

dr hab. n. med., prof. UJK
Waldemar Broła
al. IX Wieków Kielc 19A
25-317 Kielce

Kielce, 10 stycznia 2022

Recenzja pracy doktorskiej lekarz **Pauli Wildner** zatytułowanej:

„Analiza molekularnych i radiologicznych markerów uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego w stwardnieniu rozsianym i układowych chorobach zapalnych z zajęciem mózgowia i rdzenia kręgowego”

Promotor: Dr hab. n. med. Mariola Świderek-Matysiak

Promotor pomocniczy: Dr n. med. Małgorzata Siger

Stwardnienie rozsiane (SM) jest postępującą zapalno-demielinizacyjną chorobą ośrodkowego układu nerwowego o nieznannej etiologii. Zmianą cechą choroby jest obecność rozszanych ognisk demielinizacji, pojawiających się w różnym czasie. Złożony patomechanizm i rozszany charakter zmian powodują, że zarówno obraz kliniczny, jak i przebieg SM jest niezwykle zróżnicowany. Nie ma specyficznego markera choroby, a rozpoznanie ustala się na podstawie konstelacji objawów klinicznych oraz zmian w RM i płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR). Żadne z badań osobno nie daje jednoznacznej diagnozy SM. Dopiero zestawienie objawów klinicznych z wynikami badań dodatkowych i wykluczenie innych przyczyn może być podstawą rozpoznania SM.

Wciąż trwają poszukiwania biomarkerów w płynie mózgowo-rdzeniowym i surowicy krwi oraz markerów radiologicznych i nowych narzędzi diagnostycznych, które ułatwiłyby diagnostykę różnicową i przyspieszyły rozpoznanie SM.

Zagadnieniem tym zajęła się również lek. Paula Wildner, która w swojej pracy doktorskiej analizowała różne markery uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego w stwardnieniu rozsianym i układowych chorobach zapalnych z zajęciem mózgowia i rdzenia kręgowego.

Uważam, że temat podjęty przez Doktorantkę jest niezmiernie ważny, a wyniki pracy przyczynią się do poszerzenia wiedzy o możliwościach diagnostyki różnicowej SM i innych chorób o podłożu autoimmunologicznym.

Praca ma klasyczny układ, składa się z rzeczowego wstępu, jasno zdefiniowanych celów pracy, opisu materiału i metod badawczych wraz z analizą statystyczną, wynikami badań, ich omówieniem oraz wnioskami. Całość pracy liczy 142 strony maszynopisu, w tym 13 tabel i 43 ryciny. Piśmiennictwo zawiera 337 pozycji, w tym 217 opublikowanych po 2010 roku, będących materiałem źródłowym dla wstępu i dyskusji.

W pierwszej części **Wstępu** liczącego 42 strony, Doktorantka przedstawia charakterystykę ogólną, immunopatogenezę i diagnostykę stwardnienia rozsianego. Moja uwaga dotyczy epidemiologii SM, w której Doktorantka podaje już nieaktualne dane i niezbyt precyzyjnie używa określeń chorobowość i zapadalność (zachorowalność). Obecnie chorobowość w Polsce szacowana jest na 120-130/100 000 a zapadalność na 4.5-6.6/100 000/rok (Wnuk et al. *Mult Scler Relat Disord.* 2021 Jul 22;55:103162). Dalsza część wstępu koncentruje się na bardzo ciekawym omówieniu wybranych biomarkerów MS. Oprócz uznanej roli prążków oligoklonalnych i neurofilamentów w PMR, Doktorantka opisuje rzadziej oznaczane biomarkery: CXCL13, osteopontynę, interleukinę 6, kwaśne białko włókienkowe (GFAP), INF- γ i białko YKL-40. Ostatnią część wstępu zajmuje charakterystyka układowych chorób tkanki łącznej z możliwym zajęciem ośrodkowego układu nerwowego. Całość wstępu stanowi doskonałe wprowadzenie do części badawczej pracy.

Celem głównym pracy było określenie różnicujących cech klinicznych, rezonansowych i molekularnych dla SM i innych niż SM chorób zapalnych z zajęciem OUN oraz próba wskazania możliwości wykorzystania tych parametrów w diagnostyce różnicowej.

W rozdziale **Metodyka badań** Doktorantka opisuje badaną grupę złożoną ze 129 pacjentów z rozpoznaniem SM lub zajęciem OUN w przebiegu układowej choroby zapalnej, hospitalizowanych od lipca 2018 do października 2019 w Klinice Neurologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego Nr w Łodzi. Chorych podzielono na trzy podgrupy: SM (n=63), MS+ (pacjenci z SM i chorobami współistniejącymi, n=19) oraz pacjenci z inną niż SM chorobą zapalną z zajęciem OUN (n=47). Podstawowym kryterium włączenia była obecność zmian hiperintensywnych w sekwencji T2 w RM mózgu. Chorzy z SM rekrutowani byli do badania podczas diagnostyki różnicowej i nie otrzymywali jeszcze leczenia immunomodulującego.

Pacjenci oceniani byli na podstawie badania podmiotowego i wg autorskiego kwestionariusza, następnie mieli wykonywane badanie mózgowia metodą RM, obrazowanie siatkówki metodą OCT i badanie markerów molekularnych w surowicy krwi i PMR (CXCL13, osteopontyna, INF- γ , YKL-40, IL-6, neurofilamenty i kwaśne białko włóknikowe (GFAP).

W rozdziale **Wyniki** Doktorantka porównuje obraz kliniczny i badania dodatkowe w poszczególnych podgrupach. U wszystkich pacjentów w badaniu RM obecne były zmiany ogniskowe hiperintensywne w sekwencji T2 w istocie białej. Tym samym Autorka dowodzi, że badanie metodą RM, które jest podstawowym narzędziem w diagnostyce różnicowej, może stać się głównym źródłem pomyłek diagnostycznych.

Obserwacje Doktorantki wykazały, że pacjenci z zajęciem OUN w przebiegu układowych chorób zapalnych mają bardziej bogatoobjawowy obraz kliniczny niż chorzy z SM, a występowanie takich objawów, jak gorączka, bóle mięśni i stawów, zmiany skórne, zaburzenia żołądkowo-jelitowe stanowi „czerwoną flagę” i budzi podejrzenie choroby innej niż SM.

Najtrudniejszą grupą pod względem diagnostyki byli pacjenci z SM i chorobami współtowarzyszącymi. Analiza badań obrazowych metodą RM wykazała, że lokalizacja ogniskowych zmian w ciele modzelowatym o typie „pióropusza Dawsona” i podnamiotowo silnie przemawia za rozpoznaniem MS.

Ciekawym spostrzeżeniem było stwierdzenie u pacjentów z innymi chorobami zapalnymi niż SM większej niż u chorych z SM atrofii podkorowej, mierzonej z zastosowaniem parametru liniowego BCR (wskaźnik bikaudalny).

Badania grubości warstw siatkówki metodą OCT nie dostarczyły markerów, które mogłyby być pomocne w diagnostyce różnicowej.

Badania płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) wykazały istotnie wyższe stężenia GFAP w grupie SM z chorobami współtowarzyszącymi niż w grupie chorych z MS, co może świadczyć, że choroby dodatkowe stanowią czynnik ryzyka progresji neurodegeneracji.

W żadnej z analiz surowicy krwi pacjentów nie znaleziono specyficznego biomarkera diagnostycznego.

W **Dyskusji** Doktorantka omawia uzyskane wyniki, wyjaśnia ich znaczenie i porównuje z danymi na ten temat w piśmiennictwie. Autorka odnosi się do każdej hipotezy, którą podjęła się weryfikować i poddaje ją gruntownej analizie. Interpretacja wyników jest wyważona, a

piśmiennictwo pozwala porównać dane uzyskane we własnym badaniu pacjentów z innymi tego typu analizami.

Efektom końcowym przeprowadzonych badań oraz ciekawie przeprowadzonej dyskusji jest 5 wniosków, które odpowiadają na postawione w celach kwestie. Wszystkie one odnoszą się do ważnych problemów i mają istotne implikacje kliniczne, stanowiąc cenne wskazówki diagnostyki różnicowej SM i innych chorób przebiegających ze zmianami hiperintensywnymi w sekwencji T2 w istocie białej w badaniu RM.

W opinii recenzenta wnioski, aczkolwiek bardzo ciekawe, są zbyt obszerne. Dla potencjalnego czytelnika bardziej odpowiedni byłby krótszy przekaz, który jednocześnie zachęciłby do zapoznania się z całą pracą.

Zalecałbym również przejrzanie spisu piśmiennictwa i ujednoczenie zapisu zgodnie z powszechnie przyjętymi standardami, np. systemem vancouverkim.

Podsumowując, mimo moich niewielkich uwag, rozprawa lek. Pauli Wildner 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 zespołu zajmującego się pacjentami ze stwardnieniem rozsianym. W jej realizacji autorka wykazała się dużą inwencją i umiejętnością samodzielnej pracy naukowej.

Rozprawa przygotowana pod kierunkiem promotora dr hab. n. med. Marioli Świderek-Matysiak i promotora pomocniczego dr n. med. Małgorzaty Siger przedstawia oryginalne rozwiązanie problemu naukowego i spełnia kryteria określone w art. 13 ust. 1 Ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki w związku z art. 179 ust.1 Ustawy z dnia 3 lipca 2018 roku. Dlatego mam zaszczyt wnosić do Wysokiej Rady Naukowej Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego w dziedzinie nauk medycznych.

Dr hab. n. med. Waldemar Broła