



WARSZAWSKI
UNIwersytet
MEDYCZNY

Katedra i Zakład Farmakologii
Doświadczalnej i Klinicznej

Warszawa, 31 lipca 2024 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Karoliny Kani
pt. „Znaczenie rokownicze objawów prodromalnych oraz wybranych czynników
radiologicznych i psychometrycznych w postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego”

Promotor: dr hab. n. med. Alicja Kalinowska-Łyszczarz, prof. UMP

Katedra Neurologii
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Stwardnienie rozsiane (SM), ze względu na bardzo indywidualną symptomatologię i trudny do przewidzenia przebieg niezmiennie stanowi rozległy obszar badań naukowych. Chociaż dzięki wprowadzeniu kolejnych już kryteriów diagnostycznych możemy rozpoznawać chorobę na coraz wcześniejszym etapie jej trwania nadal poszukujemy czynników, włączając w to objawy kliniczne, które można byłoby uznać za predyktory jej wystąpienia i postępu. W tym zakresie szeroko pojęte zaburzenia funkcji poznawczych mają szczególne znaczenie. Z jednej strony są wdzięcznym tematem badań i diagnostyki, z drugiej ich ocena jest czasochłonna, wymaga adekwatnej wiedzy i umiejętności, a z trzeciej, pomimo uciążliwości dla chorego występowania zaburzeń funkcji poznawczych nie dysponujemy skutecznymi metodami ich farmakoterapii. Z tego powodu na etapie przedklinicznym SM zaburzenia poznawcze mogą być pomijane i bagatelizowane zarówno przez samych chorych, ich bliskich, jak i przez lekarzy. Należy jednak pamiętać, że dostępność wielu leków modyfikujących przebieg choroby, które mogą ograniczyć postęp choroby i narastanie jej objawów, w tym także zaburzeń funkcji poznawczych stanowi zachętę do wczesnej diagnostyki. Ten obszar stanowi nadal ważny temat poszukiwań naukowych i rozwiązań praktycznych.

Wybór przez lek. Karolinę Kanię tematu rozprawy doktorskiej uważam zatem za w pełni uzasadniony i dający podstawy do oczekiwania istotnego poznawczo i klinicznie uzupełnienia dotychczasowej wiedzy. Ma on także wymiar praktyczny, może w istotny sposób poprawić opiekę nad pacjentami ze stwardnieniem rozsianym już na bardzo wczesnych etapach rozwoju choroby, a w przyszłości przełożyć się na ograniczanie ryzyka jej postępu poprzez właściwe wdrażanie rozwiązań terapeutycznych.

Podstawą rozprawy doktorskiej jest zestaw trzech artykułów naukowych, w tym dwóch oryginalnych opublikowanych w czasopiśmie *Neurologia Neurochirurgia Polska* w 2023 r. i 2024 r. oraz jednej pogładowej zaprezentowanej na łamach czasopisma *Frontiers in Neurology* w 2023 r. Na uwagę zasługuje zwartość czasowa i spójność tematyczna przedstawionego cyklu.

Układ rozprawy doktorskiej jest typowy dla rozpraw w formie omówienia opublikowanych artykułów. Liczy w sumie 109 stron i znajdują się w nim następujące części: wykaz skrótów, wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską, aktywność naukowa osoby ubiegającej się o nadanie stopnia naukowego doktora, wstęp, założenia i cele pracy, omówienie artykułów wchodzących w skład cyklu publikacji wraz z podrozdziałami, podsumowanie i wnioski, piśmiennictwo, streszczenie w języku polskim i angielskim, kopie artykułów stanowiących cykl publikacji, oświadczenia współautorów publikacji, orzeczenie komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu oraz źródła finansowania prac badawczych.

Wykaz skrótów został przygotowany wyczerpująco. Spis kluczowych dla powstania rozprawy publikacji Doktorantki obejmuje wspomniane wyżej dwa artykuły oryginalne oraz artykuł przeglądowy w czasopiśmie *Frontiers in Neurology*. Następujący w dalszej części opis aktywności naukowej lek. Karoliny Kani stanowi przekonujące dopełnienie informacji o Kandydatce do stopnia doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu. Lek. Karolina Kania, poza przedstawionymi publikacjami stanowiącymi podstawę do ubiegania się o stopień doktora, jest współautorką szeregu innych artykułów o istotnym sumarycznym wskaźniku oddziaływania. Co ważne, wszystkie te publikacje są spójne tematycznie i dotyczą szeroko pojętych zagadnień związanych ze stwardnieniem rozsianym. Dodatkowo, zgodnie z zamieszczonymi informacjami, Doktorantka prezentowała wyniki swoich badań na konferencjach międzynarodowych i krajowych. Była i jest także zaangażowana jako badacz w realizację projektów naukowych dotyczących uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu różnych chorób, w tym SM i tocznia rumieniowatego układowego.

Wstęp pracy stanowi zwięzłe i rzeczowe omówienie podstaw teoretycznych i praktycznych podjętych przez Doktorantkę badań. Lek Karolina Kania swobodnie porusza się w dotyczącej rozprawy doktorskiej tematyce, celnie i zręcznie dobrała informacje istotne z punktu widzenia opublikowanych prac. W umiejętny i analityczny sposób przedstawiła także tło merytoryczne interesujących ją w rozprawie doktorskiej zagadnień pomijając szerokie spektrum wiedzy na temat stwardnienia rozsianego, którą niewątpliwie posiada. W części *Założenia i cele pracy* jasno nakreśliła interesujące ją obszary w odniesieniu do opublikowanych prac oryginalnych oraz wskazała zakres przeglądu dotychczasowej wiedzy dotyczącej rozpowszechnienia oraz diagnozowania zaburzeń funkcji poznawczych w SM, także w kontekście skuteczności różnych terapii modyfikujących przebieg SM przedstawiony w pracy przeglądowej.

Kolejna, kluczowa część rozprawy to omówienie artykułów wchodzących w skład cyklu publikacji. Pierwsza z nich dotyczyła częstości występowania i wartości prognostycznej objawów prodromalnych u pacjentów z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego. Grupę badaną stanowiło 564 dorosłych chorych rekrutowanych do badania od listopada 2021 r. do kwietnia 2022 r. Dane na temat pacjentów zbierano za pomocą autorskiego kwestionariusza (ProdroMuS) podczas wizyt w ramach programu lekowego finansowanego ze środków publicznych. Dodatkowo, w momencie kwalifikowania do badania chorzy byli oceniani przez neurologa z wykorzystaniem skali EDSS.

Najczęściej zgłaszanym objawem prodromalnym było zmęczenie stwierdzone u 42% chorych, na kolejnych miejscach plasowały się bóle i zwroty głowy oraz zaburzenia snu. Warto zauważyć, że objawy te pojawiały się już 5 lat przed pierwszym rzutem. Ponadto Doktorantka wraz ze współautorami pracy stwierdzili, że chorzy, u których odnotowano wyższe wyniki w skali EDSS zgłaszali więcej objawów prodromalnych. Za szczególnie istotne w kontekście korelacji z wyższym wynikiem w EDSS uznano obecność zaburzeń pod postacią trudności w rozpoczęciu mikcji, zaburzeń poznawczych oraz dolegliwości bólowych. Wyniki zawarte w tej publikacji zwracają szczególną uwagę na związek między występowaniem niespecyficznych objawów, często bagatelizowanych przez chorych i ich lekarzy lub przypisywanych ogólnemu zmęczeniu i obciążeniu obowiązkami. Być może, między innymi dzięki publikacji lek Karoliny Kani, w przyszłości większą wagę będziemy przywiązywali do mało charakterystycznych objawów jakimi są zaburzenia funkcji poznawczych, bóle i zawroty głowy. Możliwe jest także uwzględnienie tego rodzaju objawów w zmieniających się kryteriach diagnostycznych choroby, a na pewno wskazanie na ich wartość we wzbudzaniu tzw. czujności neurologicznej.

Kolejny artykuł oryginalny wchodzący w skład cyklu publikacyjnego Doktorantki to długofalowa obserwacja obiektywnie zidentyfikowanych zaburzeń funkcji poznawczych oraz narastania niepełnosprawności u chorych z rzutowo-remisyjną postacią SM. Zastosowany w badaniu szeroki wachlarz testów neuropsychologicznych pozwolił na precyzyjne wskazanie domen poznawczych ulegających najszybszej degradacji, a także tych, które mogą ulec poprawie w trakcie stosowania terapii modyfikujących przebieg choroby. W badaniu oceniano 41 chorych kwalifikowanych do DMT w latach 2014-2015 choć w analizie *follow-up* uwzględniono już tylko 30 chorych, co było efektem braku możliwości kontaktu lub odmową przeprowadzenia badań kontrolnych. Wykonano nie tylko zakrojone na szeroką skalę badania neuropsychologiczne, ale ich wyniki korelowano z wynikami badań obrazowych przeprowadzonych za pomocą skanera o natężeniu pola 3 Tesle. Dodatkowo przanalizowano panel czynników uznanych za potencjalne biomarkery przebiegu choroby, wśród nich wybrane czynniki wzrostu i wybrane czynniki neurotroficzne. Komplet uzyskanych wyników przeprowadzonych badań był jasnym asumptem do przyjęcia coraz powszechniejszej dziś opinii, że postęp niepełnosprawności może dokonywać się niezależnie od aktywności rzutowej choroby, a atrofia mózgu, zwłaszcza atrofia istoty szarej, jest czynnikiem umożliwiającym przewidywanie wystąpienia zaburzeń funkcji poznawczych. Nie udało się natomiast wykazać istotnej predykcijnej roli znaczącej większości laboratoryjnych markerów ocenianych w pracy, co jest spójne i zgodne z dotychczasowymi wynikami innych autorów zajmujących się tą tematyką.

Ostatnia z publikacji stanowiących element rozprawy doktorskiej lek. Katarzyny Kani to analiza 44 badań klinicznych i obserwacyjnych z tzw. rzeczywistej praktyki klinicznej (RWD). Nawiązując do wcześniej przytaczanych prac oryginalnych Doktorantka wraz z współautorami dokonała przeglądu obu wspomnianych typów badań określających wpływ leków modyfikujących przebieg choroby na poprawę parametrów funkcji poznawczych u pacjentów z SM ocenianych przy pomocy testów neuropsychologicznych. W analizie wskazano najczęściej wykorzystywane testy oraz wpływ stosowanych leków na zmianę parametrów poznawczych.

Warto zauważyć, że w opisie przeprowadzonych i już opublikowanych badań lek. Karolina Kania nie tylko przedstawiła szczegółowo cele swoich prac, opis uzyskanych wyników, ale co warte podkreślenia, odniosła się krytycznie do ograniczeń i słabych stron przeprowadzonych badań uwzględniając zarówno metodologię, jak i uzyskane wyniki także w kontekście obecnie obowiązujących standardów.



Podsumowanie i wnioski są w mojej opinii trochę chaotyczne i wymieszane. Myślę, że wartościowe byłoby ich rozłączne potraktowanie. Sugerowałabym uwzględnienie w podsumowaniu najważniejszych wyników, a w ostatniej części sformułowanie wniosków, które mogłyby mieć także częściowo formę rekomendacji, np. dotyczących zachowania czujności neurologicznej u chorych zgłaszających zaburzenia funkcji poznawczych. Ponadto wartościowe byłoby wskazanie konieczności rozszerzenia badań diagnostycznych i monitorowania stanu chorego ze stwardnieniem rozsianym o panel testów neuropsychologicznych. Każde takie wskazanie toruje drogę do uzyskania w przyszłości standardowego i refundowanego dostępu do tego rodzaju diagnostyki, która nadal nie jest rutynowym i łatwo osiągalnym w warunkach polskich postępowaniem.

Spis piśmiennictwa został przygotowany bardzo starannie, uwzględnia ważne z punktu widzenia poruszanej tematyki i aktualne pozycje literaturowe.

Na podkreślenie zasługuje fakt, że rozprawę cechuje wysoka jakość nie tylko merytoryczna, ale także edytorska. Widać w niej dbałość o szczegóły, a pojedyncze i bardzo drobne niedociągnięcia (jak np. podwójne kropki w niektórych z przytaczanych pozycji literatury) nie wymagają szczegółowego wskazywania ani omawiania.

Podsumowując, całość opracowania przygotowanego przez lek. Karolinę Kanię oceniam bardzo wysoko. Praca spełnia wymogi stawiane rozprawom doktorskim określone w Ustawie o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki z dnia 14 marca 2003 r. z późniejszymi zmianami (Dz. U. nr 65, poz.595 z późn. zm.) oraz 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.). Doktorantka wykazała się umiejętnością zaplanowania, przeprowadzenia badań, analizy wyników i ich zaprezentowania w sposób rzeczowy i syntetyczny oraz dyskusji naukowej. Ponadto, lek. Karolina Kania dokonała krytycznego wyboru uzyskanych wyników umożliwiającego ich opublikowanie w formie artykułów naukowych.

Wobec powyższego rekomenduję Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu dopuszczenie lek. Karoliny Kani do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie, biorąc pod uwagę wartość merytoryczną pracy, jej walor poznawczy i praktyczny, opublikowanie prac w recenzowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym przedkładam Kapitulę Kolegium Nauk wniosek o wyróżnienie rozprawy doktorskiej lek. Karoliny Kani.

KIEROWNIK
Katedry i Zakładu Farmakologii
Doświadczalnej i Klinicznej
Centrum Badań Przedklinicznych/CePT

Prof. dr hab. med. Dagmara Mirowska-Guzel