonych i nieleczonych a wartości ADC są wyższe u pacjentów z SM niż u pacjentów OND*. Szkoda, że znowu nie ma wyjaśnienia w wykazie skrótów co oznacza FA i ADC.

Rozdział *Wyniki* kończy przedstawienie *Korelacji między parametrami radiologicznego uszkodzenia OUN ocenionymi metodami wolumetrycznymi a wynikami w skali EDSS*. W dwóch tabelach zamieszczone są dane dotyczące korelacji wartości EDSS oraz wyników pomiarów wolumetrycznych w grupie pacjentów z SM leczonych i nieleczonych.

Wszystkie wyniki uważam za szczególnie znaczące z punktu widzenia praktyki klinicznej bowiem pogłębiają one neuropsychologiczną i neuroradiologiczną wiedzę odniesioną do istoty zaburzeń poznawczych SR w populacji polskich chorych. Uwagi dotyczące sposobu przedstawienia wyników w żaden sposób nie umniejszają ich wartości merytorycznej.

Zapoznając się z tytułem dysertacji: *Ocena stanu neurologicznego i wybranych funkcji poznawczych....* czytelnik mógł oczekiwać w rozdziale *Wyniki* również analiz związanych ze stanem neurologicznym chorego. Wydaje się, że trafniejszym byłoby dlatego ograniczenie tytułu, tej bardzo dobrej pracy do: *Ocena wybranych funkcji poznawczych....*

W rozdziale *Dyskusja* Doktorantka na 15 stronach interpretuje otrzymane wyniki i konsekwentnie porównuje je z danymi na ten temat w piśmiennictwie. Pozwala to czytelnikowi na wyrobienie sobie poglądu na wiele interesujących spraw poruszanych w pracy. Autorka w sposób klarowny a jednocześnie wyważony, interpretuje uzyskane przez siebie wyniki. Ustosunkowuje się do każdego problemu, którego próby oceny podjęła się w rozprawie.

*Wnioski* w liczbie 11 stanowią siódmy rozdział dysertacji, natomiast recenzent oczekiwałby, żeby wnioski bezpośrednio odpowiadały przyjętym celom dysertacji. Zagłębiając się w treść wniosków można mieć wrażenie, że tak jest - natomiast czytelnik musi samodzielnie przypisywać, który wniosek odpowiada któremu celowi dysertacji. Recenzent pragnie mocno podkreślić, że wartość niniejszej pracy opiera się nie tylko na aspekcie badawczym przedstawionych wyników i stwierdzonych korelacji ale także na praktycznym zastosowaniu testu ACE-III, który do tej pory był wykorzystywany w zasadzie przede wszystkim w ocenie otępień. Potwierdzenie wartości tego testu w ocenie zaburzeń poznawczych w SR jest znaczącą wartością tej pracy.

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

Z obowiązku recenzenta muszę zwrócić uwagę, że Autorka nie ustrzegła się błędu bardzo często popełnianego, nawet przez autorów podręczników, mianowicie pisze o skali *niesprawności ruchowej EDSS* - Expanded Disability Status Scale i dalej w tekście często pisze o *niesprawności*. Zwracam uwagę, że skala EDSS służy do oceny stopnia niepełnosprawności ( *disability* ), a nie niesprawności. Ponadto w piśmiennictwie niekompletne są pozycje 97, 100, 158, 166 i 176 i nie wiedzieć dlaczego dla wszystkich pozycji Autorka używa *at al* zamiast, moim zdaniem w polskiej pracy, *i wsp.* W wykazie skrótów, jak wspomniałem wcześniej, mocno niepełnym - uwagę zwraca wyjaśnienie MMSE jako "Mini Mental" - test ten ma swój polskojęzyczny odpowiednik.

Podsumowując, w rozprawie lek.med. Małgorzaty Figlus 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 Doktorantki. Praca w pełni odpowiada wymogom stawianym w art. 13 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 Wydziału

Wojskowo-Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi recenzowaną przeze mnie  
rozprawę do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z poważaniem

Ancy Potemkowski