



WARSZAWSKI
UNIwersYTET
MEDYCZNY

KATEDRA I KLINIKA NEUROLOGII

Warszawa, 30.09.2024

dr hab. n. med. Monika Nojszewska
Katedra i Klinika Neurologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny
Ul. Banacha 1A, 02-097 Warszawa

Ocena rozprawy doktorskiej lek. **Karoliny Kani** zatytułowanej:
**„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

Rozprawa doktorska dotyczy ważnego zagadnienia w praktyce klinicznej, jakim jest próba wyodrębnienia markerów rozwoju i przebiegu stwardnienia rozsianego (SM). SM to przewlekła, zapalno-demielinizacyjna choroba ośrodkowego układu nerwowego (OUN) o bardzo indywidualnym przebiegu, która dotyka przede wszystkim młodych dorosłych będąc jedną z głównych przyczyn niepełnosprawności w tej grupie wiekowej. SM nie można wyleczyć, możliwe jest jedynie zahamowanie postępu choroby osiągnięte dzięki przewlekłemu przyjmowaniu leków o działaniu immunomodulującym lub immunosupresyjnym. Takie postępowanie jest tym skuteczniejsze, im wcześniej zostanie wdrożone – pacjenci, którzy wcześniej w przebiegu choroby otrzymali skuteczną terapię mają bowiem istotnie mniejsze tempo narastania niepełnosprawności w porównaniu do pacjentów, którzy otrzymali takie leczenie z opóźnieniem. Stąd w ostatnich latach coraz więcej uwagi poświęca się najwcześniejszym etapom SM, co znajduje także odzwierciedlenie w modyfikacjach kryteriów rozpoznania choroby. Pozwalają one na istotne skrócenie czasu od wystąpienia pierwszych objawów choroby do postawienia rozpoznania SM, co przekłada się na możliwość wcześniejszego włączenia leczenia.

Tymi właśnie zagadnieniami w swojej pracy doktorskiej zajęła się lek. Karolina Kania. Uważam, że temat podjęty przez Doktorantkę jest niezmiernie ważny, a wyniki badań mogą przyczynić się do poszerzenia naszej wiedzy na temat rozwoju SM, wyodrębnienia grup chorych narażonych na szybsze narastanie niepełnosprawności oraz zaburzeń funkcji poznawczych, u których będzie można szybciej podejmować decyzje o włączeniu leczenia hamującego postęp choroby, co przyczyni się nie tylko do poprawy jakości ich życia, ale także umożliwi kontynuację pracy zarobkowej, utrzymanie niezależności czy kontaktów społecznych. m.in. z uwagi na fakt, że skuteczność terapii modyfikującej przebieg SM jest wyższa na wczesnych etapach choroby

Przedstawiona mi do recenzji praca lek. Karoliny Kani dotyczy znaczenia rokowniczego objawów prodromalnych oraz wybranych czynników radiologicznych i psychometrycznych w postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego. Rozprawa ma formę spójnego tematycznie cyklu trzech artykułów (2 prac oryginalnych oraz 1 pracy przeglądowej) opublikowanych w języku angielskim w recenzowanych czasopismach naukowych o wysokim IF oraz punktacji MEiN. Łączna punktacja rozprawy wynosi 340 punktów MEiN, wartość IF 9.2.

Poniżej przedstawiono wykaz w/w prac:

1. Karolina Kania, Wojciech Ambrosius, Klara Dyczkowska, Wojciech Kozubski, Alicja Kalinowska-Lyszczarz. *Prevalence and prognostic value of prodromal symptoms in relapsing-remitting multiple sclerosis*. Neurologia i Neurochirurgia Polska. 2023; 57(3):289-296. doi: 10.5603/PJNNS.a2023.0035
IF = 2.9, MEiN = 140 (praca oryginalna)
2. Karolina Kania, Mikołaj A. Pawlak, Maria Forycka, Monika Wilkosc-Dębczyńska, Sławomir Michalak, Agnieszka Łukaszewska, Aleksandra Wyciszkievicz, Aleksandra Wypych, Zbigniew Serafin, Justyna Marcinkowska, Wojciech Kozubski, Alicja Kalinowska-Lyszczarz. *Predicting Clinical Progression and Cognitive Decline In Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: a 6-year follow-up study*. Neurologia i Neurochirurgia Polska 2024 Feb 7. doi: 10.5603/pjnns.97714
IF = 2.9, MEiN = 100 (praca oryginalna)
3. Karolina Kania, Wojciech Ambrosius, Wojciech Kozubski, Alicja Kalinowska-Lyszczarz. *The impact of disease modifying therapies on cognitive functions typically impaired in multiple sclerosis patients: a clinician's review*. Frontiers in Neurology. 2023 Jul 12; 14:1222574. DOI: 10.3389/fneur.2023.1222574.
IF = 3.4, MEiN = 100 (praca przeglądowa)

Rozprawa liczy 101 stron i ma typowy układ dla prac doktorskich w formie cyklu publikacji. Zaczyna się od strony tytułowej, słów kluczowych, podziękowań, spisu treści. Następnie umieszczono wykaz stosowanych skrótów, wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską, wstęp, założenia i cele pracy, omówienie artykułów składających się na rozprawę doktorską (cel, materiały i metody, wyniki, dyskusja oraz wnioski), podsumowanie i wnioski, bibliografię, streszczenie w języku polskim i angielskim, kopie opublikowanych prac oraz

oświadczenia wszystkich współautorów publikacji określające ich udział w powstawaniu prac. Potem umieszczono potwierdzenie przez Przewodniczącego Komisji Bioetycznej, że prowadzone przez Doktorantkę badanie oparte o anonimowe ankiety nie nosi cech eksperymentu medycznego i nie wymaga opinii Komisji Bioetycznej oraz zgody Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym w Poznaniu na pozostałe badania wykorzystane przy tworzeniu prac wchodzących w skład cyklu. Na końcu znajduje się informacja o źródłach finansowania prac badawczych (grant Narodowego Centrum Nauki). W pracy cytowanych jest 114 pozycji piśmiennictwa, ale należy podkreślić, że piśmiennictwo znajduje się także na końcu każdej z prac składających się na cykl, co dodatkowo wydłuża jego listę. Udział Doktorantki w pracach polegał na głównej roli w pozyskiwaniu danych, ich analizie oraz napisaniu manuskryptu. Warto w tym miejscu zaznaczyć, że powstanie tych prac było możliwe dzięki współpracy przedstawicieli wielu dyscyplin zaangażowanych w badania nad stwardnieniem rozsianym - od neurologów i neuropsychologów po radiologów, analityków laboratoryjnych i statystyków.

We wstępie do rozprawy doktorskiej Autorka w bardzo przystępny dla czytelnika sposób przedstawia najważniejsze dane o stwardnieniu rozsianym, skupiając się na znaczeniu najwcześniejszych etapów choroby. Ma to przełożenie praktyczne – doprowadza bowiem do modyfikacji kryteriów diagnostycznych SM na przestrzeni lat, co pozwala na wcześniejsze postawienie rozpoznania choroby i – co za tym idzie – wcześniejsze włączenie leczenia modyfikującego przebieg SM, które tym skuteczniej hamuje narastanie niepełnosprawności im szybciej zostanie rozpoczęte. Autorka zwraca uwagę, że w wielu chorobach neurologicznych zmiany neuropatologiczne wyprzedzają pojawienie się objawów klinicznych nawet o kilkanaście lat. Przytacza tutaj definicje zarówno fazy przedklinicznej (brak objawów klinicznych, zmiany jedynie w badaniach neuropatologicznych lub biochemicznych) jak i prodromalnej (pojawienie się niespecyficznych objawów klinicznych), które funkcjonują w innych chorobach neurodegeneracyjnych czy autoimmunologicznych. Doktorantka opisuje także szczegółowo koncepcję tzw. zespołu radiologicznie izolowanego (RIS) oraz ewentualnych przesłanek do rozpoczęcia terapii w tej grupie chorych. Niezwykle istotne w kontekście skutecznego leczenia SM jest określenie czynników prognostycznych pozwalających na wyodrębnienie grupy chorych o niekorzystnym rokowaniu, u których decyzje terapeutyczne muszą być podejmowane szybko. W tym aspekcie brane są pod uwagę parametry kliniczne, radiologiczne oraz biomarkery laboratoryjne, które Autorka omawia w dalszej części Wstępu. Wśród objawów klinicznych w szczególności sposób wyróżnia i szczegółowo omawia zaburzenia funkcji poznawczych – często niedoszacowane z powodu braku rutynowego stosowania testów neuropsychologicznych, a w znaczący sposób upośledzające codzienne funkcjonowanie chorych. Wstęp stanowi spójną

pierwszą część rozprawy doktorskiej, właściwie uzasadniając podjęcie problemu badawczego w przedstawionej mi do recenzji pracy.

Według Doktorantki całokształt opisanych we Wstępie doniesień wskazuje, że istotna jest ocena znaczenia rokowniczego objawów prodromalnych oraz wybranych czynników radiologicznych i psychometrycznych u pacjentów z postacią rzutowo-ustępującą stwardnienia rozsianego. Doprowadziło to do sformułowania trzech celów szczegółowych rozwiniętych w pracy Doktorantki, którymi były:

1. analiza objawów prodromalnych występujących w okresie pięciu lat przed pierwszym rzutem SM w populacji 564 pacjentów z RRMS, od których uzyskano informacje za pomocą autorskiego kwestionariusza PRODROMUS:
 - 1.1. porównanie uzyskanych wyników z dostępnymi danymi z literatury
 - 1.2. ocena zgłaszanych objawów w zależności od płci i wieku zachorowania pacjenta oraz poszczególnych objawów jako czynników predykcyjnych postępu choroby definiowanego jako wzrost punktacji w skali EDSS
2. analiza wybranych parametrów biochemicznych oraz radiologicznych jako czynników predykcyjnych postępu niesprawności oraz zaburzeń funkcji poznawczych u pacjentów z RRMS leczonych DMTs w obserwacji sześcioletniej
 - 2.1. ocena funkcji poznawczych w grupie badanej w punkcie wyjściowym oraz po medianie 6 lat obserwacji przy pomocy ośmiu testów neuropsychologicznych, a następnie analiza, w których testach wystąpiła poprawa, a w których pogorszenie w obserwacji długofalowej
 - 2.2. ocena przebiegu klinicznego pacjentów z grupy badanej w perspektywie sześcioletniej, w szczególności ocena liczby rzutów i wzrostu punktacji w skali EDSS
 - 2.3. ocena, które z wyjściowych parametrów wolumetrycznych (m.in. wolumetria istoty szarej i białej mózgowia, z oceną objętości poszczególnych jąder podstawy i kory mózgu, oraz objętości splotu pajęczynówkowego) były czynnikami predykcyjnymi postępu niesprawności mierzonej w skali EDSS oraz pogorszenia wyników testów neuropsychologicznych
 - 2.4. ocena, które z wyjściowo oznaczonych parametrów biochemicznych (VEGF, sICAM-1, sVCAM-1, sPECAM1, NGF, BDNF, NT-4/5) były czynnikami predykcyjnymi postępu niesprawności mierzonej w skali EDSS oraz pogorszenia wyników testów neuropsychologicznych
3. przegląd dotychczasowej wiedzy medycznej dotyczącej rozpowszechnienia oraz metod diagnozowania zaburzeń funkcji poznawczych w SM a także skuteczności poszczególnych DMTs w kontekście tych zaburzeń

W pierwszej pracy oryginalnej (publikacja numer 1) profil objawów prodromalnych i ich możliwy związek z tempem późniejszego narastania niepełnosprawności oceniono w grupie 564 dorosłych pacjentów z RRMS wykorzystując autorski kwestionariusz „ProdroMuS”, w którym pytano o objawy poprzedzające (do 5 lat) wystąpienie pierwszego rzutu choroby. Czterystu sześćdziesięciu pięciu z 564 pacjentów (82,5%) zgłosiło w kwestionariuszu co najmniej jeden objaw prodromalny. Z liczbą zgłaszanych objawów istotnie korelowały następujące cechy: płeć żeńska, początek choroby w wieku 31–50 lat, wynik w skali EDSS $\geq 3,0$ w chwili włączenia do badania oraz wyższy roczny wzrost w skali EDSS ($p < 0,05$). Najczęściej zgłaszanym objawem prodromalnym było zmęczenie (42%), kolejne to: bóle głowy (35,46%), zawroty głowy (30,67%) oraz zaburzenia snu (29,26%). Autorka wykazała, że więcej objawów prodromalnych zgłaszali pacjenci z wyższym EDSS. Ponadto, w analizie wieloczynnikowej z wyższym EDSS w przyszłości istotnie korelowały: trudności z rozpoczęciem mikcji (podwyższenie EDSS o 0,6 pkt, $p = 0,041$), pogorszenie codziennego funkcjonowania na skutek obserwowanych przez pacjentów trudności poznawczych (podwyższenie EDSS o 0,5 pkt, $p = 0,015$) oraz dolegliwości bólowe (podwyższenie EDSS o 0,4 pkt, $p = 0,004$). Ponadto objawy takie jak dolegliwości bólowe, bóle głowy, zaburzenia snu, trudności poznawcze w szkole/pracy oraz pogorszenie codziennego funkcjonowania na skutek dolegliwości poznawczych występowały istotnie częściej w grupie z najszybszym stopniem niepełnosprawności wynoszącym $\geq 0,35$ pkt. w skali EDSS rocznie ($p < 0,05$ dla wszystkich korelacji). Doprowadziło to Doktorantkę do sformułowania tezy, że pacjenci z RIS powinni być oceniani w testach neuropsychologicznych, skali oceny męczliwości oraz pod kątem ewentualnych zaburzeń mikcji. Lepsze zrozumienie fazy przedklinicznej i prodromalnej SM jest konieczne celem prowadzenia odpowiedniej obserwacji klinicznej chorych skierowanej na możliwość wcześniejszego diagnozowania SM oraz wprowadzenia bardziej skutecznego leczenia jak najwcześniej po jego rozpoznaniu, co jest niezwykle ważnym wnioskiem praktycznym z klinicznego punktu widzenia.

W kolejnej pracy oryginalnej (publikacja numer 2) Autorka skupiła się na czynnikach predykcyjnych postępu choroby, zarówno w zakresie postępu niepełnosprawności ocenianej w skali EDSS, liczby rzutów, jak również narastania zaburzeń funkcji poznawczych. W tym celu w grupie 30 pacjentów z RRMS (leczonych w momencie włączenia do badania tzw. platformowymi lekami modyfikującymi przebieg choroby przez medianę 3 lat) przeanalizowała zmiany wyników ośmiu testów neuropsychologicznych w ciągu 6 lat obserwacji oraz jaki wpływ na te zmiany i na przebieg kliniczny SM miały wyjściowe parametry radiologiczne (parametry wolumetryczne w badaniu MRI) oraz biochemiczne [surowicze stężenia czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF), rozpuszczalnych form cząsteczek adhezyjnych (sICAM-1; sVCAM-1;

sPECAM1) oraz czynników neurotroficznych we frakcji mononuklearów krwi obwodowej (NGF, BDNF i neurotrofina 4/5)]. W punkcie końcowym obserwacji 87% pacjentów pozostawało na leczeniu o umiarkowanej skuteczności, 10% pacjentów przyjmowało leki o wysokiej skuteczności, zaś jeden pacjent zrezygnował z leczenia. W ciągu sześciu lat obserwacji pacjenci istotnie poprawili wyniki w trzech testach neuropsychologicznych: fluencji semantycznej, Kalifornijskim teście uczenia się językowego (CVLT) oraz Teście Rozumienia Słów; wyniki pogorszyły się tylko w Teście Figury Złożonej Rey'a (ROCF) kopii. Doktorantka nie wykazała by liczba rzutów choroby pomiędzy punktem baseline a follow-up wpływała na kontrolne wyniki testów neuropsychologicznych czy na końcowy wynik EDSS. Nie stwierdziła także istotnych statystycznie zależności pomiędzy zmianą wyniku w/w testów psychologicznych a pojawieniem się nowych zmian w sekwencji T2 lub zmian aktywnych w kontrolnych badaniach MRI mózgowia. Pacjenci, którzy pogorszyli się w skali EDSS w czasie trwania obserwacji, mieli natomiast istotnie mniejszą szansę na poprawę, zarówno w teście fluencji semantycznej, jak i w teście rozumienia słów. Autorka wykazała natomiast, że wyjściowe parametry radiologiczne, zwłaszcza większa objętość kory mózgu i całkowitej istoty szarej, istotnie korelowały z lepszym wynikiem EDSS oraz z poprawą wyników testów neuropsychologicznych w punkcie końcowym obserwacji. Istotna poprawa wyników testów językowych korelowała dodatkowo z wyjściową większą objętością kory mózgu oraz poszczególnych jąder podstawy (prawego jądra ogoniastego dla testu fluencji semantycznej; prawej gałki bladej i prawego jądra półłożącego dla Testu Rozumienia Słów, $p < 0,05$ dla wszystkich korelacji). Dodatkowo stwierdzono dodatnią korelację pomiędzy większą całkowitą objętością istoty szarej w punkcie wyjściowym a lepszymi wynikami w Teście Rozumienia Słów na wizycie końcowej ($p < 0,05$). Doktorantka wykazała także, że pogorszenie w skali EDSS na wizycie końcowej istotnie korelowało z niższą wyjściową objętością: lewej i prawej gałki bladej, prawego jądra ogoniastego, prawej skorupy, prawego jądra półłożącego, kory prawej i lewej półkuli mózgu oraz z całkowitą objętością istoty szarej (dla wszystkich korelacji $p < 0,05$). Wystąpienie rzutu choroby w ciągu obserwacji nie było istotnym predyktorem wzrostu EDSS ani pogorszenia wyników testów neuropsychologicznych w punkcie końcowym, ale wyjściowa objętość prawego i lewego splotu pajęczynkowego korelowała negatywnie z liczbą kolejnych rzutów w czasie obserwacji. Wyjściowe stężenia czynników biochemicznych nie miały wpływu na liczbę rzutów, pojawienie się nowych ognisk demielinizacyjnych w MRI czy wynik EDSS. W oparciu o otrzymane wyniki Autorka sformułowała wniosek, że skuteczne leczenie SM wpływa ochronnie na funkcje poznawcze (nie tylko na zahamowanie tempa narastania zaburzeń funkcji poznawczych, ale nawet na poprawę wyników testów neuropsychologicznych), a jednym z ważniejszych czynników predykcyjnych przyszłych deficytów poznawczych oraz narastania niepełnosprawności u pacjentów w SM jest ocena atrofii istoty szarej. Przekłada się to na aspekty praktyczne, co podkreśla Doktorantka –

ocena skuteczności leczenia powinna opierać się przede wszystkim na jego wpływie na objętość mózgu a dopiero dalej na liczbę rzutów u pacjenta, zwłaszcza w późniejszych etapach choroby.

W artykule przeglądowym Autorka poddała analizie 44 badania kliniczne oraz obserwacyjne z tzw. codziennej praktyki klinicznej (ang. Real World Data, RWD), oceniające skuteczność DMTs w kontekście wpływu na funkcje poznawcze, oceniane przy pomocy testów neuropsychologicznych w populacji pacjentów chorujących na SM – oceniła zastosowane testy psychologiczne, długość obserwacji i możliwe ograniczenia. Stwierdziła, że istnieje szereg dowodów na skuteczność w zakresie ochrony funkcji poznawczych poszczególnych grup leków stosowanych w terapii SM, gdyż w badanych populacjach obserwowano nie tylko brak pogorszenia, ale nierzadko także poprawę w testach psychometrycznych w trakcie prowadzonego leczenia. Podkreśliła także, że konieczne są dalsze badania nad tym zagadnieniem, najlepiej długoterminowe.

Omawiając każdą pracę wchodzącą w skład cyklu Doktorantka konfrontowała uzyskane przez siebie wyniki z danymi pochodzącymi z piśmiennictwa. Omówienie uzyskanych wyników w kontekście opublikowanych dotychczas prac świadczy o dobrej znajomości tematu przez Autorkę i dobrym posługiwaniu się literaturą. Doktorantka obiektywnie ocenia wybraną do przeprowadzenia badań metodologię omawiając nie tylko jej zalety, ale i wady. Zwraca także uwagę na ograniczenia prac związane m.in.

- z oparciem na zgłaszaniu subiektywnych odczuć pacjentów i brakiem grupy kontrolnej (praca 1)
- z małą liczebnością badanej grupy, niestandardowo wysokim odsetkiem kobiet, brakiem uwzględnienia ewentualnego wpływu zmian terapii w trakcie obserwacji oraz stosunkowo niewielką grupą pacjentów na leczeniu HET, co wynikało z ówczesnych zapisów programu lekowego, ograniczającego dostęp do takich terapii (praca 2)
- ze stosowaniem różnych testów neuropsychologicznych w analizowanych badaniach a także stosunkowo krótkim czasem obserwacji w większości badań (praca 3).

Wyniki badań przedstawione w powyższym cyklu publikacji stały się podstawą do podsumowania otrzymanych wyników oraz sformułowania przez Doktorantkę wniosków będących realizacją przyjętych celów pracy:

1. do objawów prodromalnych, których wystąpienie ma wpływ na tempo późniejszego narastania niesprawności należą: zaburzenia mikcji oraz odczuwane przez pacjenta pogorszenie funkcji poznawczych.

2. pacjenci z zespołem radiologicznie izolowanym powinni być oceniani w testach neuropsychologicznych oraz kwestionariuszach oceny męczliwości, istotny jest także wywiad w kierunku zaburzeń mikiacji.
3. Pacjenci z RRMS leczeni DMTs w obserwacji sześcioletniej poprawili wyniki w teście fluencji semantycznej, w kalifornijskim teście uczenia się językowego oraz w teście rozumienia słów.
4. pacjenci z SM leczeni DMTs w obserwacji sześcioletniej pogorszyli się istotnie jedynie w jednym z ośmiu ocenianych testów: Teście Figury Złożonej Rey'a (kopii)
5. na poprawę wyników istotnie wpływały wyjściowe parametry radiologiczne: objętość kory mózgu oraz poszczególnych jąder podstawy (prawego jądra ogoniastego dla testu fluencji semantycznej; prawej gałki bladej i prawego jądra półęzącego dla testu rozumienia słów)
6. liczba rzutów choroby pomiędzy punktem wyjściowym (baseline) a końcowym (follow-up) nie wpływała na kontrolne wyniki testów neuropsychologicznych oraz na wynik EDSS w końcowym punkcie obserwacji
7. pogorszenie w skali EDSS podczas wizyty follow-up korelowało z mniejszą szansą na poprawę wyników neuropsychologicznych
8. pogorszenie w skali EDSS podczas wizyty follow-up istotnie korelowało z niższą wyjściową objętością: lewej i prawej gałki bladej, prawego jądra ogoniastego, prawej skorupy, prawego jądra półęzącego, kory mózgu oraz z całkowitą objętością istoty szarej
9. wyjściowe parametry wolumetryczne (głównie istoty szarej mózgu) istotniej niż liczba rzutów czy nowych zmian demielinizacyjnych w sekwencji T2 wpływają na EDSS oraz funkcje poznawcze w perspektywie kilkuletniej
10. wyjściowa objętość splotu naczyniówkowego wpływała negatywnie na liczbę kolejnych rzutów choroby. Rola splotu naczyniówkowego w kontekście rokowania wymaga dalszych badań.
11. wyższe stężenia cząstek adhezyjnych w punkcie baseline korelowały z poprawą w teście rozumienia słów oraz CVLT podczas wizyty follow-up
12. wyjściowe stężenia czynników neurotroficznyc i cząstek adhezyjnych nie miały wpływu na liczbę rzutów, nowych zmian demielinizacyjnych w MRI czy wynik EDSS oceniany podczas wizyty follow-up. Rola biochemicznych czynników neurotroficznyc oraz cząstek adhezyjnych w przewidywaniu przebiegu SM nadal wymaga dalszych badań.
13. funkcje poznawcze u pacjentów z SM, choć fundamentalne dla codziennego funkcjonowania, nadal nie są rutynowo oceniane w codziennej praktyce klinicznej
14. dane z dotychczasowych badań klinicznych oraz obserwacyjnych z RWD dowodzą skuteczności dotychczas stosowanych DMTs w kontekście funkcji poznawczych, ale istotne

jest wprowadzenie tego punktu kontrolnego jako pierwszorzędowego celu oceny skuteczności leczenia w przyszłych badaniach.

Liczba wniosków różni się co prawda od liczby sformułowanych celów, niemniej jednak wnioski odpowiadają celom pracy, a sformułowanie dodatkowych wniosków służy doprecyzowaniu otrzymanych wyników.

W tym miejscu należy wspomnieć o pewnych spostrzeżeniach, które narodziły się po przeczytaniu pracy. Wydaje mi się, że bardzo ciekawym uzupełnieniem pracy byłoby porównanie wyników uzyskanych w zaproponowanych przez Doktorantkę testach neuropsychologicznych z wynikami uzyskanymi w rekomendowanym narzędziu przesiewowym do badania funkcjonowania poznawczego chorych z SM – testu SDMT, który obecnie uznawany jest za „złoty standard” w tej populacji pacjentów lub w jednym z rekomendowanych testów rutynowych (np. BICAMS). Myślę, że może to stanowić podstawę do dalszych badań. Przedstawione powyżej uwagi krytyczne nie pomniejszają w żadnej sposób ogólnej wartości pracy.

Praca jest napisana starannie i przejrzysto, zrozumiałym językiem, dobrze opracowana pod względem edytorskim. Czyta się ją dobrze, choć zdarzają się drobne błędy gramatyczne oraz redakcyjne, pojedyncze niezręczności językowe czy powtórzenia.

Podsumowując, Doktorantka zaplanowała i przeprowadziła badania w sposób poprawny pod względem metodologicznym, wykazała się gruntowną wiedzą dotyczącą tematu prowadzonych badań, pozwalającą na przeprowadzenie poprawnej i konstruktywnej dyskusji. Przedłożona praca spełnia wymagania stawiane pracom na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu, określone w art. 13 Ustawy z dn. 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. z 2017r., poz. 1789) oraz w art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1669 z późn.zm.), dlatego mam zaszczyt przedstawić Senatowi Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu wnioski o dopuszczenie doktoranta lek. med. Karoliny Kani do dalszych etapów postępowania doktorskiego.

Jednocześnie z wielką przyjemnością wnioskuję o wyróżnienie rozprawy. Wniosek o wyróżnienie motywuję wysoką jakością i nowatorstwem prowadzonych badań nad najwcześniejszymi etapami stwardnienia rozsianego, ważkością uzyskanych wyników dla dalszych badań zarówno nad patogenezą SM jak również efektywnością terapeutyczną leków hamujących postęp choroby oraz publikacją wyników w prestiżowych czasopismach z Listy Filadelfijskiej (pełne uzasadnienie w załączeniu).