

Warszawski Uniwersytet Medyczny

Autoreferat

dr n. med. Monika Nojszewska
Katedra i Klinika Neurologii

Warszawa 2020

1. Imię i nazwisko: Monika Magdalena Nojszewska

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe lub artystyczne – z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej.

- tytuł lekarza z wynikiem bardzo dobrym, Akademia Medyczna w Warszawie, I Wydział Lekarski (08.06.2000)
- stopień doktora nauk medycznych, nadany uchwałą Rady I Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Warszawie; tytuł rozprawy doktorskiej: „Ocena zajęcia ośrodkowej części układu słuchowego w chorobie Parkinsona z zaburzeniami funkcji poznawczych”, promotor: prof. dr hab. med. Katarzyna Rowińska-Marcińska, recenzenci: prof. dr hab. med. Grzegorz Opala, prof. dr hab. med. Waldemar Szelenberger (08.03.2006)
- dyplom specjalisty w dziedzinie neurologii (04.04.2007) - ocena bardzo dobra
- licencja EMG Polskiego Towarzystwa Neurofizjologii Klinicznej nr 114 (z dn. 22.04.2010)
- licencja PW Polskiego Towarzystwa Neurofizjologii Klinicznej nr 33 (z dn. 22.04.2010)
- stypendium EFNS dla młodych neurologów “Department to Department Programme” luty-kwiecień 2004

Neurologische Klinik mit Schlaganfallstation (Neurologie und Poliklinik)

Universität Heidelberg, Heidelberg, Niemcy

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych lub artystycznych.

- od 07.10.2010 - do chwili obecnej – Katedra i Klinika Neurologii, I Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny (uprzednio Akademia Medyczna w Warszawie); stanowisko: adiunkt
- od 2006 - do chwili obecnej – przykliniczna Poradnia Chorób Demielinizacyjnych, SP CSK
- od 05.2007 – do chwili obecnej – starszy asystent w Klinice Neurologii SP CSK
- 01.2007 - 04.2007 – młodszy asystent, Katedra i Klinika Neurologii AM,
- 01.10.2006 - 31.12.2006 - rezydent w Klinice Neurologii AM
- 2002 - 2007 – specjalizacja z neurologii, Katedra i Klinika Neurologii AM
- 2001 - 2006 – studia doktoranckie, Katedra i Klinika Neurologii AM
- 2000 - 2001 – staż podyplomowy, Samodzielny Publiczny Centralny Szpital Kliniczny nr 1 Akademii Medycznej w Warszawie
- 1994 - 2000 – studia I Wydział Lekarski, Akademia Medyczna w Warszawie

4. Omówienie osiągnięć, o którym mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy:

Tytuł osiągnięcia:

„Zastosowanie badań elektrofizjologicznych w diagnostyce rzadkich uwarunkowanych genetycznie oraz nabytych chorób pierwotnie mięśniowych.”

- I. Osiągnięcie zostało udokumentowane cyklem 5 **oryginalnych prac** opublikowanych w recenzowanych czasopismach znajdujących się w bazie Journal Citation Reports (JCR)
- **Sumaryczny współczynnik oddziaływania (impact factor, IF) wynosi: 9,019**

Lp.	Publikacje	IF / MNiSzW
1.	Nojszewska M , Gawel M, Szmidt-Salkowska E, Kostera-Pruszczyk A, Potulska-Chromik A, Lusakowska A, Kierdaszuk B, Lipowska M, Macias A, Gawel D, Seroka A, Kaminska AM. Abnormal spontaneous activity in primary myopathic disorders. Muscle Nerve 2017;56(3):427-432. doi: 10.1002/mus.25521.	2,496 / 70 pkt (stare: 25 pkt)
2.	Nojszewska M , Gawel M, Kierdaszuk B, Sierdzinski J, Szmidt-Sałkowska E, Seroka A, Kaminska AM, Kostera-Pruszczyk A. Electromyographic findings in sporadic inclusion body myositis. J Electromyogr Kinesiol 2018;39:114-119. doi: 10.1016/j.jelekin.2018.02.003.	1,753 / 70 pkt (stare: 30 pkt)
3.	Nojszewska M , Lusakowska A, Gawel M, Sierdzinski J, Sulek A, Krysa W, Elert-Dobkowska E, Seroka A, Kaminska AM, Kostera-Pruszczyk A. The needle EMG findings in myotonia congenita. J Electromyogr Kinesiol 2019;49:102362. doi: 10.1016/j.jelekin.2019.102362.	1,740 / 100pkt
4.	Gawel M, Szmidt-Salkowska E, Lusakowska A, Nojszewska M* , Sulek A, Krysa W, Rajkiewicz M, Seroka A, Kaminska AM. Value of short exercise and short exercise with cooling tests in the diagnosis of myotonic dystrophies (DM1 and DM2). Muscle Nerve 2014;49(2):277-83. doi: 10.1002/mus.23908. <i>* M. Nojszewska jest autorem korespondencyjnym</i>	2,283 / 70 pkt (stare: 25 pkt)
5.	Nojszewska M , Łusakowska A, Szmidt-Salkowska E, Gawel M, Lipowska M, Sułek A, Krysa W, Rajkiewicz M, Seroka A, Kaczmarek K, Kamińska AM. Peripheral nerve involvement in myotonic dystrophy type 2 - similar or different than in myotonic dystrophy type 1? Neurol Neurochir Pol 2015;49(3):164-170.	0,747 / 20 pkt (stare: 15 pkt)
	Łączny IF cyklu publikacji zaliczonych do osiągnięcia	9,019
	Łączna punktacja MNiSzW cyklu publikacji zaliczonych do osiągnięcia	330 pkt

Omówienie celu naukowego podjętych badań, uzyskanych wyników oraz wniosków i praktycznych implikacji przeprowadzonych badań.

Wprowadzenie – cel badań i ich uzasadnienie

Moje zainteresowania badawcze skupiają się na bardzo zróżnicowanej grupie chorób neurologicznych – chorobach nerwowo-mięśniowych, do których zaliczamy procesy chorobowe obejmujące zarówno komórki mięśniowe (tzw. choroby pierwotnie mięśniowe), komórki nerwowe obwodowego układu nerwowego (neuropatie) oraz złącze nerwowo-mięśniowe. Przedmiotem przeprowadzonych przeze mnie prac naukowo-badawczych są choroby pierwotnie mięśniowe – zarówno te nabyte, jak i te genetycznie uwarunkowane - ich rozpoznawanie oraz różnicowanie, ze szczególnym uwzględnieniem w procesie diagnostycznym zmian stwierdzanych w badaniu elektrofizjologicznym. Zarówno miopatie nabyte (zapalne), jak i genetycznie uwarunkowane należą do chorób rzadkich. Choroby rzadkie, zgodnie z przyjętą w Polsce a zaproponowaną przez Unię Europejską definicją epidemiologiczną, to schorzenia występujące u mniej niż 5 chorych na 10 000 osób. Większość z tych chorób ma podłoże genetyczne oraz przewlekły i na ogół ciężki przebieg. Według dostępnych szacunków na świecie rozpoznanie choroby rzadkiej może dotyczyć nawet 350 milionów ludzi, a w Polsce zgodnie z danymi Ministerstwa Zdrowia ok. 2,3 – 3 mln osób. Ze względu na rzadkość występowania, bardzo zróżnicowany obraz kliniczny oraz przebieg i związane z tym duże trudności w diagnostyce i postawieniu ostatecznego rozpoznania wiedza o tych chorobach była dotychczas niewielka. Przekłada się to niestety na aspekty praktyczne - osoby chorujące na choroby rzadkie bardzo często mają trudności z szybkim uzyskaniem właściwej diagnozy i rozpoczęciem leczenia - zwykle mija dużo czasu od momentu pojawienia się pierwszych objawów choroby do postawienia rozpoznania przez odpowiedniego specjalistę.

W chorobach pierwotnie mięśniowych sposób postępowania w dużej mierze zależy od etiologii schorzenia; w większości uwarunkowanych genetycznie miopatii brak jest obecnie skutecznej farmakoterapii, a podstawą leczenia jest systematyczna rehabilitacja. Są to więc choroby nieuleczalne i na ogół postępujące. Jednak w niektórych jednostkach chorobowych dysponujemy już dziś lekami, które skutecznie opóźniają postęp choroby a opracowane schematy opieki wielospecjalistycznej nad pacjentami pozwalają na poprawę komfortu ich życia. Stąd niezwykle istotna jest szczegółowa i szybka diagnostyka różnicowa zakończona postawieniem rozpoznania. Postawienie diagnozy ma ponadto istotne znaczenie nie tylko w ocenie rokowania u danego pacjenta, ale także w bardzo ważnej dla całej rodziny kwestii - oceny ryzyka zachorowania przez innych jej członków, co można uzyskać podczas porady genetycznej. W miopatiach nabytych, najczęściej zapalnych, szybka diagnostyka jest szczególnie istotna, dysponujemy tutaj bowiem leczeniem przyczynowym – lekami przeciwzapalnymi i immunomodulującymi, które - dzięki zahamowaniu procesu zapalnego - zapobiegają dalszemu postępowi choroby i w większości przypadków prowadzą do wyleczenia. Kluczową kwestią w tych chorobach jest jak najszybsze włączenie pacjentowi leczenia.

Podstawą różnicowania chorób pierwotnie mięśniowych jest:

1. zebranie dokładnego wywiadu z uwzględnieniem czasu wystąpienia pierwszych objawów choroby oraz szybkości ich narastania, obejmowania procesem chorobowym innych układów, a także występowania podobnych dolegliwości w rodzinie pacjenta, ważna jest również ocena deformacji układu kostno-szkieletowego, które mogą sugerować tło wrodzone;
2. ocena czynnościowa jednostki ruchowej (komórki mięśniowej i nerwów obwodowych) w badaniu elektrofizjologicznym (EMG). Zwykle ocena dotyczy zarówno parametrów

przewodzenia we włóknach ruchowych i czuciowych nerwów obwodowych (badanie neurograficzne, ENG) jak i czynności komórki mięśniowej (badanie elektromiograficzne, EMG). Standardowo wykonywane badanie EMG składa się z trzech etapów: oceny czynności spoczynkowej (badany mięsień jest rozluźniony), oceny potencjałów czynnościowych jednostki ruchowej podczas niewielkiego skurczu dowolnego mięśnia oraz oceny zapisu podczas maksymalnego skurczu badanego mięśnia. Dopiero zsumowanie stwierdzonych na wszystkich tych etapach badania odchyłeń od stanu prawidłowego pozwala na wypowiedzenie się o poziomie, na którym doszło do uszkodzenia – możliwe jest rozstrzygnięcie, czy mamy do czynienia z procesem pierwotnie mięśniowym, czyli dotyczącym komórki mięśniowej (tzw. zmiany miogenne) czy też proces odzwierciedla zmiany zachodzące w komórce obwodowego neuronu ruchowego (tzw. zmiany neurogenne). W specyficznych sytuacjach klinicznych, kiedy możemy podejrzewać proces, u podłoża którego leżą zmiany pobudliwości błony komórki mięśniowej dysponujemy ponadto tzw. testami aktywującymi umożliwiającymi wywołanie zmian potencjału czynnościowego błony komórki mięśniowej dzięki wykorzystaniu wysiłku fizycznego mięśnia oraz jego oziębienie (testy Fournier czy McManis). Dopiero wykonanie szczegółowej diagnostyki elektrofizjologicznej pozwala na ukierunkowanie dalszych etapów procesu diagnostycznego, w których wykonuje się biopsję mięśniową lub/i badania genetyczne. Niezwykle istotną rolę w odpowiednim doborze dalszych procedur diagnostycznych ma ukierunkowanie kliniczne – wytypowanie na podstawie badań elektrofizjologicznych mięśni do przeprowadzenia biopsji, wskazanie tych które mają największe szanse wykazać patologię czy zawężenie podejrzenia klinicznego umożliwiające przeprowadzenie badań genetycznych.

Dlatego w moich pracach podjęłam badania mające na celu identyfikację specyficznych konstelacji parametrów elektrofizjologicznych pozwalających na różnicowanie miopatii (m. in. poprzez stworzenie wzorca elektrofizjologicznego danej jednostki chorobowej) i dzięki temu skrócenie ścieżki diagnostycznej poprzez zawężenie pola diagnostycznego do określonych badań genetycznych czy wykonania biopsji z określonego mięśnia, a w efekcie optymalizację leczenia. Co istotne w badaniach oparłam się na grupach pacjentów z potwierdzonymi genetycznie schorzeniami, dzięki czemu uzyskane wyniki są bardziej wiarygodne. We wcześniejszych publikacjach na ten temat często opierano się wyłącznie na kryteriach klinicznych lub histopatologicznych, bez weryfikacji genetycznej, co może budzić obawy dotyczące niejednorodności badanej grupy chorych z uwagi na bardzo często występujący brak pełnej korelacji pomiędzy stwierdzaną mutacją genetyczną a wywoływanym przez nią obrazem klinicznym.

Opis celów i wyników poszczególnych prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego

W pierwszej pracy z cyklu *“Abnormal spontaneous activity in primary myopathic disorders”* (Nojszewska i wsp., 2017) opublikowanej na łamach czasopisma „Muscle and Nerve” zajęłam się bardziej szczegółowo zmianami rejestrowanymi podczas jednego z etapów badania elektromiograficznego – badaniem czynności spoczynkowej mięśnia – podczas diagnostyki u chorych z podejrzeniem chorób pierwotnie mięśniowych. Do badania włączyłam grupy pacjentów z potwierdzonymi genetycznie jednostkami chorobowymi o różnym podłożu molekularnym, stawiając hipotezę badawczą, że szczegółowa ocena pod kątem nasilenia zmian stwierdzanych w badaniu czynności spoczynkowej (spontaneous activity, SA) w pojedynczym

mięśniu oraz ich dystrybucja w tzw. mięśniach wskaźnikowych (4 grupy mięśniowe: mięśnie proksymalne oraz dystalne kkg i kkd) może być pomocna w ukierunkowaniu dalszego procesu diagnostycznego. W tym celu posłużyłam się umożliwiającą obiektywizację stwierdzanych nieprawidłowości skalą opracowaną przez Hanischa *i wsp.* (2014) i kwalifikującą zmiany na: występujące rzadko (< 25%), sporadyczne (25-50%), częste (51-75%) i uogólnione (> 75%) - w zależności od stopnia zajęcia procesem chorobowym mięśni. Rodzaje nieprawidłowości rejestrowane w ocenie spoczynkowej mięśnia klasyfikowane były, zgodnie z ogólnie przyjętą klasyfikacją zaproponowaną w 2001 roku przez American Association of Electrodiagnostic Medicine, do 4 grup: fibrylacje (fib.), dodatnie fale ostre (PSW), ciągi rzekomiotoniczne (CRD) oraz ciągi miotoniczne (MD). Trzeba tutaj podkreślić, że zgodnie z dzisiejszą wiedzą stwierdzenie któregokolwiek z wyżej wymienionych typów patologicznej SA w przynajmniej dwóch wkłuciach w jednym mięśniu jednoznacznie świadczy o nieprawidłowościach i wymaga dalszych badań.

Łącznie do badania zakwalifikowałam chorych z potwierdzonym genetycznie rozpoznaniem: dystrofii twarzowo-łopatkowo-ramieniowa (FSHD; 47 chorych), postępującej dystrofii Duchenne'a (DMD; 31 chorych) oraz Beckera (BMD; 29 chorych), dystrofii kończynowo-obręczowej typu 2A (LGMD-2D; 25 chorych), miopatii miofibrylarnej (MFM) spowodowanej mutacją w genie kodującym desminę (desminopatii; 14 chorych) oraz miopatii miotubularnej (centronuclear myopaty, CNM) spowodowanej mutacją w genie dynaminy 2 (*DNM2*) - 6 chorych. Ogólnie analizie poddałam zapisy z 433 mięśni: 110 dystalnych i 323 proksymalnych, mięśnie kończyn górnych stanowiły 48,9% analizowanych mięśni, zaś mięśnie kończyn dolnych - 51,1%.

W pracy aż w 86 mięśniach (16,8%) zarejestrowano patologiczną SA. Była ona rejestrowana często u pacjentów z CNM (66,7%) oraz desminopatią (61,5%), sporadycznie u chorych z DMD (45,2%) i BMD (27,6%) oraz rzadko u chorych z FSHD (14,9%) i LGMD-2A (12,0%), co było

różnicami istotnymi statystycznie. Zauważyłam także interesujące powiązanie - w podgrupach chorych z BMD i FSHD pacjenci, u których zarejestrowano patologiczną SA byli o dekadę starsi zarówno w chwili badania EMG jak i w momencie zachorowania od pacjentów bez stwierdzonej patologicznej SA w mięśniach (w obu przypadkach było to istotne statystycznie).

Kiedy podjęłam analizę dystrybucji stwierdzanych w mięśniach wskaźnikowych zmian okazało się, że występują wyraźne różnice pomiędzy poszczególnymi podgrupami chorych. Patologiczna SA była uogólniona w dystalnych mięśniach kończyn dolnych u chorych z desminopatią (81,8%) oraz CNM (50%). W podgrupie chorych z CNM zmiany były również często rejestrowane w mięśniach proksymalnych zarówno kończyn górnych (42,9%) jak i kończyn dolnych (28,6%). Podobnie częste zmiany rejestrowano w mięśniach proksymalnych kończyn dolnych w podgrupie chorych z DMD (35,5%). Co warto podkreślić u żadnego chorego z rozpoznaniem desminopatii, CNM oraz FSHD nie zarejestrowano patologicznej SA w mięśniach proksymalnych kończyn górnych.

Częstość występowania poszczególnych typów patologicznej SA różniła się także w zależności od rozpoznania klinicznego i była następująca: fibrylacje i dodatnie fale ostre najczęściej rejestrowano w mięśniach chorych z desminopatią (55,8%), DMD (22,6%) oraz CNM (16,7%), natomiast ciągi rzekmiotoniczne najczęściej rejestrowano w CNM (66,7%), desminopatii (46,2%) i DMD (29%).

Gdy poddałam analizie typ rejestrowanej patologicznej SA okazało się, że występowanie fibrylacji i dodatnich fal ostrych jest najbardziej charakterystyczne dla desminopatii i FSHD, natomiast ciągów rzekmiotonicznych dla CNM i LGMD-2A.

Bardzo istotną obserwacją z przeprowadzonej analizy był fakt, że uzyskane na podstawie badania elektrofizjologicznego wzorce zajęcia mięśni w poszczególnych jednostkach chorobowych pokrywały się z wynikami znacznie bardziej kosztownych badań obrazowych mięśni z wykorzystaniem rezonansu magnetycznego czy tomografii komputerowej.

Uzyskane przeze mnie wyniki pozwoliły na sformułowanie następujących wniosków:

1. występowanie patologicznej SA było częstsze w miopatiach związanych ze strukturalnymi zmianami we włóknach mięśniowych np. gromadzeniem białek lub wakuoli, zaburzeniami architektury włókien lub obecnością zapalenia. W miopatiach tych często dochodzi do funkcjonalnego odnerwienia włókien mięśniowych wynikającego z ich obumierania, procesów regeneracji i splittingu, co może tłumaczyć uzyskane wyniki.
2. szczególnie wnikliwa ocena pod kątem obecności SA w mięśniach powinna być przeprowadzana u chorych z nietypowym obrazem klinicznym pozwalającym podejrzewać chorobę pierwotnie mięśniową

Była to jedna z pierwszych prac w literaturze światowej oparta na dużych grupach chorych, w których chorobę rzadką potwierdzono genetycznie, a więc bardzo jednorodnych. Ma to szczególne znaczenie, gdyż z jednej strony niektóre fenotypy kliniczne miopatii wrodzonych mogą do złudzenia przypominać zupełnie inne jednostki chorobowe (np. fenotypowo MFM mogą przypominać dystrofię mięśniową i – co ciekawe - jako takie zostały też początkowo opisane w literaturze m.in. miotilinopatie jako LGMD typ 1A czy ZASPopatie jako odsiebne dystrofię mięśniowe), a z drugiej fenotypy kliniczne poszczególnych podtypów miopatii wrodzonych nakładają się na siebie i ostateczna diagnoza może być postawiona wyłącznie w oparciu o

badanie genetyczne. Dzięki dużej jednorodności grup udało się stworzyć wzorce elektrofizjologicznej zajęcia mięśni w poszczególnych chorobach.

Kolejna z cyklu praca „*Electromyographic findings in sporadic inclusion body myositis*” (Nojszewska M. i wsp., J Electromyogr Kinesiol 2018) dotyczyła diagnostyki elektrofizjologicznej bardzo rzadkiej choroby jaką jest sporadyczna postać wtrętowego zapalenia mięśni (sporadic inclusion body myositis, sIBM). Termin ten używany jest zazwyczaj do określenia miopatii o etiologii zapalnej z bardzo charakterystycznym wzorcem zajęcia mięśni obejmującym asymetryczne zaniki mięśni przedramion (głównie zginaczy nadgarstka oraz palców) w kkg a także mięśni czworogłowych ud w kkd, której pierwsze objawy pojawiają się w starszym wieku (na ogół > 50 rż). Pomimo niewielkiej częstości występowania ocenianej na 4,9 przypadków / 1 mln populacji (bez uwzględnienia wieku) sIBM jest uważany za najczęstszą i powodującą największą niepełnosprawność miopatię zapalną wśród osób powyżej 50rż. Pomimo klasycznego zaliczenia sIBM do miopatii zapalnych obecnie coraz częściej podkreśla się jego odmiennosc od typowo zaliczanych tutaj chorób jak zapalenie skórno-mięśniowe czy zapalenie wielomięśniowe, m.in. brak odpowiedzi na leczenie immunomodulujące czy immunosupresyjne oraz niejednorodność obrazu elektrofizjologicznego. Wśród przyczyn tych odmiennosci wymienia się współistnienie autoimmunologicznego procesu zapalnego oraz procesu zwyrodnieniowego w mięśniach chorych na sIBM. Podstawą rozpoznania tej choroby jest stwierdzenie w biopsji mięśnia charakterystycznych zmian morfologicznych: nacieków z limfocytów T i makrofagów, wodniczek z zasadochłonnymi ziarnistościami oraz złożonych z tubulofilamentów o średnicy 15 – 21 nm (widocznych w mikroskopie elektronowym) wtrętów kwasochłonnych w cytoplazmie. Problemem jest jednak znalezienie wszystkich tych zmian w biopsjach pobranych od pacjentów,

szczególnie w początkowym okresie choroby, nawet jeśli badanie to zostanie po pewnym czasie powtórzone. Zauważono, że kryteria rozpoznania sIBM oparte na badaniu histopatologicznym mięśnia mają co prawda bardzo wysoką specyficzność (98-100%), jednak różną - na ogół niską - czułość (od 11% do 84%) i są bardzo trudne do zastosowania w praktyce klinicznej. Biopsja mięśni pozostaje w tej jednostce chorobowej złotym standardem rozpoznania, jednak ostatnio coraz większą uwagę przywiązuje się do obrazu klinicznego i korelacji kliniczno-patologicznych, szczególnie w początkowym stadium choroby. Stąd bardzo intensywnie zmieniane na przestrzeni ostatnich lat kryteria rozpoznania sIBM. Co prawda w ostatnich kryteriach z 2013 roku badanie EMG nie zostało uwzględnione jako niezbędne do postawienia rozpoznania sIBM, jednak w praktyce klinicznej nadal odgrywa bardzo ważną rolę w procesie diagnostycznym, szczególnie w kwalifikacji pacjentów, u których należy przeprowadzić badanie histopatologiczne mięśni. W mojej pracy skupiłam się na analizie wyników badania EMG u chorych z pewnym (opartym na wyniku biopsji mięśnia) oraz prawdopodobnym rozpoznaniem sIBM (opartym o najnowsze opublikowane kryteria diagnostyczne ENMC), aby ocenić ich przydatność w diagnostyce sIBM, szczególnie w momencie wystąpienia pierwszych objawów choroby. Łącznie w pracy przedstawiłam wyniki uzyskane u 16 chorych z sIBM: u 10 z postawionym pewnym rozpoznaniem sIBM (clinico-pathologically defined) oraz u 6 z prawdopodobnym rozpoznaniem choroby według kryteriów opublikowanych przez Rose i wsp. w 2013 roku. U pacjentów wykonywano badanie elektrofizjologiczne zgodnie z zaleceniami American Association of Electrodiagnostic Medicine. Ocena czynności spoczynkowej, w tym klasyfikacja typów SA, przebiegała jak w opisywanej poprzednio pracy, a w celu obiektywizację stwierdzanych nieprawidłowości posłużyłam się skalą Kimury umożliwiającą ocenę stopnia nasilenia zmian rejestrowanych podczas obserwacji czynności spoczynkowej w pojedynczym mięśniu. Potencjały

czynnościowe jednostki ruchowej (PCJR) rejestrowane podczas niewielkiego skurczu dowolnego mięśni klasyfikowane były jako miopatyczne (niska amplituda, krótki czas trwania, typ rekrutacji - interferencyjna) lub „pseudoneurogenne” (wysoka amplituda lub/i długi czas trwania, często polifazowa, typ rekrutacji - zmniejszona). Analizowano także częstość występowania potencjałów o parametrach PCJR nie mieszczących się w granicach normy (tzw. outliers), jeśli w jednym mięśniu zarejestrowano ich trzy lub więcej.

Łącznie analizowałam wyniki badania 76 mięśni (28 dystalnych i 48 proksymalnych) u 16 pacjentów z sIBM (mięśnie kkg stanowiły 43,4%, zaś kkd – 56,6% badanych mięśni). Patologiczną SA zarejestrowano w 28,9% badanych mięśni, najczęściej w kkd (w m. piszczelowym przednim – 40% i czworogłowy uda – 28%), a najczęstszym typem patologicznej SA były fibrylacje. Zaobserwowano jednak ciekawą korelację – fibrylacje i dodatnie fale ostre częściej występowały w mm. kkd, podczas gdy ciągi rzekomomiotoniczne w m. dwugłowym ramienia. Analizując oddzielnie dwie podgrupy pacjentów wykazałam, że patologiczna SA częściej rejestrowana jest w mięśniach chorych w podgrupie z prawdopodobnym sIBM (43,5% vs 26,4% w podgrupie z pewnym sIBM). Były to wyniki znacząco różniące się od opublikowanych dotychczas w literaturze światowej, gdzie patologiczną SA rejestrowano u wszystkich lub prawie wszystkich chorych z sIBM - w ostatniej pracy Kazamel *i wsp.* (2016) u 80% chorych, głównie w m. dwugłowym ramienia. Różnice te mogą wynikać z faktu, że badana przez mnie grupa była wyraźnie młodsza w chwili badania (58 lat vs 63-65 lat w poprzednich pracach) a pierwsze badanie EMG wykonano wcześniej od wystąpienia pierwszych objawów choroby (średnia 5,8 lat – mediana 3 lata – w porównaniu do badań wcześniejszych: 7,0-8,5 roku). Pozwoliło to na wykazanie, że pojawianie się patologicznej SA w mięśniach chorych z sIBM związane jest z postępującym uszkodzeniem

komórek mięśniowych związanym z progresją choroby oraz wiekiem, czego w dotychczas opublikowanych pracach nie stwierdzano.

Równie ważnym wynikiem, było istotnie częstsze rejestrowanie miogennych PCJR w podgrupie pacjentów z prawdopodobnym sIBM (62,5% vs 37,7% mięśni w pewnym sIBM), szczególnie w m. piszczelowym przednim (100%) oraz mm. ksobnych kończyn (po 62,5% w m. dwugłowym ramienia i czworogłowym uda). Natomiast w podgrupie chorych z potwierdzonym histopatologicznie sIBM przeważały „pseudoneurogenne” PCJR, co było szczególnie widoczne w mm. kkd. Co istotne w żadnej z podgrup pacjentów nie wykazano, aby wyniki badania EMG korelowały z czasem trwania choroby, choć był on prawie dwukrotnie krótszy w podgrupie chorych z potwierdzonym histopatologicznie sIBM.

sIBM zaliczany jest do chorób pierwotnie mięśniowych, stąd obecność miopatycznych PCJR nie była zaskoczeniem. Zarejestrowanie „pseudoneurogennych” PCJR może być wynikiem martwicy uszkodzonych i odnerwionych włókien mięśniowych, podziału przetrwałych włókien (tzw. splittingu), ich reinerwacji co prowadzi do przebudowy jednostki ruchowej i odzwierciedla zachodzący w mięśniu proces zwyrodnieniowy (którego obecność potwierdza badanie histopatologiczne mięśnia). Otrzymane wyniki pozwoliły mi na wysunięcie hipotezy, że badane przeze mnie podgrupy chorych z sIBM odzwierciedlają złożoną etiologię choroby opartą na współistnieniu dwóch mechanizmów – zapalnego i neurogeneracyjnego. W podgrupie chorych z potwierdzonym histopatologicznie sIBM dominuje proces zwyrodnienia mięśni, który dodatkowo narasta znacznie szybciej niż w podgrupie chorych z prawdopodobnym sIBM, gdzie dominuje tłący się autoimmunologiczny proces zapalny z obecnością miopatycznych PCJR oraz nasiloną patologiczną czynnością spoczynkową w badaniu EMG.

Pozwoliło mi to, po raz pierwszy w literaturze, na wydzielenie dwóch wzorców wyników uzyskiwanych w badaniu EMG w sIBM, na które musimy zwracać uwagę prowadząc diagnostykę przy podejrzeniu tej choroby i które powinny skłaniać do poszerzenia diagnostyki w tym kierunku:

1. obecność „pseudoneurogennych” PCJR, często polifazowych, praktycznie bez patologicznej czynności spoczynkowej, głównie w mięśniach kończyn dolnych (charakterystyczna dla rozpoznania potwierdzonego histopatologicznie sIBM, gdzie odzwierciedla szybko postępujący proces degeneracyjny w mięśniu)
2. obecność miopatycznych PCJR wraz z nasiloną czynnością spoczynkową, głównie pod postacią fibrylacji i dodatnich fal ostrych, szczególnie w mięśniach kończyn dolnych (charakterystyczna dla rozpoznania prawdopodobnego sIBM i odzwierciedla aktywny proces zapalny)

Dodatkowo udało mi się udowodnić, że pojawianie się patologicznej SA w mięśniach chorych z sIBM związane jest z postępującym uszkodzeniem komórek mięśniowych związanym progresją choroby oraz wiekiem.

Znaczenie badania elektrofizjologicznego w diagnostyce chorób pierwotnie mięśniowych podjęłam także w pracy *„The needle EMG findings in myotonia congenita”* (Nojszewska M. i wsp., J Electromyogr Kinesiol 2019). Miotonia wrodzona to choroba charakteryzująca się zaburzeniami relaksacji mięśni szkieletowych, szczególnie widocznymi po wykonaniu wysiłku fizycznego (miotonia kliniczna). Jest to najczęstsza wrodzona kanałopatia mięśniowa spowodowana mutacjami w genie *CLCN1* kodującym kanał chlorkowy błony mięśniowej, co skutkuje jej względną depolaryzacją. Wyróżniamy dwa typy choroby o odmiennym dziedziczeniu

– autosomalnie recesywnie dziedziczną cięższą formę choroby (miotonię Beckera, BMC) oraz dziedziczną autosomalnie dominująco formę o mniejszym nasileniu objawów (miotonię Thomsena, TMC). W obu formach objawy miotonii są największe po wykonaniu ruchów dowolnych oraz ulegają poprawie wraz z powtarzalną aktywnością, co nosi nazwę zjawiska rozgrzania („warm-up” phenomenon). Potwierdzeniem nadpobudliwości błony komórki mięśniowej w badaniu EMG jest stwierdzenie podczas oceny czynności spoczynkowej charakterystycznych wyładowań zwanych ciągami lub wyładowaniami miotonicznymi (MD) z typowymi stopniowymi zmianami częstotliwości i amplitudy wyładowań, które sprawiają, że w głośniku aparatu EMG można usłyszeć dźwięk przypominający pikujący bombowiec lub uruchomienie silnika motocykla (tzw. miotonia elektryczna). Stwierdzenie w badaniu EMG obecności MD powinno skutkować wykonaniem testów aktywacyjnych z wykorzystaniem wysiłku fizycznego i oziębienia (tzw. testy Fournier) a zsumowanie wyników badania elektrodą igłową i testów aktywacyjnych w powiązaniu z obrazem klinicznym i wywiadem rodzinnym ukierunkować dalszą diagnostykę genetyczną w kierunku kanałopatii.

Celem pracy była dokładna charakterystyka elektrofizjologiczna pacjentów z MC oraz próba oceny przydatności tej metody badawczej w diagnostyce różnicowej obu postaci choroby. Do badania włączyłam 36 chorych z potwierdzonym genetycznie rozpoznaniem miotonii wrodzonej – u 30 potwierdzono BMC, zaś u 6 chorych TMC. Łącznie zbadano 191 mięśni (70 proksymalnych, 68,6% stanowiły mięśnie kończyn górnych). W 95,8% zbadanych mięśni chorych z MC zarejestrowałam MD: w 100% mięśni chorych z BMC i w 80% mięśni chorych z TMC. Główna, istotna statystycznie, różnica dotyczyła dystalnych mięśni kończyn (m. międzykostnego I i piszczelowego przedniego), gdzie MD były uogólnione (stopień 4 wg skali Kimury) u chorych z TMC a tylko częste (stopień 3) u chorych z BMC. Obie formy różniły się nie tylko stopniem

nasilenia MD w poszczególnych mięśniach, ale także ich typem. W BMC przeważał typ 2 (wyładowania o tylko zmniejszającej się amplitudzie i częstotliwości) lub wzorzec mieszany (obecność zarówno wyładowań miotonicznych typu 1 = klasycznych oraz typu 2 w jednym mięśniu), głównie w mięśniach ksobnych kończyn. Według naszej wiedzy było to pierwsze doniesienie w literaturze światowej o takich różnicach w ocenie czynności spoczynkowej w obu formach MC. W badaniu potwierdziłam także umiarkowaną do silnej korelację pomiędzy wartościami poszczególnych parametrów PCJR (amplitudą, czasem trwania oraz wskaźnikiem SI) w mięśniach kończyn dolnych a czasem trwania choroby. Ponadto umiarkowaną korelację pomiędzy w/w parametrami PCJR a czasem trwania choroby wykazałam także w m. dwugłowym ramienia, ale wyłącznie w podgrupie chorych z BMC. W nieco ponad 20% mięśni chorych z MC zarejestrowałam PCJR, które zostały sklasyfikowane jako miopatyczne, u chorych z TMC stwierdziłam je w mięśniach kończyn górnych, natomiast w BMC w mięśniach dystalnych kończyn. Zarejestrowanie „pseudoneurogennych” PCJR było wielką rzadkością w tej grupie chorych – ich obecność stwierdziłam wyłącznie u 5 pacjentów (4 mężczyzn) z BMC, u których w badaniu neurologicznym potwierdzono utrwalony niedowład mięśni dystalnych. Jednak „pseudoneurogenne” PCJR były rejestrowane tylko w mięśniach klinicznie wolnych od niedowładu, natomiast we wszystkich osłabionych mięśniach u tych chorych rejestrowałam miopatyczne PCJR. Co ciekawe byli to chorzy z najdłuższym czasem trwania MC (średnio powyżej 52 lat) oraz pojawieniem się pierwszych objawów choroby przed ukończeniem 7 roku życia. Warto tutaj zaznaczyć, że utrwalony niedowład nie jest charakterystyczną cechą MC, w przeciwieństwie do przejściowego osłabienia mięśni np. po wysiłku fizycznym u chorych z BMC opisywanego przez wielu autorów w tej jednostce chorobowej. Uzyskane przez mnie wyniki są zgodne z najnowszymi opublikowanymi wynikami badań obrazowych (usg i MRI mięśni), w

których potwierdzono korelację pomiędzy nasileniem zmian strukturalnych w mięśniach a czasem trwania objawów miotonii, głównie u chorych z BMC.

Wyniki mojej pracy, w połączeniu z wynikami badań radiologicznych mięśni, potwierdzają, że w przebiegu MC (podobnie jak w przebiegu dystrofii miotonicznych) może dochodzić do pojawiania się zmian strukturalnych w mięśniach i jest to uzależnione zarówno od czasu trwania choroby jak i nasilenia objawów klinicznych miotonii. Jako jeden z proponowanych mechanizmów odpowiedzialnych za pojawianie się tych zmian wymienia się wpływ nadpobudliwości błony komórki mięśniowej. Z jednej strony opisywana jest kumulacja następczej depolaryzacji prowadząca do samopodtrzymującej się aktywności (nadpobudliwości), z drugiej natomiast nie można wykluczyć, że duża depolaryzacja (10-20mV) może wprowadzać kanały sodowe w stan nieaktywny i doprowadzać tym samym do braku pobudliwości błony komórki mięśniowej (co klinicznie objawia się osłabieniem mięśni). Utrzymujące się przez dłuższy czas podwyższenie stężenia sodu wewnątrz komórki mięśniowej może doprowadzać do jej uszkodzenia, co klinicznie objawia się przetrwałym osłabieniem mięśni a nawet wytworzeniem przykurczów. Drugim proponowanym mechanizmem doprowadzającym do powstania opisywanych zmian może być mechanizm znany z badań nad zdrowym mięśniem poddanym wysiłkowi fizycznemu – przemieszczanie wody z przestrzeni wewnątrz- do zewnątrzkomórkowej, wzrost objętości wody w przestrzeni zewnątrzkomórkowej oraz naczyniowej a także zmiana proporcji pomiędzy wodą „wolną” a wodą „związaną” w makromolekułach.

Po raz pierwszy udało mi się udowodnić pozytywną korelację pomiędzy wartościami parametrów PCJR a czasem trwania choroby MC – doprowadza to u niektórych chorych o najdłuższym czasie trwania choroby do rejestracji potencjałów klasyfikowanych jako „pseudoneurogenne”. Częściej dzieje się tak u mężczyzn, dlatego nie mogę wykluczyć, że istnieją jakieś czynniki zależne od płci,

które odgrywają istotną rolę w uaktywnieniu mechanizmu kompensacyjnego w mięśniach, które nie uległy jeszcze osłabieniu, mającego na celu przeciwdziałanie narastającemu niedowładowi pozostałych mięśni objętych procesem degeneracji. Stąd rejestracja „pseudoneurogennych” PCJR możliwa jest tylko u chorych z potwierdzonym w badaniu neurologicznym niedowładem mięśni, ale wyłącznie w mięśniach bez niedowładów.

Przeprowadzone badanie potwierdza, że klasyczne badanie EMG może nadal być pomocne w diagnostyce pacjentów z objawami miotonii, a w połączeniu z wynikami testów aktywacyjnych może ukierunkowywać dalszą diagnostykę genetyczną.

Ostatnie dwie prace z cyklu obejmowały problematykę zastosowania badań elektrofizjologicznych w dystrofiach miotonicznych (DM), ze szczególnym uwzględnieniem możliwości różnicowania pomiędzy DM1 a DM2. Dystrofia miotoniczna jest najczęstszą dystrofią mięśniową wieku dorosłego (częstość występowania 10-14 przypadków / 100 000 osób). Charakteryzuje się postępującym osłabieniem mięśni, występowaniem objawów miotonii oraz zajęciem innych niż mięśnie układów m.in. oczu, serca, organów wewnętrzwydzielniczych czy ośrodkowego układu nerwowego. Wyróżniamy 2 typy DM, oba dziedziczone w sposób autosomalny dominujący: DM1 [mutacja dynamiczna – niestabilna liczba powtórzeń (CTG)_n w nieulegającym translacji końcu 3' genu DMPK w locus 19q13.3] oraz DM2 [mutacja dynamiczna – niestabilna liczba powtórzeń (CCTG)_n w obrębie 1 intronu genu CNBP w locus 3q21]. Obie choroby są chorobami RNA, w których nieprawidłowe transkrypty genów (mRNA) zawierające zwiokrotnione powtórzenia CTG lub CCTG zaburzają składanie (splicing) innych genów co jest przyczyną występowania zaburzeń wieloukładowych. W odróżnieniu od DM2, w DM1 występuje korelacja pomiędzy liczbą

powtórzeń CTG a nasileniem objawów choroby oraz zjawisko antycypacji charakteryzujące się wcześniejszym wiekiem zachorowania oraz większym nasileniem objawów choroby w kolejnych pokoleniach. Ogólnie przyjmuje się, że DM2 jest łagodniejszą postacią choroby niż DM1.

Pierwsza z prac „*Value of short exercise and short exercise with cooling tests in the diagnosis of myotonic dystrophies (DM1 and DM2)*”, w której byłam autorem korespondencyjnym (Gaweł M. i wsp., Muscle Nerve 2014) dotyczyła wykorzystania wyników testów aktywacyjnych Fournier do różnicowania pomiędzy DM1 a DM2. W 2004r. oraz 2006 r. zespół Fournier i wsp. opisując nową metodę badawczą wykorzystującą wysiłek fizyczny oraz oziębienie mięśnia do prowokowania zmian pobudliwości błony komórki mięśniowej i tworząc różne wzorce zachowań amplitudy odpowiedzi M w m. odwodzicielu palca V w zależności od leżącej u podłoża typu kanałopatii (m.in. chlorkowej, sodowej czy wapniowej), wykazali możliwość jej zastosowania w diagnostyce różnicowej zespołów miotonicznych. W pracy tej podjęłam temat możliwości wykorzystania krótkiego testu wysiłkowego (short exercise test, SET) oraz krótkiego testu wysiłkowego z oziębieniem (short exercise test with cooling, SETC) do różnicowania pomiędzy DM1 a DM2. Do pracy włączono chorych z potwierdzonym genetycznie rozpoznaniem DM1 - 32 chorych oraz DM2 - 28 pacjentów. Były to najliczniejsze dotychczas opisane w piśmiennictwie grupy z potwierdzeniem genetycznym choroby. Badania SET i SETC przeprowadzono według opisanego we wcześniejszym piśmiennictwie protokołu. W pracy wykazałam znaczące (nieco ponad 25%) obniżenie amplitudy odpowiedzi M po wysiłku fizycznym w pierwszej z trzech prób SET u chorych z DM1, podczas gdy w DM2 amplituda odpowiedzi nie ulegała istotnym zmianom. Podobny wzorzec zmian, choć nieco mniejszy spadek amplitudy odpowiedzi M (ok. 20%), u chorych z DM1 zaobserwowałam także w SETC. Także w tym teście nie stwierdziłam istotnych zmian amplitudy odpowiedzi M u chorych z DM2. Wyniki tej pracy wskazują, że u podłoża miotonii w obu tych

jednostkach chorobowych leżą inne procesy – hipotetycznie odmienna reakcja na wysiłek fizyczny i zmianę temperatury może świadczyć o nieprawidłowym funkcjonowaniu różnych kanałów jonowych w błonie komórki mięśniowej, choć wspólnym mianownikiem wydają się być zaburzenia funkcji kanałów chlorkowych. Wykazano bowiem, że obniżenie przewodnictwa chlorkowego do 40% wartości prawidłowych powoduje jedynie zmienne i krótkie przedłużenie skurczu mięśnia, podczas gdy dopiero spadek do 18% wartości uznawanych za normę wywołuje klinicznie jawną miotonię. Wydaje się, że jednym z mechanizmów odpowiedzialnych za wyraźne różnice pomiędzy pacjentami z DM1 a DM2 nie tylko w badaniu neurologicznym (nasilenie objawów miotonicznych), ale także stwierdzonych przeze mnie w testach SET i SETC może być różny stopień dysfunkcji kanałów chlorkowych w obu schorzeniach. Innym wytłumaczeniem może być dysfunkcja kanałów wapniowych, szczególnie u chorych z DM2. Nie można także wykluczyć innego wpływu obu chorób na przewodnictwo potasowe. Pomimo braku jednoznacznego wytłumaczenia stwierdzonych przeze mnie zmian wydaje się, że zajęcie w różnym stopniu kanałów jonowych odpowiedzialnych za przewodnictwo impulsów przez błonę komórki mięśniowej leży u podstaw różnego nasilenia objawów klinicznych miotonii oraz zmian w testach aktywacyjnych u chorych z DM1 i DM2. Ważnym wkładem mojej pracy do praktyki klinicznej jest udowodnienie, że zastosowanie testów elektrofizjologicznych, które są mało inwazyjne i na ogół dobrze tolerowane przez pacjentów stanowi cenną metodę w diagnostyce różnicowej DM a ich wyniki są pomocne w planowaniu dalszej diagnostyki genetycznej.

W kolejnej pracy pt. *„Peripheral nerve involvement in myotonic dystrophy type 2 - similar or different than in myotonic dystrophy type 1?”* (Nojszewska M. i wsp., Neurol Neurochir Pol 2015) przedstawiono wyniki badań neurograficznych jako metody wspomagającej w diagnostyce

różnicowej pacjentów z DM1 oraz DM2. Do badania włączyłam 30 pacjentów z potwierdzoną genetycznie DM2 oraz 32 chorych z DM1. U wszystkich przeprowadzono szczegółowe badanie neurologiczne oraz badania przewodzenia impulsów nerwowych we włóknach ruchowych i czuciowych nerwów obwodowych (n. łokciowy, pośrodkowy, strzałkowy lub piszczelowy oraz łydkowy). U prawie 27% chorych z DM2 oraz nieco ponad 28% pacjentów z DM1 stwierdzono nieprawidłowości w badaniu neurograficznym, jednak kryteria elektrofizjologiczne pozwalające na rozpoznanie polineuropatii spełnione zostały jedynie u nieco ponad 13% chorych z DM2 oraz 12,5% chorych z DM1. W większości przypadków była to czuciowa polineuropatia aksonalna. Główne nieprawidłowości dotyczyły amplitudy odpowiedzi czuciowej w n. łokciowym i pośrodkowym u chorych z DM2 oraz amplitudy odpowiedzi czuciowej w n. łokciowym w DM1. Wykluczono możliwość występowania neuropatii z ucisku. W pracy wykazałam, że w DM2 dochodzi do niewielkiego zajęcia nerwów obwodowych, choć wcześniejsze prace podkreślały prawidłowe wyniki badań neurograficznych w tej jednostce chorobowej. Trzeba natomiast podkreślić, że badane w nich grupy były znacznie mniej liczne, a w tych najwcześniejszych rozpoznanie DM2 było podstawione wyłącznie na podstawie obrazu klinicznego choroby (bez potwierdzenia genetycznego).

Zarówno w DM1 jak i DM2 stwierdzone w badaniu neurograficznym przypadki polineuropatii wykazały jedynie podkliniczne zajęcie obwodowego układu nerwowego (brak skarg chorych na objawy czuciowe, brak odchyień w badaniu neurologicznym), nie stwierdzono także korelacji pomiędzy obecnością polineuropatii a wiekiem pacjentów czy czasem trwania choroby. Oznacza to, że zajęcie nerwów obwodowych wydaje się postępować niezależnie od nasilenia objawów miopatii. Ponadto nie wykazałam związku pomiędzy odchyleniami w badaniu neurograficznym a zajęciem innych układów m.in. cukrzycą, zaburzeniami czynności tarczycy czy hiperlipidemią,

które składają się na obraz dystrofii miotonicznej a mogą doprowadzać do rozwoju neuropatii. Część autorów sugerowała, że zajęcie nerwów obwodowych zarówno w DM1 jak i DM2 jest wtórne do zaburzeń metabolicznych czy endokrynologicznych. Wyniki mojej pracy przeczą tej hipotezie i wskazują, że zajęcie obwodowego układu nerwowego w DM odzwierciedla raczej rozprzestrzenianie się choroby na kolejny, poza mięśniowym, układ.

Wnioski i praktyczne implikacje przeprowadzonych badań

Cykl prac składających się na osiągnięcie naukowe dotyczy diagnostyki chorób pierwotnie mięśniowych u dorosłych. Jest też próbą poszukiwania w wynikach szeroko rozumianego badania elektromiograficznego takich konstelacji parametrów elektrofizjologicznych, które pozwalają na stworzenie „wzorców elektrofizjologicznych” charakterystycznych dla określonej jednostki chorobowej, a tym samym pozwalają na skrócenie i lepsze ukierunkowanie dalszej diagnostyki różnicowej miopatii. Wyniki moich prac wykazały, że:

- uzyskane na podstawie badania elektrofizjologicznego wzorce zajęcia mięśni w poszczególnych uwarunkowanych genetycznie miopatiach pokrywają się z wynikami znacznie bardziej kosztownych badań obrazowych mięśni z wykorzystaniem rezonansu magnetycznego czy tomografii komputerowej.
- występowanie patologicznej SA było częstsze w miopatiach związanych ze strukturalnymi zmianami we włóknach mięśniowych np. gromadzeniem białek lub wakuoli, zaburzeniami architektury włókien lub obecnością zapalenia. W miopatiach tych często dochodzi do funkcjonalnego odnerwienia włókien mięśniowych wynikającego z ich obumierania, procesów regeneracji i splittingu, co może tłumaczyć uzyskane wyniki.

- szczególnie wnikliwa ocena pod kątem obecności SA w mięśniach powinna być przeprowadzana u chorych z nietypowym obrazem klinicznym pozwalającym podejrzewać chorobę pierwotnie mięśniową
- uzyskane w badaniu EMG przeprowadzonym u pacjentów z sIBM wyniki pozwoliły na wydzielenie dwóch wzorców elektrofizjologicznych, na które trzeba zwracać uwagę prowadząc diagnostykę przy podejrzeniu tej choroby i które powinny skłaniać do poszerzenia diagnostyki w tym kierunku:
 - obecność „pseudoneurogennych” PCJR, często polifazowych, praktycznie bez obecności patologicznej czynności spoczynkowej, głównie w mięśniach kończyn dolnych (charakterystyczny dla rozpoznania potwierdzonego histopatologicznie sIBM odzwierciedla szybko postępujący proces degeneracyjny w mięśniu)
 - obecność miopatycznych PCJR wraz z nasiloną czynnością spoczynkową, głównie pod postacią fibrylacji i dodatnich fal ostrych, szczególnie w mięśniach kończyn dolnych (charakterystyczny dla rozpoznania prawdopodobnego sIBM odzwierciedla aktywny proces zapalny)
- pojawianie się patologicznej SA w mięśniach chorych z sIBM związane jest z postępującym uszkodzeniem komórek mięśniowych związanym progresją choroby oraz wiekiem
- wykazano wyraźne różnice zarówno w stopniu nasilenia jak i typie stwierdzonej patologicznej czynności spoczynkowej w obu formach miotonii wrodzonej: MD typu 1 (klasyczne o początkowo narastającej a następnie zmniejszającej się amplitudzie i częstotliwości) były uogólnione (stopień 4 wg skali Kimury) u chorych z TMC, natomiast w BMC były one częste (stopień 3 wg skali Kimury) a przeważał typ 2 (wyładowania o tylko

zmniejszającej się amplitudzie i częstotliwości) lub typ mieszany (obecność MD zarówno typu 1 jak i typu 2 w jednym mięśniu)

- wykazano umiarkowaną do silnej korelację pomiędzy wartościami poszczególnych parametrów PCJR (amplitudą, czasem trwania oraz wskaźnikiem SI) w mięśniach kończyn dolnych a czasem trwania MC. Ponadto, ale wyłącznie w podgrupie chorych z BMC, wykazano umiarkowaną korelację pomiędzy w/w parametrami PCJR a czasem trwania choroby także w m. dwugłowym ramienia.
- uzyskane wyniki, w połączeniu z wynikami badań radiologicznych mięśni, potwierdzają, że w przebiegu MC (podobnie jak w przebiegu dystrofii miotonicznych) może dochodzić do pojawiania się zmian strukturalnych w mięśniach i jest to uzależnione zarówno od czasu trwania choroby jak i nasilenia objawów klinicznych miotonii
- wykazano, że w MC dochodzi do uaktywnienia mechanizmu kompensacyjnego w mięśniach, które nie uległy jeszcze osłabieniu, mającego na celu przeciwdziałanie narastającemu niedowładowi pozostałych mięśni objętych procesem degeneracji. Ni można wykluczyć, że jest on związany z pcią męską. Stąd rejestracja „pseudoneurogennych” PCJR możliwa jest tylko u chorych z potwierdzonym w badaniu neurologicznym niedowładem mięśni, ale wyłącznie w mięśniach bez niedowładu.
- praca potwierdziła, że klasyczne badanie EMG może nadal być pomocne w diagnostyce pacjentów z objawami miotonii, a w połączeniu z wynikami testów aktywacyjnych może ukierunkowywać dalszą diagnostykę genetyczną.
- wyodrębniono charakterystyczne odmienne wzorce zmiany amplitudy odpowiedzi M w obu testach aktywacyjnych pozwalające na odróżnienie chorych z DM1 od chorych z DM2:

znaczące obniżenie amplitudy odpowiedzi M po wysiłku fizycznym w pierwszej z trzech prób zarówno w SET jak i SETC u chorych z DM1, podczas gdy w DM2 amplituda odpowiedzi M w obu testach nie ulegała istotnym zmianom. Wyniki wskazują, że u podłoża patofizjologii miotonii w obu tych jednostkach chorobowych leżą inne procesy doprowadzające do zajęcia w różnym stopniu różnych kanałów jonowych odpowiedzialnych za przewodnictwo impulsów przez błonę komórki mięśniowej.

- zastosowanie SET i SETC, które są mało inwazyjne i na ogół dobrze tolerowane przez pacjentów stanowi cenną metodę w diagnostyce różnicowej DM a ich wyniki są pomocne w planowaniu dalszej diagnostyki genetycznej.
- wykazano, że w DM2 dochodzi do niewielkiego zajęcia nerwów obwodowych, choć wcześniejsze prace podkreślały prawidłowe wyniki badań neurograficznych w tej jednostce chorobowej
- zarówno w DM1 jak i DM2 stwierdzone jedynie podkliniczne zajęcie obwodowego układu nerwowego (brak skarg chorych na objawy czuciowe, brak odchyłań w badaniu neurologicznym, zmiany w badaniu ENG), nie stwierdzono korelacji pomiędzy obecnością polineuropatii a wiekiem pacjentów czy czasem trwania choroby. Udowodniono, że zajęcie nerwów obwodowych wydaje się postępować niezależnie od nasilenia objawów miopatii i odzwierciedla raczej rozprzestrzenianie się choroby na kolejny, poza mięśniowym, układ

5. Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej.

Wszystkie prace zaliczone do cyklu, w których zajmowałam się zespołami miotonicznymi powstały jako wynik współpracy nawiązanej z Zakładem Genetyki Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie, m.in. w ramach projektu badawczego pt. „*Analiza i charakterystyka molekularnego podłoża dysfunkcji kanałów chlorkowych w miotonii wrodzonej Thomsena/Beckera.*” przyznanego w konkursie SONATA 6 (kierownik projektu: dr Wioletta Krysa; grant: 2013/11/D/NZ5/03585). Ponadto część prac dotycząca chorób pierwotnie mięśniowych powstała we współpracy z Wydziałem Biologii Instytutu Genetyki i Biotechnologii Uniwersytetu Warszawskiego. Moje zainteresowanie chorobami nerwowo-mięśniowymi i udział w pracach grup badawczych zaowocowały cyklem publikacji kliniczno-elektrofizjologiczno-genetycznych, które nie zostały zaliczone do cyklu, w tym:

- ✓ Kontynuacją badań nad dystrofią miotoniczną była publikacja, która nawiązuje do prac zaliczonych do cyklu. Praca ta podejmuje temat zastosowania klasycznego badania EMG w diagnostyce różnicowej obu typów DM. Wykazano w niej, że patologiczna SA pod postacią wyładowań miotonicznych była częściej rejestrowana u chorych z DM1. Natomiast w grupie chorych z DM2 zaobserwowano podwyższone wartości parametrów PCJR w mięśniach kończyn dolnych oraz m. dwugłowym ramienia w porównaniu do grupy chorych z DM1. Owa obecność potencjałów PCJR o podwyższonej amplitudzie (tzw. „pseudoneurogennych”, które nie są charakterystyczne dla procesu pierwotnie mięśniowego) w mięśniach kończyn dolnych chorych z DM2, po raz pierwszy opisana w tej pracy, może być wytłumaczona przerostem włókien nerwowych, które obserwowane jest także w badaniach histopatologicznych mięśni chorych z DM2. Potwierdzono tym samym, że wynik badania EMG może być ważną wskazówką podczas diagnostyki różnicowej pomiędzy oboma typami DM oraz opisano wzorce zapisu EMG charakterystyczne dla obu jednostek chorobowych.

Does quantitative EMG differ myotonic dystrophy type 2 and type 1?

Szmidt-Salkowska E, Gawel M, Lusakowska A, **Nojszewska M**, Lipowska M, Sulek A, Krysa W, Rajkiewicz M, Seroka A, Kaminska AM.

J Electromyogr Kinesiol 2014;24(5):755-761.

- ✓ W kolejnej publikacji przedstawiono wyniki badań genetycznych przeprowadzonych w populacji polskiej dotyczące częstość występowania obu typów dystrofii miotonicznej.

Wykazały one względnie wysoką proporcję mutacji charakterystycznych dla DM2 w dużej grupie polskich pacjentów (DM1/DM2 = 1,6:1,0).

Evidence for a relatively high proportion of DM2 mutations in a large group of Polish patients.

Sulek A, Lusakowska A, Krysa W, Rajkiewicz M, Kaminska A, **Nojszewska M**, Kostera-Pruszczyk A, Zdzienicka E, Kubalska J, Rakowicz M, Szirkowiec W, Kwiecinski H, Zaremba J. *Neurol Neurochir Pol.* 2018;52(6):736-742. doi: 10.1016/j.pjnns.2018.02.008.

- ✓ Kolejna praca przedstawiała nowe mutacje w genie *POLG* u pacjentów z chorobami mitochondrialnymi o dziedziczeniu autosomalnym recesywnym: 4 zupełnie nowe (p.Arg869Ter, p.Gln968Glu, p.Thr1053Argfs*6 oraz p.Val1106Ala) i jedną znaną, ale bardzo słabo scharakteryzowaną (p.Arg309Cys). Przeprowadzone badania wykazały, że dla trzech spośród tych mutacji (Arg265Cys, Arg672Ter oraz Thr809Ter) obserwowano fenotyp związany z całkowitą utratą funkcjonalnego mtDNA, podczas gdy dla dwóch pozostałych deplecja mtDNA była częściowa i towarzyszył jej wzrost częstości mutacji punktowych. W pracy udało się także wykazać korelację pomiędzy ciężkością objawów a typem mutacji co pozwoliło na udowodnienie, że wszystkie nowo opisane mutacje są patogenne.

Yeast model analysis of novel polymerase gamma variants found in patients with autosomal recessive mitochondrial disease.

Kaliszewska M, Kruszewski J, Kierdaszuk B, Kostera-Pruszczyk A, **Nojszewska M**, Łusakowska A, Vizuela J, Sabat D, Lutyk D, Lower M, Piekutowska-Abramczuk D, Kaniak-Golik A, Pronicka E, Kamińska A, Bartnik E, Golik P, Tońska K. *Hum Genet* 2015;134(9):951-966.

Moje zainteresowania neurofizjologią kliniczną nie kończą się na badaniu elektromiograficznym. Aktywnie angażuję się w prace Pracowni Potencjałów Wywołanych i Badań Układu Autonomicznego w Katedrze i Klinice Neurologii WUM. Moja praca doktorska poświęcona była zastosowaniu różnolatencyjnych słuchowych potencjałów wywołanych w diagnostyce zaburzeń funkcji poznawczych w chorobie Parkinsona. Moje badania kontynuowałam także po obronie doktoratu i zakończyły się one kilkoma publikacjami dotyczącymi różnych jednostek chorobowych:

- ✓ W pracy wykazałam, że badanie słuchowych potencjałów wywołanych, szczególnie średniolatencyjnych słuchowych potencjałów wywołanych (MLAEP) oraz potencjału P300 wywołanego bodźcami słuchowymi może być przydatne u chorych z chorobą Parkinsona (PD) do potwierdzania współistnienia z objawami ruchowymi zaburzeń funkcji poznawczych. Należy bowiem pamiętać, że potwierdzenie zaburzeń poznawczych w PD jest często utrudniona przez narastającą niepełnosprawność i wahania stanu ruchowego chorych w ciągu doby, stąd konieczność obiektywizacji stwierdzanych odchyień. W pracy wykazałam, że wyniki badań MLAEP i P300 różnią się w sposób istotny statystycznie pomiędzy chorymi z PD a dobraną pod kątem płci i wieku grupą kontrolną: w PD istotnie częściej stwierdzałam brak komponentu Pb MLAEP, brak potencjału P300 oraz brak powtarzalności zarówno odpowiedzi MLAEP jak i P300. Po zdiagnozowaniu zaburzeń poznawczych za pomocą

zalecanego w PD i zwalidowanego dla populacji polskiej Testu Sortowania Kart Wisconsin (WCST) wykazałam, że u chorych z nieprawidłowym wynikiem WCST istotnie częściej w porównaniu z grupą z prawidłowym wynikiem testu stwierdzano brak potencjału P300, także rozkłady nasilenia zmian w zapisie P300 w omawianych grupach różniły się od siebie w sposób znamieny. Stwierdziłam także różnice dotyczące odpowiedzi MLAEP [komponent Pb występował rzadziej w WCST (+) niż w WCST (-), co odzwierciedlała także punktowa ocena stopnia nasilenia zmian] nie były one jednak istotne statystycznie. Praca udowodniła, że badania słuchowych potencjałów wywołanych mogą stanowić test uzupełniający w diagnostyce zaburzeń funkcji poznawczych w PD, a w niektórych przypadkach mogą być nawet czulszym testem niż ocena neuropsychologiczna w wykrywaniu dyskretnych zaburzeń poznawczych w PD.

The auditory system involvement in Parkinson's disease: electrophysiological and neuropsychological correlations.

Nojszewska M, Pilczuk B, Zakrzewska-Pniewska B, Rowińska-Marcińska K.

J Clin Neurophysiol 2009;26(6):430-437.

- ✓ Kolejna praca opisywała wyniki badań elektrofizjologicznych oceniających czynność drogi słuchowej w chorobie ultrazadkowej, jaką jest zespół Susaca. Praca powstała we współpracy z Katedrą i Kliniką Otolaryngologii, Chirurgii Głowy i Szyi WUM.

Air-conducted cervical and ocular vestibular evoked miogenic potentials in patients with Susac's syndrome.

Lachowska M, **Nojszewska M**, Zakrzewska-Pniewska B, Niemczyk K.
Pol Przegl Otolaryngol 2018;7(2):6-10. DOI: 10.5604/01.3001.0012.1070

- ✓ Kolejne dwie prace dotyczyły zagadnień zajęcia układu autonomicznego w chorobach ośrodkowego układu nerwowego o podłożu neurodegeneracyjnym: chorobie Alzheimerera (AD), zaniku wieloukładowym (MSA) oraz postępującym porażeniu nadjądrowym (PSP). W obu pracach zaburzenia autonomiczne oceniano zarówno klinicznie, z wykorzystaniem stworzonego przez Lova *i* *wsp.* kwestionariusza "Autonomic Symptoms Questionnaire (ASQ)", jak i elektrofizjologicznie przy użyciu dwóch testów: współczulnych potencjałów skórnych (sympathetic skin response, SSR) i badania zmienności rytmu zatokowego (R-R interval variation test, RRIV).

W pierwszej pracy przy użyciu ASQ wykazano obecność objawów sugerujących zajęcie układu autonomicznego, głównie niedociśnienia ortostatycznego, zapań czy nietrzymania moczu aż u 66% chorych z AD. Wynik badania SSR był nieprawidłowy u 26%, zaś testu RRIV aż u 97,7% chorych z AD. Wykazano, że w AD dysautonomia ma bardzo różne nasilenie,

a występowanie objawów klinicznych nie zawsze koreluje z wynikami testów elektrofizjologicznych. Udowodniono także bardzo ważną rolę testów elektrofizjologicznych w rozpoznaniu podklinicznego zajęcia układu autonomicznego w AD.

Clinical and functional assessment of dysautonomia and its correlation in Alzheimer's disease.

Zakrzewska-Pniewska B, Gawel M, Szmidt-Salkowska E, Kepczyńska K, **Nojszewska M**. Am J Alzheimers Dis Other Demen 2012;27(8):592-599.

W drugiej pracy wykazałam zajęcie układu autonomicznego w schorzeniach klasyfikowanych jak choroby układu pozapiramidowego. Objawy kliniczne dysautonomii (potwierdzone w ASQ) zaobserwowałam u 97% chorych z MSA oraz u 84% pacjentów z PSP. Wyniki testów elektrofizjologicznych były nieprawidłowe odpowiednio u 64% chorych z MSA i 78% chorych z PSP (wyniki SSR) oraz u 73% chorych z MSA i 81% chorych z PSP (test RRIV). Podczas gdy objawy kliniczne dysautonomii były bardziej wyrażone w MSA (co jest wpisane w obraz kliniczny choroby), zastosowanie testów elektrofizjologicznych pozwoliło na udowodnienia podklinicznego zajęcia układu autonomicznego w PSP.

Electrophysiological and clinical assessment of dysautonomia in multiple system atrophy (MSA) and progressive supranuclear palsy (PSP): a comparative study.

Nojszewska M, Potulska-Chromik A, Jamrozik Z, Janik P, Zakrzewska-Pniewska B. Neurol Neurochir Pol 2019;53(1):26-33. doi: 10.5603/PJNNS.a2019.0005.

- ✓ Poniżej zestawiono prace elektrofizjologiczne opisujące szczegółowo testy stosowane w ocenie układu autonomicznego (będące wstępem do wykorzystania tych badań w praktyce klinicznej) oraz obejmujące ich wykorzystanie w diagnostyce dysautonomii w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc. Prace powstały dzięki współpracy z Katedrą i Kliniką Chorób Wewnętrznych i Pulmonologii WUM, zostały opublikowane przed uzyskaniem przeze mnie tytułu doktora nauk medycznych.
 - **Współczesne kliniczne i elektrofizjologiczne metody oceny zaburzeń układu autonomicznego.**
Nojszewska M, Zajączkowska J, Byśkiniewicz K, Zakrzewska-Pniewska B. Neurol Neurochir Pol 2002;36(6):1107-1120.
 - **Clinical versus electrophysiological assessment of dysautonomia in obstructive sleep apnea syndrome.**
Zakrzewska-Pniewska B, **Nojszewska M**, Przybyłowski T, Byśkiniewicz K. J Clin Neurophysiol. 2004;21(6):435-439.

Drugim obszarem moich zainteresowań są choroby demielinizacyjne OUN, w tym stwardnienie rozsiane i choroba Devica. Dzięki nawiązaniu współpracy z ośrodkami zajmującymi się badaniami nad SM w kraju jestem współautorką cyklu prac skupiających się nad badaniami genetycznymi oraz etiologią SM:

- ✓ W pracy badano znaczenie polimorfizmu genów *PON*: C311S, A162G, Q192R oraz L55M u 221 pacjentów z SM oraz u 661 zdrowych osób z grupy kontrolnej. Wyniki pracy nie wskazują, aby istniała zależność pomiędzy polimorfizmem genów *PON1* oraz *PON2* a zwiększonym ryzykiem wystąpienia SM w populacji polskiej.

Polymorphisms of paraoxonase 1 and 2 genes and the risk of multiple sclerosis in the Polish population.

Zakrzewska-Pniewska B, **Nojszewska M**, Róg T, Pniewski J, Dorobek M, Styczyńska M, Szczudlik A.

Neurol Neurochir Pol. 2013;47(1):49-52.

- ✓ W pracy podjęto na nowo temat związku rozwoju SM z czynnikami infekcyjnymi. Przy użyciu technik NGS (next-generation sequencing) oceniano mikrobiom w CSF pacjentów z SM. W jednym przypadku (pacjent z rozpoznaniem zespołu izolowanych objawów klinicznych, CIS) w CSF wykryto wirusa ospy wietrznej i półpaśca (VZV), w pozostałych zwracały uwagę liczne zanieczyszczenia. Zwraca to uwagę na trudności w zastosowaniu techniki NGS w badaniu próbek CSF chorych z SM oraz trudności dotyczące interpretacji wyników. Wydaje się jednak, że VZV może, w niektórych przypadkach, być powiązany z wystąpieniem SM.

Metagenomic Analysis of Cerebrospinal Fluid from Patients with Multiple Sclerosis.

Perlejewski K, Bukowska-Ośko I, Nakamura S, Motooka D, Stokowy T, Płoski R, Rydzanicz M, Zakrzewska-Pniewska B, Podlecka-Piętowska A, **Nojszewska M**, Gogol A, Caraballo Cortés K, Demkow U, Stępień A, Laskus T, Radkowski M.

Adv Exp Med Biol 2016;935:89-98. doi:10.1007/5584_2016_25.

- ✓ Kolejna praca powstała we współpracy z Instytutem Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN, Instytutem Biocybernetyki i Inżynierii Biomedycznej im. Macieja Nałęczyna PAN oraz Katedrą i Kliniką Anestezjologii i Intensywnej Terapii WUM. Celem badania była analiza profilu metabolicznego, z uwzględnieniem lipidów, płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF) przy użyciu spektroskopii ¹H-NMR u chorych z SM. Przeprowadzona analiza wykazała obniżone poziomy wielu związków lipidowych w CSF chorych z SM, co może świadczyć o zaburzeniach w funkcjonowaniu wielu szlaków metabolicznych prowadzących do obniżenia stężenia acetylo-koenzymu A oraz rozwoju procesu zapalnego. Wydaje się, że analiza profilu metabolicznego CSF może być cechą pozwalającą na wczesne rozpoznanie SM.

Altered Cerebrospinal Fluid Concentrations of Hydrophobic and Hydrophilic Compounds in Early Stages of Multiple Sclerosis-Metabolic Profile Analyses.

Podlecka-Piętowska A, Kacka A, Zakrzewska-Pniewska B, **Nojszewska M**, Ziemska E, Chalimoniuk M, Toczyłowska B.
J Mol Neurosci. 2019 Sep;69(1):94-105. doi: 10.1007/s12031-019-01336-6.

- ✓ Pracą łączącą moje zainteresowania chorobami demielinizacyjnymi oraz pozapiramidowymi OUN jest praca poświęcona etiologii zaburzeń pozapiramidowych/ruchowych w stwardnieniu rozsianym, która powstała we współpracy z Kliniką Neurologii UJ:

Clinical and neuroimaging correlation of movement disorders in multiple sclerosis: case series and review of the literature.

Potulska-Chromik A, Rudzińska M, **Nojszewska M**, Podlecka-Piętowska A, Szczudlik A, Zakrzewska-Pniewska B, Gołębiowski M.
Folia Neuropathol. 2014;52(1):92-100.

Kolejny cykl prac wielośrodkowych, których jestem współautorką, poświęcony jest różnym aspektom opieki nad pacjentami z SM:

- ✓ W pracy przedstawiono polskie doświadczenia w leczeniu SM fingolimodem, głównie pod kątem jego skuteczności w populacji pacjentów objętych leczeniem w ramach programu lekowego refundowanego przez NFZ „Leczenie SM po niepowodzeniu terapii lekami I rzutu”. Praca ważna z powodów praktycznych – przedstawiono populację chorych z codziennej praktyki klinicznej leczoną w wielu ośrodkach zajmujących się SM w Polsce, która musiała spełnić bardzo restrykcyjne polskie kryteria włączenia do programu lekowego. Wykazano bardzo dobre efekty leczenia w grupie pacjentów o aktywnym przebiegu choroby - cenna wskazówka dla podejmowania dalszych decyzji terapeutycznych w tej grupie pacjentów.

Real-world effectiveness of fingolimod in Polish group of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis.

Walczak A, Kurkowska-Jastrzebska I, Zakrzewska-Pniewska B, Dorobek M, Broła W, Zajdel R, Bartosik-Psujek H, Stasiolek M, Kulakowska A, Rusek S, Tutaj A, Glabinski A, Włodek A, Kochanowski J, Ciach A, Siger M, Kurowska K, Wicha W, **Nojszewska M**, Podlecka-Piętowska A, Czajka A, Kapica-Topczewska K, Bielecki B, Maciagowska-Terela M, Stepień A.
Clin Neurol Neurosurg. 2019 Sep;184:105453. doi: 10.1016/j.clineuro.2019.105453.

- ✓ Kolejna praca wielośrodkowa skupiała się na zbadaniu, jak pacjenci z SM korzystają z internetu. Praca potwierdziła, że internet jest bardzo szeroko wykorzystywany przez chorych na SM i stał się on stałym elementem życia wielu chorych, jednak wiedza uzyskiwana za jego pośrednictwem przez pacjentów na temat choroby powinna być tematem rozmów pomiędzy lekarzem prowadzącym a chorym. Z przeprowadzonych analiz wynika, że uzasadnione jest stworzenie specjalistycznej strony dla chorych na SM zamieszczającej autoryzowane teksty medyczne na tematy szczególnie interesujące chorych.

Internet Usage by Polish Patients With Multiple Sclerosis: A Multicenter Questionnaire Study.

Potemkowski A, Broła W, Ratajczak A, Ratajczak M, Zaborski J, Jasińska E, Pokryszko-Dragan A, Gruszka E, Dubik-Jezierzańska M, Podlecka-Piętowska A, **Nojszewska M**, Gospodarczyk-Szot K, Stępień A, Gocyla-Dudar K, Maciągowska-Terela M, Wencel J, Kaźmierski R, Kułakowska A, Kapica-Topczewska K, Pawełczak W, Bartosik-Psujek H.
Interact J Med Res. 2019 Feb 1;8(1):e11146. doi: 10.2196/11146

- ✓ Dzięki współpracy z Katedrą i Kliniką Chorób Wewnętrznych, Hematologii i Onkologii WUM, studentami ze Studenckiego Koła Naukowego oraz organizacjami zrzeszającymi pacjentów z SM powstała praca oparta na badaniu ankietowym dotyczącym preferencji wyboru terapii przez pacjentów z SM w zależności od stadium zaawansowania choroby. W pracy wykazano, że zmniejszenie stopnia nasilenia objawów choroby jest dla większości chorych z SM podstawowym celem terapeutycznym, a termin „wyleczenie” jest inaczej definiowany przez pacjentów niż przez ich lekarzy prowadzących. Zaskakującym wnioskiem z pracy było stwierdzenie, że chorzy z SM są w stanie zaakceptować obciążone nawet wysokim ryzykiem wystąpienia poważnych działań niepożądanych terapie pod warunkiem, że prowadzą one do osiągnięcia zdefiniowanego przez nich samego kryterium „wyleczenia” choroby.

“Cure” for multiple sclerosis (MS) - Evolving views of therapy goals in patients on different stages of the disease: A pilot study in a cohort of Polish MS patients.

Chacinska W, Brzostowska M, **Nojszewska M***, Podlecka-Pietowska A, Jedrzejczak W, Snarski E.
Brain Behav 2017;7(6):e00701. doi: 10.1002/brb3.701. (*autor korespondencyjny)

Badania nad SM oraz chorobą Devica prowadzimy także w Katedrze i Klinice Neurologii WUM.

Poniżej przedstawiam prace, których wyniki już opublikowano:

- ✓ Celem pracy była analiza profilu hormonalnego w zakresie hormonów płciowych u kobiet z SM w powiązaniu z przebiegiem klinicznym i obrazem MR mózgowia. W pracy badano stężenie w surowicy progesteronu, beta-estradiolu i prolaktyny u 46 pacjentek z klinicznie pewnym rozpoznaniem SM, które nie stosowały antykoncepcji hormonalnej. Nieprawidłowe stężenia hormonów stwierdzano u 56% pacjentek, a nieprawidłowości polegały na: obniżonym stężeniu progesteronu, podwyższonym stężeniu 17- beta-estradiolu bądź na obniżonym stężeniu progesteronu i podwyższonym stężeniu 17- beta-estradiolu. W badaniu MR w 53% przypadków stwierdzono obecność zmian demielinizacyjno-zapalnych w obrębie podwzgórza. Stopień zaburzeń hormonalnych oceniany półilościowo korelował ze stopniem zmian w MR mózgowia, nie był natomiast związany z obecnością zmian w obrębie podwzgórza czy parametrami klinicznymi takimi jak EDSS, częstość rzutów, czas trwania choroby. Praca podkreśliła konieczność oceny stanu hormonalnego pacjentek z SM przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych, gdyż ma on związek z aktywnością choroby.

Sex hormone patterns in women with multiple sclerosis as related to the disease activity.
Zakrzewska-Pniewska B, Gołębiowski M, Zajda M, Szeszkowski W, Podlecka-Piętowska A,
Nojszewska M.

Neurol Neurochir Pol 2011;45(6):536-542.

- ✓ W pracy podjęto badania nad rolą kwasu moczowego w patogenezie SM. Poziom kwasu moczowego w surowicy krwi pacjentów z SM był istotnie niższy niż w grupie kontrolnej i identyfikował podgrupę chorych z wysokim ryzykiem progresji choroby.

Assessment of Serum Uric Acid Levels in Multiple Sclerosis during Disease-Modifying Treatment.

Podlecka-Piętowska A, Przybek J, Chorazka K., **Nojszewska M**, Zakrzewska-Pniewska B, Kamińska AM.

J Mult Scler 2018;5(1):1-3 doi: 10.4172/2376-0389.1000215

- ✓ Kolejna praca łącząca moje zainteresowania chorobami demielinizacyjnymi OUN oraz neurofizjologią kliniczną jest praca opisująca zmiany we wzrokowych potencjałach wywołanych w chorobie Devica (neuromyelitis optica, NMO). Celem pracy był zarówno opis zmian zarejestrowanych w badaniach wzrokowych potencjałów wywołanych (WPW) u pacjentów z NMO, jak i analiza zależności pomiędzy wynikami WPW a obecnością przeciwciał przeciwko akwaporynie-4 (AQP4). Badania wykonano w bardzo licznej populacji chorych z rozpoznaniem NMO (n=40). Nieprawidłowe wyniki WPW zarejestrowano u 62,5% pacjentów z NMO, a nieprawidłowości polegały na wydłużeniu latencji dominującego komponentu dodatniego P100 (42,5%) lub braku odpowiedzi P100 (20%). Wskazuje to na dużą przydatność tych badań w diagnostyce NMO. W pracy wykazano także istnienie pozytywnej korelacji pomiędzy obecnością przeciwciał przeciwko AQP4 a gorszymi wynikami badań WPW, szczególnie u chorych z wywiadem przebytego zapalenia pozagałkowego n. II. Są to pierwsze takie doniesienia w literaturze światowej opracowane na tak dużej grupie pacjentów z NMO.

The relationship between aquaporin-4 antibody status and visual tract integrity in neuromyelitis optica spectrum disorders: A visual evoked potential study.

Barć K, Gospodarczyk-Szot K, **Nojszewska M**, Podlecka-Piętowska A, Zakrzewska-Pniewska B. Mult Scler Relat Disord 2020;44:102265 doi: 10.1016/j.msard.2020.102265. (Online ahead of print)

- ✓ Doświadczenia dotyczące prowadzenia ciąży u pacjentek z NMO pozostających pod opieką Katedry i Kliniki Neurologii WUM wraz z podsumowaniem opublikowanego dotychczas piśmiennictwa przedstawiono w pracy:

Ciąża u pacjentek z zapaleniem nerwów wzrokowych i rdzenia - przegląd literatury oraz doświadczenia własne.

Gospodarczyk-Szot K, Podlecka-Piętowska A, **Nojszewska M**, Zakrzewska-Pniewska B. MS Report 2017;4:11-16.

- ✓ Opis przypadku SM o aktywnym przebiegu SM, wymagającego wielokrotnej zmiany leczenia immunomodulującego przedstawiono w pracy.
Rzutowo-ustępująca postać MS.
Nojszewska M, Podlecka-Piętowska A, Zakrzewska-Pniewska B.
Neuro Raport 2017;3(2):12-14

Jestem także autorem lub współautorem cyklu prac poglądowych poświęconych praktycznym aspektom terapii, zarówno immunomodulującej jak i objawowej, SM oraz NMO. Listę prac przedstawiam poniżej:

- ✓ **Leczenie objawowe w stwardnieniu rozсіяnym.**
Nojszewska M.
Neurologia po Dyplomie. 2008;3(5):19-25.
- ✓ **Zarządzanie ryzykiem w terapii stwardnienia rozсіяnego.**
Nojszewska M.
Neuro Raport 2013;2(1):3-10.
- ✓ **Stwardnienie rozсіяne po latach – immunoterapia w obserwacji odległej.**
Część I – leki immunomodulujące stosowane w leczeniu I linii w MS.
Nojszewska M, Podlecka-Piętowska A.
MS Report 2016;5(2):8-13.
- ✓ **Stwardnienie rozсіяne po latach – immunoterapia w obserwacji odległej.**
Część II – leki immunomodulujące stosowane w leczeniu II i III linii w MS.
Nojszewska M, Podlecka-Piętowska A.
MS Report. 2016;5(2):25-31.
- ✓ **Farmakoterapia w postępującej fazie stwardnienia rozсіяnego z punktu widzenia neurologa.**
Podlecka-Piętowska A, **Nojszewska M.**
MS Report 2016;5(2):11-17.
- ✓ **Zapalenie nerwów wzrokowych i rdzenia Devica (NMO) oraz choroby ze spektrum NMO.**
Gospodarczyk-Szot K, **Nojszewska M**, Podlecka-Piętowska A, Zakrzewska-Pniewska B. Polski Przegląd Neurologiczny 2016;12(4):196-205.

Obecnie kontynuacja badań nad chorobą Parkinsona opiera się głównie na współpracy z Wydziałem Elektroniki Wojskowej Akademii Technicznej im. Jarosława Dąbrowskiego. Jej celem jest sprawdzenie hipotezy o możliwości wykorzystania nieinwazyjnych technik pomiarowych i algorytmicznych oraz innowacyjnych metod przetwarzania danych na potrzeby oceny stanu

neurologicznego chorych z PD. Wykorzystanie technologii sztucznej inteligencji ma więc pomóc w stworzeniu algorytmów służących wczesnej identyfikacji chorych z chorobą Parkinsona. Prace realizowane są w ramach projektu „*Badania podstawowe w obszarze technologii sensorowej z wykorzystaniem innowacyjnych metod przetwarzania danych*” będącego częścią projektu realizowanego w ramach programu Ministra Obrony Narodowej GRANT BADAWCZY. Pierwsze wyniki tych badań zostały już przedstawione jako doniesienia wstępne:

- ✓ “Selected problems of image data preprocessing used to perform examination in Parkinson's disease.” Białek K, Jakubowski J, Potulska-Chromik A, Chmielińska J, Majda-Zdancewicz E, **Nojszewska, M**, Kostera-Pruszczyk A, Dobrowolski A. Proceedings of SPIE - The International Society for Optical Engineering 2020;11442: 114420G. (Radioelectronic Systems Conference 2019, Jachranka; Poland; 20-21 November 2019)
- ✓ “Multimodal data acquisition set for objective assessment of Parkinson's disease.” Chmielińska J, Białek K, Potulska-Chromik A, Jakubowski J, Majda-Zdancewicz E, **Nojszewska M.**, Kostera-Pruszczyk A, Dobrowolski A. Proceedings of SPIE - The International Society for Optical Engineering 2020;11442: 114420F. (Radioelectronic Systems Conference 2019, Jachranka; Poland; 20-21 November 2019)
- ✓ “The use of voice processing techniques in the assessment of patients with Parkinson's disease.” Majda-Zdancewicz E, Dobrowolski A, Potulska-Chromik A, Jakubowski J, Chmielińska J, Białek K, **Nojszewska M.**, Kostera-Pruszczyk A, Proceedings of SPIE - The International Society for Optical Engineering 2020;11442: 114420F. (Radioelectronic Systems Conference 2019, Jachranka; Poland; 20-21 November 2019)

Współpraca z Instytutem Biochemii i Biofizyki PAN w ramach projektu „*Ocena pobudliwości włókien mięśni szkieletowych w warunkach indukowanej hipofosfatemii przy użyciu metod neurofizjologicznych u osób dorosłych*” będącego częścią grantu LIDER V przyznanego dr Pawłowi Szczęsnemu z Instytutu Biochemii i Biofizyki PAN pt. „Wykrywanie zagrożenia śmiercią łożeczkową”, którego celem jest potwierdzenie hipotezy o hipofosfatemycznym mechanizmie występowania zespołu nagłego zgonu niemowlęcia oraz znalezienie markera w moczu, który pozwoliłby lepiej przewidzieć ryzyko wystąpienia tego zespołu. Dla weryfikacji założeń projektu sięgnięto po metody neurofizjologiczne. Celem prowadzonych badań było wykazanie, że elektromiografia powierzchniowa jest skuteczna do śledzenia dynamiki gospodarki wapniowo-fosforanowej u dorosłych, co będzie krokiem w stronę wykonania analogicznych badań u hospitalizowanych niemowląt. Niemniej jednak badanie ma fundamentalne znaczenie również

dla osób dorosłych – obecność hipofosfatemii jest czynnikiem ryzyka powstania niewydolności oddechowej po odłączeniu chorego od respiratora. Ponadto, ze względu na użycie próby ischemicznej jako mechanizmu wywoływania przejściowej hipofosfatemii, przyczyni się do lepszego zrozumienia molekularnych mechanizmów stojących za odpowiedzią elektryczną mięśni na zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej (w próbie ischemicznej wywołuje się jednocześnie hipokalemię i hipofosfatemię). Projekt został zakończony (publikacja w trakcie przygotowania).

6. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę lub sztukę.

Kilka prac poglądowych w czasopismach polskich dotyczących głównie różnych aspektów diagnostyki i leczenia stwardnienia rozsianego oraz choroby Devica. (pełne zestawienie w „Wykazie osiągnięć naukowych”) Ponadto udział, jako ekspert, w II edycji kampanii społecznej „Nie sam na SM” poświęconej aktywności zawodowej osób ze stwardnieniem rozsianym, ze szczególnym uwzględnieniem ich sprawności poznawczej. Działania w ramach projektu realizowane są przy wsparciu partnerów: Polskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozsianego (PTSR), Fundacji SM-Walcz o siebie, Fundacji NeuroPozytywni i Śląskiego Stowarzyszenia Chorych na SM SezaM oraz Pracodawców Rzeczypospolitej Polskiej.

Autor rozdziałów w 2 monografiach popularyzujących tematykę SM wśród pacjentów oraz współautor monografii skierowanej do lekarzy neurologów poświęconej opiece na pacjentkami z SM, ze szczególnym uwzględnieniem planowania rodziny, prowadzenia ciąży oraz uwzględnieniu planów prokreacyjnych chorych w ustalaniu schematów leczenia SM.

Kilkadziesiąt wykładów (w tym wykładów na zaproszenie) na konferencjach naukowych i naukowo-szkoleniowych krajowych (w tym warsztatach szkoleniowych) i zagranicznych dla lekarzy oraz posiedzeniach oddziałów krajowych towarzystw naukowych (pełne zestawienie w „Wykazie osiągnięć naukowych”)

Członek komitetów organizacyjnych i wykładowca na konferencjach naukowo-szkoleniowych organizowanych przez Katedrę i Klinikę Neurologii WUM, m.in. organizowanej cyklicznie od 2013 roku konferencji poświęconej chorobom demielinizacyjnym OUN „O SM inaczej ...” oraz „Warszawskich dni chorób nerwowo-mięśniowych”. Współorganizator i wykładowca na warsztatach poświęconych zastosowaniu Rozszerzonej Skali Niepełnosprawności Kurtzkego (Expanded Disability Status Scale, EDSS) w codziennej praktyce klinicznej lekarzy opiekujących się chorymi z SM oraz omawiających zasady leczenia SM w ramach refundowanych przez NFZ programów lekowych (w tym warsztatach certyfikowanych przez PTN). Udział, z ramienia Sekcji Stwardnienia Rozsianego i Neuroimmunologii Polskiego Towarzystwa Neurologicznego, w pracach zespołu poświęconego kształtowi elektronicznego systemu monitorowania programów lekowych (SMPT).

Członek Komisji Rewizyjnej Polskiego Towarzystwa Neurofizjologii Klinicznej (PTNK) w kadencji 2010-2014 oraz w obecnej kadencji (2015-2020) Sekretarz Sekcji EMG PTNK. Organizator i wykładowca (w tym wykłady na zaproszenie) na konferencjach naukowo-szkoleniowych krajowych i zagranicznych oraz krajowych warsztatach szkoleniowych poświęconych tematyce potencjałów wywołanych oraz elektromiografii.

Recenzent manuskryptów w czasopiśmie Neurologia Neurochirurgia Polska (obecnie wydawnictwo Via Medica, wcześniej Polish Journal of Neurology Neurosurgery wydawnictwo Elsevier).

Zajęcia dydaktyczne dla studentów medycyny V i VI roku oraz studiów anglojęzycznych w ramach English Division (przez cały okres zatrudnienia w AM a następnie WUM, czyli w latach 2001-2020), a także studentów elektroradiologii (studia licencjackie i magisterskie, zarówno dzienne jak i zaoczne, w latach 2016-2020); logopedii klinicznej (dienne studia licencjackie i magisterskie, w latach 2016-2019) oraz studentów pielęgniarstwa i ratownictwa medycznego (zajęcia prowadzone w latach 2001-2006).

Członek Senackiej Komisji ds. oceny nauczycieli akademickich w Warszawskim Uniwersytecie Medycznym w okresie: 2016 - 2020.

Wykładowca na licznych kursach specjalizacyjnych z neurologii: kursie wprowadzającym, kursie EMG, PW, chorób nerwowo-mięśniowych organizowanych przez Warszawski Uniwersytet Medyczny oraz Centrum Medycznym Kształcenia Podyplomowego.

Opiekun 1 specjalizacji z neurologii (dr Krzysztof Barć, planowy koniec specjalizacji: 04.2021)

Opiekun 1 pracy licencjackiej oraz recenzent prac licencjackich na Wydziale Nauki o Zdrowiu WUM:

- Opiekun pracy licencjackiej na kierunku pielęgniarstwo: p. Elżbieta Zawół „Opieka nad chorym ze stwardnieniem rozsianym w kolejnych stadiach zaawansowania choroby.”

- Opiekun pracy magisterskiej na kierunku Logopedia Ogólna i Kliniczna I Wydziału Lekarskiego WUM: p. Paulina Anna Kucińska-Janaszek „Badanie limitu dysfagii u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym z i bez współwystępujących zaburzeń mowy o typie dyzartrii” – ocena bardzo dobra.

Recenzent prac magisterskich na kierunku Elektroradiologia Wydziału Lekarskiego WUM. Habilitant nie był promotorem pomocniczym w żadnym przewodzie doktorskim.

Tłumacz artykułów medycznych z języka angielskiego (m.in. dla Medical Tribune i Medical Education)

Podsumowanie dorobku naukowego na podstawie analizy bibliometrycznej:

Zgodnie z załączoną analizą bibliometryczną przeprowadzoną przez Bibliotekę Główną Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego mój dorobek naukowy jako autora lub współautora obejmuje:

24 oryginalne prace pełnotekstowe, w tym 20 w czasopismach posiadających IF,

ponadto

- 8 publikacji poglądowych
- 2 opisy przypadków
- 3 prace wieloosrodkowe w czasopismach posiadających IF (IF: 18,416)

69 streszczeń zjazdowych (w tym także jako zaproszony wykładowca)

- 41 streszczeń z konferencji międzynarodowych
- 28 streszczeń z konferencji krajowych

1 rozdział w książce popularnonaukowej - Poradnik dla pacjentów

2 monografie (współautorstwo) – Wskazówki dla lekarzy neurologów

Sumaryczny Impact Factor (IF): 36,151

w tym IF jako pierwszy/korespondujący/ostatni autor: **15,686** (10 prac oryginalnych)

MNiSzW 785,00 punktów

Liczba cytowań z bazy Scopus / Web of Science z dn. 17.09.2020. (bez autocytowań): **96 / 82**

Indeks Hirscha z bazy Scopus / Web of Science z dn. 17.09.2020.: **6 / 6**

