

Dr hab. n. med. Ewa Krzystanek

Katowice, 02.08.2016.

Katedra i Klinika Neurologii

Uniwersyteckie Centrum Kliniczne im. Prof. Kornela Gibińskiego

Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

ul. Medyków 16, 40-752 Katowice

### **Recenzja rozprawy doktorskiej lek. med. Natalii Niedziela**

„Ocena gospodarki wapniowo-fosforanowej oraz stanu kośćca u chorych z postacią rzutowo-remitującą stwardnienia rozsianego leczonych immunomodulacyjnie”.

**Temat** pracy jest oryginalny i przemyślany, ale sformułowany ostrożnie. Autorka stara się przeanalizować jeszcze nie do końca zbadane zagadnienia. Ważną zaletą jest także i to, że dotyczy choroby dość rzadkiej, ale problemów, o których mówi się ostatnio często i to w kontekście całego społeczeństwa. Stwardnienie rozsiane (SM) dotyczy w Polsce ok. 40 tys. chorych, głównie ludzi młodych. Właściwa terapia może zatrzymać postęp choroby, umożliwić normalne funkcjonowanie indywidualne, społeczne i zawodowe. Każda potencjalna możliwość poprawy losu chorych warta jest rozważenia. Stąd analiza każdego aspektu tej choroby może w przyszłości zaowocować wypracowaniem dróg profilaktyki lub nawet leczenia. Rola witaminy D3 we wszelkich jej przejawach jest ostatnio tematem wielu publikacji i dyskusji, ale ostateczny konsensus nie został osiągnięty.

Z tych wszystkich powodów temat pracy doktorskiej lek. med. Natalii Niedzieli wydaje się być zasadny i oryginalny.

Praca ma układ typowy i liczy 127 stron, składa się z pracy „właściwej”, streszczenia polskiego i angielskiego, wykazu skrótów oraz bibliografii (głównie anglojęzycznej) liczącej 174 pozycje. Praca zawiera także 9 rycin i 29 tabel.

W 17-sto stronicowym **wstępie** autorka przedstawia podstawowe fakty dotyczące omawianego schorzenia oraz dotychczasową wiedzę na temat witaminy D3 oraz jej wpływu na gospodarkę wapniowo-fosforanową. Brak podziału wstępu na podrozdziały znacznie pogarsza przejrzystość tego fragmentu pracy, utrudniło też zachowanie odpowiednich proporcji. Brakuje omówienia postaci/fenotypów choroby (choć autorka zajmuje się tylko jednym z nich; postacią rzutowo-remitującą). Nie zgadzam się z informacjami dotyczącymi

skali EDSS, zawartymi na stronie 16: m.in. „3 pkt stanowią granicę, w której pomimo obecności odchyień w badaniu neurologicznym nie stwierdza się jeszcze upośledzenia czynnościowego”. Przyznanie 2 pkt, w którejkolwiek z podskal oznacza, że pacjent odczuwa (czasem dość wyraźnie) upośledzenie jakiejś funkcji. Zwraca również uwagę brak zachowania typowej kolejności oceny podskal czynnościowych, brak „ambulation” - ważne, bowiem często obok ostatecznego wyniku EDSS określamy wyniki podskal (np.: 0,1,0,0..). Te nieścisłości sugerują, że doktorantka słabo zna „podstawowe narzędzie oceny stanu neurologicznego”).

Niesłusznie opis interpretacji skali EQ-5D znalazł się we wstępie, podobnie jak szczegółowe opisy oznaczania parathormonu i fosfatazy alkalicznej – te fragmenty powinny znaleźć się w rozdziale dotyczącym metod badania. Opisując oznaczanie parathormonu Autorka dezyderacji idzie jeszcze dalej i dyskutuje stosowane metody, przekonując do obranej przez siebie – te fragmenty powinny się znaleźć w rozdziale Dyskusja.

Rozdział **Cel Pracy** otwiera hipoteza badawcza: *„Leczenie immunomodulacyjne stwardnienia rozsianego zmniejsza progresję choroby poprzez ingerencje w procesy immunologiczne oraz może modyfikować gospodarkę wapniowo-fosforanową i stężenie witaminy D3”*, niezwykle śmiała i zupełnie niespójna z rozważnie i mądrze sformułowanym tematem pracy. W dalszych rozdziałach pracy doktorskiej nie mogłam dopatrzeć się żadnych założeń metodycznych, które umożliwiłyby jej weryfikację. Aby ocenić progresję choroby, ocenę jej zaawansowania trzeba by przeprowadzić przynajmniej dwa razy, a o wpływie leczenia na dany parametr można mówić jedynie wtedy, gdy oceniamy go przed i po włączeniu terapii.

Natomiast, bez związku z powyższą hipotezą, sformułowano jasno i przejrzysto cele pracy:

1. Ocena wskaźników gospodarki wapniowo-fosforanowej chorych z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego leczonych i nieleczonych immunomodulacyjnie w odniesieniu do grupy kontrolnej.
2. Porównanie parametrów gospodarki wapniowo-fosforanowej chorych z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego w zależności od systematyczności prowadzonego leczenia immunomodulacyjnego (brak terapii, obecność przerwy w leczeniu bądź leczenie ciągłe).
3. Analiza porównawcza wskaźników gospodarki wapniowo-fosforanowej oraz stylu życia w grupach chorych na postać rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego z niedoborem, niedomiarem i prawidłowym stężeniem witaminy D3.

Rozdział poświęcony **materiałowi i metodom** opisuje, czasem zbyt szczegółowo (np.: „uczestnicy projektu zostali poinstruowani o konieczności przemieszczania się w kierunku Sali zabiegowej celem pobrania krwi żyłnej”, albo szczegółowy opis zawartości dokumentacji szpitalnej), innym razem niewystarczająco (skala EDSS) metodologię. Tu również występują się elementy dyskusji.

Istotną ułomnością jest, iż Autorka nie umieściła w pracy zaprojektowanej przez siebie ankiety, co byłoby znacznie wartościowsze niż jej opisywanie.

W pracy (str.41) używane są różne wartości referencyjne poziomu wit.D3 dla chorych na stwardnienie rozsiane i dla osób zdrowych z grupy kontrolnej? Brak tu cytowania. Na jakiej podstawie? Czy można to uzasadnić?

W kryteriach włączenia pojawia się „SM rozpoznane wg kryteriów McDonalda z 2005 r. w ewentualnej modyfikacji Polmana z 2010r, a stronę później „... schorzenie to zdiagnozowano wg obowiązujących kryteriów McDonalda z 2005r.” Co oznacza „ewentualna” modyfikacja? A „obowiązujące” kiedy i kogo?

Do badanej grupy włączono 82 chorych na SM, **63 leczonych** różnymi lekami immunomodulującymi, w tym 22, u których terapię kiedyś przerwano oraz **19 chorych** pozostających dotychczas **bez terapii** oraz **40 osób grupy kontrolnej**. Czy wg Autorki przerwa w leczeniu powyżej 1,5 roku przed kwalifikacją do Jej badania rzeczywiście mogła mieć jakikolwiek wpływ na wyniki stężeń witaminy D3, PTH, wapnia, fosforu, fosfatazy alkalicznej lub densytometrię? Czy nie lepiej by było nie dzielić i tak niezbyt licznej grupy 63 osób?

Metody statystyczne wybrane przez autorkę wydają się być właściwe i w pełni wystarczające.

Część poświęcona omówieniu **wyników** to głównie tabele. W nich Doktorantka unika wszelkich znaków przestankowych w tytułach i numeracji tabel, a owe tabele nie stanowią pięknie opisanych odrębnych całości. Nie udało mi się dociec, co oznaczają wśród wyników dane w nawiasach kwadratowych? Ponadto sugerowałabym dodanie liczebności grup w wartościach bezwzględnych np.: na rycinie 1 czy w tabeli XX. Biorąc pod uwagę mnogość tabel (łącznie 29) nie można oprzeć się wrażeniu, że szukano związków wszystkiego ze wszystkim (np.: witamina D3 a seks, a spożywanie mleka matki w niemowlęctwie itp.). Dla przejrzystości pracy lepiej byłoby brak istotności owych związków skwitować jednym zdaniem.

Cenna jest inicjatywa Autorki przedstawienia osobno podsumowania wyników, co zrobiono w siedmiu punktach. Po 40 stronach prezentacji tabel, daje to możliwość syntetycznego spojrzenia na efekt badań.

**Dyskusja** jest przeprowadzona logicznie, zgodnie z zasadami jej prowadzenia i zakończona lapidarnymi, uprawnionymi wnioskami, które odpowiadają na postawione przez doktorantkę pytania naukowe. Ta część pracy potwierdza również rzetelną wiedzę Doktorantki na temat badanego zagadnienia oraz swobodę poruszania się w temacie. Dyskusja jest wyważona i skromna, tutaj doktorantka nie wysuwa nieostrożnych hipotez. Brakuje natomiast (jak wcześniej wspomniano) rozważań dotyczących doboru/podziału grup badanych oraz metodologii.

### **Wnioski:**

1. W surowicy krwi chorych na postać rzutowo-remitującą stwardnienia rozsianego, zarówno leczonych, jak i nieleczonych immunomodulacyjnie, stwierdza się istotne zaburzenia biochemicznych wskaźników gospodarki wapniowo-fosforanowej w porównaniu do osób zdrowych.
2. Stan kośćca oraz gospodarki wapniowo-fosforanowej chorych na postać rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego nie jest zależny od systematyczności prowadzonego leczenia immunomodulacyjnego.
3. Nie istnieje związek pomiędzy stylem życia oraz biochemicznymi i densytometrycznymi wskaźnikami gospodarki wapniowo-fosforanowej a stężeniem 25-hydroksycholekacyferolu u chorych na postać rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego.
4. U chorych na postać rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego niższe stężenie 25-hydroksycholekacyferolu wiąże się z wyższym stopniem niesprawności mierzonym za pomocą EDSS.
5. Wśród chorych na postać rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego należy kontrolować stan gospodarki wapniowo-fosforanowej oraz wdrożyć suplementację 25-hydroksycholekacyferolu.

Wnioski sformułowane są ostrożnie, a przedstawione wyniki poparte rozsądnym omówieniem upoważniają do ich postawienia. Z przyczyn, o których wspominam wcześniej (dotyczą przerw w leczeniu) moje wątpliwości budzi jedynie wniosek drugi.

**Piśmiennictwo** składa się ze 174 pozycji, ułożonych w kolejności pojawiania się w tekście; być może to uniemożliwiło Autorce zauważenie dwukrotnego cytowania tej samej pracy (punkt 48 i 143). Piśmiennictwo jest aktualne, jedynie kilka prac pochodzi z sprzed 2000r., ok. 25 cytowań z roku 2015 i 2 z 2016r.

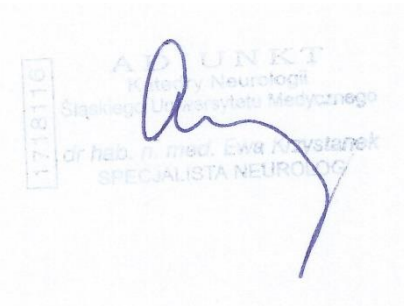
Przedstawiona mi do oceny praca jest napisana w większości przejrzystym i poprawnym językiem, ma zachowany dość logiczny ciąg, świadczący o zrozumieniu opracowywanego zagadnienia.

Rozprawę doktorską lek. med. Natalii Niedziela oceniam jako poprawną, porządkującą dotychczasową wiedzę na badany temat, analizującą pewne nowe aspekty problemu. Stanowi ona samodzielny dorobek naukowy, spełnia wymagania stawiane rozprawom doktorskim. Moje uwagi należy traktować jako wskazówki na drodze dalszego rozwoju naukowego.

Recenzowana przeze mnie rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art.13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U.Nr 65, poz.595, z późn.zm.).

**Wobec powyższych mam zaszczyt przedstawić Radzie Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze wniosek o dopuszczenie lek. med. Natalii Niedzieli do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**

Ewa Krzystanek



Stamp text: PUNKT  
Katedry Neurologii  
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego  
dr hab. n. med. Ewa Krzystanek  
SPECJALISTA NEUROLOG