



12-08-2024

L. dz. RN-BM/

M30

Opole, 29.07.2024

Dr hab. n. med. Beata Łabuz-Roszak, prof. UO

Klinika Neurologii

Instytut Nauk Medycznych

Uniwersytet Opolski

U.Tidi:

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
RADA DYSCYPLINY NAUK MEDYCZNYCH
Przewodnicząca
prof. dr hab. Agnieszka Haloń

Recenzja rozprawy doktorskiej

Lek. Jakub Ubysz

„Elektrofizjologiczna ocena czynności mózgu u chorych z rdzeniowym zanikiem mięśni”

Promotor: Dr hab. n. med. Anna Pokryszko-Dragan, profesor UMW

Katedra i Klinika Neurologii

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Rdzeniowy zanik mięśni (ang. spinal muscular atrophy, SMA) to rzadka choroba genetyczna o dziedziczeniu autosomalnie recesywnym, wynikająca z mutacji w genie SMN1 kodującym białko warunkujące przeżycie motoneuronów – SMN (ang. survival motor neuron). Główne objawy kliniczne choroby wynikają z uszkodzenia obwodowych neuronów ruchowych w rdzeniu kręgowym i pniu mózgu. W ostatnich latach powstała koncepcja SMA jako choroby ogólnoustrojowej, zwraca się również uwagę na zajęcie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w przebiegu choroby. Natomiast badania oceniające strukturalne lub funkcjonalne uszkodzenie OUN u chorych na SMA są nieliczne, zwłaszcza w populacji osób dorosłych. W tym aspekcie wybór tematu pracy doktorskiej przez lek. Jakuba Ubysza wydaje się istotny i ważny.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska liczy 112 stron i ma układ typowy dla tego typu opracowań naukowych. Główne rozdziały to *Wstęp, Założenia i Cele pracy, Materiał i Metody, Wyniki, Omówienie wyników, Wnioski, Streszczenie w języku polskim i angielskim, Piśmiennictwo*. Dodatkowo na początku pracy umieszczono czytelny *Spis treści* oraz *Wykaz skrótów* użytych w pracy, natomiast *Spis tabel* i *Spis rycin* znajdują się na końcu pracy.

We *Wstępie*, podzielonym na podrozdziały, Doktorant bardzo dokładnie opisał epidemiologię, podłoże genetyczne, klasyfikację, obraz kliniczny i przebieg naturalny SMA, również metody diagnostyczne, aktualnie stosowane leczenie i zasady programu lekowego. Ponadto dokładnie opisał SMA w aspekcie choroby ogólnoustrojowej, ze szczególnym uwzględnieniem szerokiego spektrum zmian w układzie nerwowym. Z racji stosowanych metod badawczych, opisał również elektrofizjologiczne metody oceny funkcji ośrodkowego układu nerwowego. Wstęp pracy doktorskiej świadczy o dużej wiedzy teoretycznej Doktoranta i dokładnym przygotowaniu do realizowanego tematu. Ze szczególnym zainteresowaniem przeczytałam podrozdział dotyczący etiologii SMA, który został zilustrowany dobrze dobraną ryciną w modyfikacji własnej.

W kolejnym rozdziale Doktorant opisał *Założenia i cele pracy*.

Głównym celem pracy doktorskiej lek. Jakuba Ubysza była elektrofizjologiczna ocena funkcji ośrodkowego układu nerwowego u chorych na SMA, przy użyciu elektroencefalografii oraz potencjałów wywołanych, w odniesieniu do genetycznego podłoża SMA, stanu klinicznego i funkcjonalnego chorych oraz wybranych parametrów laboratoryjnych. Natomiast szczegółowe cele pracy to:

1. Ocena zapisu EEG jako wskaźnika globalnej czynności bioelektrycznej OUN u chorych na SMA.
2. Ocena parametrów wzrokowych, słuchowych i somatosensorycznych potencjałów wywołanych jako elektrofizjologicznych wskaźników funkcji poszczególnych szlaków czuciowych u chorych na SMA
3. Analiza zależności między parametrami elektrofizjologicznymi a klinicznymi wskaźnikami uszkodzenia neuronu ruchowego i stanu funkcjonalnego chorych
4. Zbadanie zależności między parametrami elektrofizjologicznymi a wybranymi markerami genetycznymi i biochemicznymi.

Doktorant dobrze uzasadnił wybór tematu pracy doktorskiej, zwracając uwagę, że badania dotyczące strukturalnego i funkcjonalnego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego w SMA są nieliczne, zwłaszcza w populacji osób dorosłych; w tym w dostępnym piśmiennictwie brak jest badań oceniających wyniki potencjałów wywołanych u osób dorosłych chorujących na SMA. Tym samym spełniony zostaje warunek oryginalnego rozwiązania problemu naukowego.

W kolejnym rozdziale, *Material i Metody*, Doktorant dokładnie opisał grupę badaną i grupę kontrolną oraz stosowane metody badawcze. Grupa badaną stanowiło 35 chorych na rdzeniowy zanik mięśni (SMA): 15 kobiet i 20 mężczyzn, w wieku od 18 do 56 lat, hospitalizowanych w Klinice Neurologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu i zakwalifikowanych do Programu Leczenia Rdzeniowego Zaniku Mięśni (B.102.FM) w latach 2019 – 2023. Grupę kontrolną natomiast stanowiło 36 zdrowych ochotników, odpowiednio dobranych pod względem płci, wieku i długości kończyn. Brakuje tu jedynie informacji o sposobie rekrutacji grupy kontrolnej.

Kolejno Doktorant dokładnie opisał zastosowane metody badawcze, w tym testy funkcjonalne (HFMSE i CHOP-INTEND), kwestionariusz oceny jakości życia (WHOQOL-BREF), badania laboratoryjne (stężenie kreatyniny i kinazy kreatynowej), wybrane badania elektrofizjologiczne (EEG, VEP, BAEP, SSEP) oraz zastosowane metody analizy statystycznej. Dobór metod badawczych i schemat badania nie budzi wątpliwości, choć oczywiście ciekawe byłoby poszerzenie oceny np. o potencjały endogenne czy ruchowe potencjały wywołane.

Doktorant zaznaczył, że badanie uzyskało zgodę komisji bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu - opinia Nr KB - 436/2020. Wszystkie osoby uczestniczące w badaniu (chorzy na SMA i zdrowi ochotnicy z grupy kontrolnej) uzyskały pełną informację na jego temat i wyraziły pisemnie świadomą zgodę na udział w badaniu.

Wyniki przedstawione zostały czytelnie na 28 stronach w postaci opisu z wykorzystaniem 20 tabel oraz 15 rycin. Dokładnie opisał charakterystykę grupy badanej, wyniki badań elektrofizjologicznych oraz zależności pomiędzy parametrami elektrofizjologicznymi a czynnikami demograficznymi, antropometrycznymi, genetycznymi i klinicznymi

Uwagi do rozdziału *Wyniki*: przy opisie tabel wskazanym byłoby podanie testu statystycznego, jaki stosowano.

W rozdziale *Dyskusja*, obejmującym 12 stron tekstu, Doktorant dokonał interpretacji uzyskanych wyników oraz porównał wyniki własne z badaniami przedstawionymi w adekwatnym piśmiennictwie. Doktorant umieścił również rozdział *Ograniczenia pracy i dalsze plany badawcze*, co jest bardzo wartościowe, i świadczy o krytycznym podejściu do własnej pracy badawczej.

Warte podkreślenia, że piśmiennictwo, z którego korzystał Doktorant, jest bardzo bogate, stanowi blisko 344 głównie anglojęzycznych pozycji literatury, właściwie dobranej tematycznie; większość pochodzi z ostatnich lat.

Na podstawie przeprowadzonych badań Doktorant wysunął następujące wnioski:

1. U większości (ponad 60%) chorych na SMA stwierdzono nieprawidłowe parametry multimodalnych potencjałów wywołanych (głównie SSEP), wskazujące na subkliniczne zaburzenia funkcji szlaków aferentnych w ośrodkowym układzie nerwowym.
2. Wykazano istotne zależności między wybranymi parametrami BAEP i SSEP a wynikami skal funkcjonalnych określających sprawność ruchową chorych oraz aktywnością CK jako wskaźnikiem neurogenego zaniku mięśni.
3. Uzyskane wyniki przemawiają za związkiem zaburzenia funkcji szlaków aferentnych OUN z uszkodzeniem motoneuronów alfa w SMA, którego prawdopodobne podłoże stanowi dysfunkcja „obwodu czuciowo-ruchowego”.
4. Potencjały wywołane mogą znaleźć zastosowanie w kompleksowej ocenie zaburzeń funkcjonalnych (zwłaszcza pozaruchowych) układu nerwowego u chorych na SMA, z potencjalnym jej wykorzystaniem w monitorowaniu przebiegu schorzenia i efektu postępowania terapeutycznego.

Uwaga: Przedstawione wnioski nie do końca odpowiadają celom pracy (np. brak odpowiedzi na pierwszy cel szczegółowy pracy, dotyczący EEG).

Podsumowując, rozprawa doktorska prezentuje ogólną wiedzę teoretyczną Doktoranta w zakresie przedstawianego tematu, co zostało zaprezentowane we wstępie i dyskusji.

Jest to samodzielne opracowanie i rozwiązanie problemu badawczego i jest dowodem umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.

Również przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, co podkreślone zostało we wstępie oraz rozdziale *Założenia i cele pracy*, uzasadniającym cel przeprowadzenia badań i ich unikatowość na tle dostępnego piśmiennictwa.

Wymienione uwagi nie umniejszają wartości przedstawionej do recenzji pracy. Warto podkreślić, że praca jest staranna, przejrzysta, dobrze i czytelnie skonstruowana, napisana poprawną polszczyzną.

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).

Dlatego zwracam się do Rady Dyscypliny Nauki Medycznej Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie lek. Jakuba Ubysza do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z poważaniem



Dr hab. n. med. Beata Łabuz-Roszak, prof. UO

Klinika Neurologii, Instytut Nauk Medycznych, Uniwersytet Opolski