

Prof. dr hab. Jacek Kurzepa
Kierownik Katedry i Zakładu Chemii Medycznej
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Recenzja pracy doktorskiej

Mgr Beaty Chełstowskiej

**Pt. Ocena markerów stanu odżywienia i parametrów lipidowych u pacjentów z chorobą
neuronu ruchowego**

Promotorem dysertacji jest Pani Prof. dr hab. Magdalena Kuźma-Kozakiewicz

Promotorem pomocniczym jest Pani dr Beata Gajewska

Podstawą dysertacji są dwa artykuły opublikowane w: *Neurological Sciences (2020)* oraz *Amyotrophic Lateral Sclerosis & Frontotemporal Degeneration (2020)* o sumarycznym IF 5,7 oraz 170 pkt MEN. W obu artykułach Doktorantka jest pierwszym autorem.

Stwardnienie zanikowe boczne (SLA), od nazwiska odkrywcy nazywane chorobą Charcota, bądź chorobą neuronu ruchowego, jest nieuleczalną, postępującą chorobą neurodegeneracyjną o nieznanym przyczynie, prowadzącą do stopniowo postępującej niepełnosprawności oraz śmierci. Chociaż Henry Louis Gehrig, amerykański baseballista lat 20. i 30. XX wieku, którego nazwiskiem również określa się SLA („choroba Lou Gehriga”) zmarł w wieku 38 lat, schorzenie to rozwija się najczęściej w 6-7. dekadzie życia. Wśród konstelacji objawów występujących w przebiegu SLA nie można zapominać o możliwości wystąpienia zaburzeń odżywienia, tym bardziej, że jego stan bezpośrednio wpływa na rokowanie pacjenta. Niskie BMI i nasilona utrata masy ciała negatywnie wpływają na przebieg choroby. Niedożywienie rozwija się u większości pacjentów, u części z nich jest obserwowane już w momencie rozpoznania. Dysfunkcja w zakresie odżywienia związana jest bezpośrednio ze słabnącą siłą różnych partii mięśniowych; osłabienie żucia i połykania wynikają z zaniku neuronów ruchowych opuszki rdzenia, a osłabienie mięśni kończyn i osiowych prowadzi do unieruchomienia pacjenta wpływając negatywnie na perystaltykę oraz redukując spożycie pokarmów. Efektem tego stanu jest wzrost katabolizmu, pomimo postępującego zmniejszenia ruchomości pacjentów.

Dlatego też podjęty przez Doktorantkę temat dotyczący analizy różnych aspektów stanu odżywienia pacjentów z SLA jest jak najbardziej aktualny i dodaje kolejną, przysłowiową cegiełkę wiedzy, do poznania etiopatogenezy i przebiegu tej choroby.

Ocena dysertacji

Układ pracy jest dość typowy dla dysertacji przygotowywanych na podstawie opublikowanych już wyników. Bezpośrednio po stronie tytułowej umieszczone zostały słowa kluczowe oraz informacja o projektach, w ramach których przygotowano publikacje stanowiące podstawę rozprawy doktorskiej ("SOPHIA" (5/ JPND/2011), "NeedsinALS" (DZP/2/JPND-II/2014) i "OnWebDuals" (DZP/2/JPND-III/2015). Na kolejnych stronach znajdują się; tabela z informacjami o ww. publikacjach, spis treści, wykaz stosowanych skrótów oraz streszczenie w języku polskim i angielskim, po których następuje wstęp, założenia i cel pracy, krótkie podsumowanie, wnioski oraz piśmiennictwo. Przed podsumowaniem wyników umieszczone zostały kopie obu publikacji, a na samym końcu znalazła się zgoda Komisji Bioetycznej przy Akademii Medycznej w Warszawie na badania (z dnia 26 września 2006 roku) oraz informacje o wkładzie Doktorantki w poszczególne publikacje. Całość dysertacji zamyka się w 57 stronach. Graficznie rozprawa jest bardzo przejrzysto przygotowana, co niewątpliwie ułatwia i umiła czytanie.

Opis skrótów zawiera znaczą większość nazw występujących w rozprawie, a umieszczenie go na początku ułatwia z niego korzystanie. Jedyne, często spotykany błąd literowy, dotyczy skrótu nazwy interferonu (INF zamiast poprawnego IFN). Streszczenia (polskie oraz angielskie) dobrze odzwierciedlają treści zawarte w dysertacji. W ocenie recenzenta ich wartość byłaby jeszcze większa, gdyby zawierały przynajmniej niektóre wartości najistotniejszych wyników, tak jak ma to miejsce w abstrakcie pierwszej z załączonych publikacji.

Wstęp jest zdecydowanie mocną stroną dysertacji. Doktorantka w klarowny i dość kompaktowy sposób naświetla poszczególne aspekty podjętego problemu badawczego, po czym płynnie przechodzi do prezentacji *State of art* głównego tematu jakim są zaburzenia odżywiania pacjentów z chorobą neuronu ruchowego.

Cele pracy zostały jasno sprecyzowane. Były nimi:

1. analiza użyteczności parametrów biochemicznych w ocenie stanu odżywienia pacjentów z SLA,
2. analiza częstości występowania i rodzaju zaburzeń lipidowych u pacjentów z SLA oraz ich korelacja ze stanem klinicznym.

Jak wspomniano powyżej kolejną część dysertacji stanowią kopie opublikowanych artykułów. Zważywszy na fakt, iż publikacje ukazały się w zagranicznych recenzowanych czasopismach, a ich łączny współczynnik wpływu wynosi powyżej 5 IF oraz to, że na etapie przyjmowania do druku manuskrypty przechodziły „sito” niezależnych *blinded reviewers*, szczegółowe ponowne ich recenzowanie w mojej ocenie nie jest konieczne ani celowe. Na niewątpliwą wartość publikacji składa się przede wszystkim duża liczebność grupy badanej, która w tego typu jednostce chorobowej dorównuje metaanalizom bądź badaniom wielośrodkowym. Pozwala to wyciągnąć wiarygodne wnioski, zmniejszając strefę spekulacji nad uzyskanymi wynikami.

Ponieważ dyskusje i omówienie wyników są elementami załączonych publikacji, w dysertacji Doktorantka umieściła jedynie dwupółstronicowe podsumowanie uzyskanych wyników.

Czytelnik dowiaduje się z niego, iż przedstawione publikacje stanowią pierwszą, szczegółową analizę biochemicznych i klinicznych parametrów stanu odżywienia oraz największą analizę zaburzeń lipidowych u chorych na SLA w Polsce, z czym trudno się nie zgodzić zważywszy na liczebność grupy badanej. W konsekwentnie zaplanowanych, wieloletnich badaniach, co jest również niewątpliwie zasługą Promotora, Doktorantka uzyskała odpowiedzi na postawione cele badawcze. Wykazała, iż:

1. białka osocza – prealbumina, albumina i transferyna jak również kreatynina są czułymi i uniwersalnymi parametrami przydatnymi w ocenie stanu odżywienia oraz monitorowania progresji choroby u pacjentów z SLA,
2. oraz zaburzenia lipidowe występują częściej u chorych na SLA niż w grupie kontrolnej i niezależnie od współistniejących chorób metabolicznych; najczęstsza jest hipercholesterolemia i dyslipidemia mieszana, a zwiększone stężenie trójglicerydów u pacjentów z lepszą wydolnością oddechową i wolnym postępem choroby może wskazywać na ich ochronny wpływ na przebieg choroby.

Podczas czytania rozprawy nasuwa się kilka pytań:

- Pierwsza publikacja przedstawia wyniki z badania prospektywnego. W jakim okresie czasu byli włączani pacjenci do powyższego badania?
- Również w publikacji nr 1 pacjenci z podwyższoną wartością przynajmniej jednego z „parametrów zapalnych” takich jak: CRP, OB, stężenie fibrynogenu byli wykluczeni z analizy stanu odżywienia ze względu na możliwy wpływ stanu zapalnego na stężenie albuminy, prealbuminy oraz transferyny. Jednakże wyniki zamieszczone w Tabeli 1 nie wskazują na występowanie różnic w ww. parametrach pomiędzy grupami z i bez zapalenia. Czy w takim razie zasadnym było wykluczać tych pacjentów z analizy, jeżeli wszyscy pacjenci mieli prawidłową wartość WBC i liczbę limfocytów?
- Z załączonych oświadczeń wynika, iż w obu publikacjach Doktorantka była odpowiedzialna za przygotowanie materiałów, przegląd literatury, przygotowanie manuskryptu oraz obliczenia statystyczne. Czy Doktorantka miała udział w wykonywaniu oznaczeń biochemicznych?
- W publikacji nr 2 podano, iż retrospektywnym badaniem objęto 650 pacjentów z SLA hospitalizowanych w jednym ośrodku. Ze względu na bardzo liczną grupę pacjentów, przy tak rzadkiej jednostce chorobowej, nasuwa się pytanie jaki okres czasu był objęty badaniem?
- Choć w publikacji nr 2 umieszczono informację o zgodzie Komisji Bioetycznej na badania, nie podano jej numeru ani daty wydania. Czy załączona w dysertacji zgoda Komisji Bioetycznej (zgodna KE przy Akademii Medycznej w Warszawie z dnia 26 września 2006 roku) odnosi się to tej właśnie publikacji? Warto zaznaczyć, że publikacja nr 1 zawiera osobną informację o dwóch zgodach z 2012 oraz 2015 roku.

Zadane powyżej pytania nie mają na celu obniżenia bardzo wysokiej oceny dysertacji, która w konsekwentnie zaplanowanych i przeprowadzonych badaniach osiągnęła postawiony cel. Zarówno

wartość merytoryczna rozprawy jak i dorobek naukowy Doktorantki świadczą o Jej dojrzałości naukowej i w pełni uzasadniają ubieganie się o stopień doktora. Dysertacja pt. **Ocena markerów stanu odżywienia i parametrów lipidowych u pacjentów z chorobą neuronu ruchowego** stanowi ciekawy i istotny wkład do badań nad etiopatogenezą i zmianami biochemicznymi zachodzącymi w przebiegu choroby motoneuronu.

Rozprawa doktorska w pełni spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 z późn. zm.) w związku z art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 r. poz. 1669 z późn. zm). Dlatego też wnioskuję do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie mgr Beaty Chełstowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Ponadto, zważywszy na dużą wartość poznawczą badań, wcześniejsze opublikowanie wyników w wysokopunktowanych czasopismach, jak również ponadprzeciętną liczebność grupy badanej umożliwiającą uzyskanie wiarygodnych wyników, wnioskuję o wyróżnienie dysertacji.

11.03.2021


Prof. dr hab. n. med. Jacek Kurzepa
SPECJALISTA NEUROLOG
7391812