



Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego  
w Poznaniu

**Katedra i Klinika  
Neurologii Wieku Rozwojowego**

60-355 Poznań, ul. Przybyszewskiego 49  
☎ (061) 8691255 fax: (061)8691553

---

Kierownik: Prof. dr hab. n. med. Barbara Steinborn

bstein@ump.edu.pl

Poznań, dn. 4.11.2019 r.

**Recenzja pracy doktorskiej lek. med. Moniki Słowińskiej**

**pt.: "Wczesna diagnostyka i leczenie stwardnienia guzowatego".**

Autorka podjęła się opracowania interesującego i ważnego w neurologii dziecięcej tematu jakim jest ocena możliwości wczesnego rozpoznawania i leczenia stwardnienia guzowatego (TSC) .

We współczesnej medycynie przywiązuje się ogromną uwagę do poszukiwania tzw. biomarkerów chorób. Odnalezienie ich, zwłaszcza we wczesnych stadiach chorób, które mają postępujący charakter ma przede wszystkim znaczenie w ustaleniu wczesnego rozpoznania ale także stwarza możliwości poszukiwania skutecznych metod prewencji rozwoju kolejnych objawów klinicznych.

Celem pracy, jaki postawiła sobie Doktorantka, a właściwe celami kilku opublikowanych już prac była próba określenia wczesnych biomarkerów TSC oraz ocena możliwości wykorzystania istniejących objawów klinicznych i szeregu badań diagnostycznych dla zaproponowania algorytmu rozpoznania TSC.

Praca, którą przedstawiono mi do recenzji ma nowoczesny charakter, jest mianowicie cyklem prac. W rozprawie zamieszczono opublikowane cztery prace, a wśród nich dwie oryginalne i dwie o charakterze poglądowym. Suma punktów MNSiW publikacji wchodzących w skład tego cyklu wynosi 100, a punktacja IF = 8, 246 pkt. W części końcowej pracy zamieszczono także oświadczenia współautorów prac na temat wkładu współautorów w przygotowanie poszczególnych publikacji.

Wkład pracy Doktorantki w przygotowanie zamieszczonych artykułów był znaczący. Autorka na początku rozprawy umieściła także wstęp, w którym przedstawiła podstawowe dane na temat istoty choroby jaką jest TSC, omówiła także aktualne kryteria diagnostyczne TSC oraz potrzebę wczesnej diagnostyki tego zespołu chorobowego. Ta część rozprawy została przygotowana niezwykle starannie z dużą dbałością o merytoryczne wartości, w oparciu o aktualne i dobrze dobrane piśmiennictwo. Cytując piśmiennictwo (w części spis piśmiennictwa) dostrzeżono w pozycji 23 brak podania nazwy czasopisma (nota bene to jedna z prac ujętych w cyklu).

Cele i założenia pracy zostały sformułowane poprawnie. Oprócz poszukiwania wczesnych biomarkerów (objawów) TSC a zwłaszcza tych poprzedzających wystąpienia napadów padaczkowych, Doktoranta zaplanowała stworzenie algorytmu wczesnej diagnostyki TSC oraz potrzeby wczesnego zastosowania leczenia przeciwpadaczkowego.

. Wszystkie te cele, w oparciu o dobrze przygotowany materiał kliniczny i metody badawcze, konsekwentnie zrealizowała i bardzo skrupulatnie przedstawiła wyniki tych badań w kolejnych zamieszczonych w cyklu pracach.

Diagnostyka TSC nie należy do łatwych, nawet dla doświadczonego klinicysty. Należy pamiętać, że możliwości badań genetycznych są zdobyczą ostatnich kilku lat. W Polsce nie są finansowane przez NFZ. Dostęp do tych badań jest więc znacznie ograniczony. Stąd potrzeba poszukiwania innych możliwości diagnostycznych, szczególnie we wczesnych stadiach choroby.

Pierwsza z opublikowanych prac, ważna dla procesu szybkiej diagnostyki TSC to praca zatytułowana „*Mnogie guzy serca jako biomarker stwardnienia guzowego u dzieci poniżej drugiego roku życia*” opublikowana została w *Pediatric Polish* w 2018r. Doktorantka jest pierwszym autorem w grupie neurologów dziecięcych, neonatologów i kardiologów. Autorka podkreśliła potrzebę prowadzenia badań prenatalnych pozwalających na rozpoznanie guzów serca. Praca ma retrospektywny charakter, ale nie umniejsza to jej znaczenia dla podkreślenia roli rozpoznania pojedynczych i mnogich guzów serca dla konieczności dalszej obserwacji tych dzieci. Autorzy wykazali także zależność pomiędzy obecnością mnogich guzów serca prawdopodobieństwem rozpoznania TSC.

Kolejna z prac włączonych do cyklu rozprawy doktorskiej to praca zatytułowana „*Early diagnosis of tuberous sclerosis complex: a race against time. How to make a diagnosis before seizures?*”. Doktoranta jest także pierwszą Autorką a praca ma charakter dwuośrodkowy. Ta publikacja, o retrospektywnym charakterze jest analizą dużego materiału klinicznego z lat 1990-2016. Doktoranta z zespołem Autorów zadała sobie pytanie dotyczące potrzeby wczesnej diagnostyki napadów padaczkowych w TSC tak aby „wygrać z czasem” i nie dopuścić do szybkiego rozwoju padaczki i kolejnych powikłań zwłaszcza w postaci zaburzeń funkcji poznawczych u dzieci z tym zespołem chorobowym. Ta publikacja to solidna analiza dużego materiału z dwóch ośrodków. W pracy tej podkreślono, że ważna jest „walka” i „wyścig z czasem” o niepodpuszczenie do szybkiego pojawienia się zaburzeń poznawczych u dzieci z TSC. Wczesne rozpoznanie TSC, nawet bez badań genetycznych, w oparciu o uznane biomarkery jest wskazaniem do włączenia prewencyjnego leczenia lekami przeciwpadaczkowymi. To przełomowe w neurologii dziecięcej i epileptologii sposoby postępowania. Podsumowaniem obserwacji stuosobowej grupy chorej jest przedstawienie niezwykle logicznego algorytmu diagnostycznego terapeutycznego w TSC. To narzędzie może mieć dużą wartość praktyczną dla klinicystów różnych specjalności opiekującymi się takimi chorymi.

W trzeciej z prac w cyklu rozprawy doktorskiej Doktorantka jest jednym z wielu autorów. W pracy pt.: „*Current concepts on epilepsy management in tuberous sclerosis complex*” przedstawiono aktualne (2018r.) koncepcje i założenia dotyczące patogenez, przebiegu choroby, ewolucji zmian w zapisie czynności bioelektrycznej mózgu postępowania diagnostycznego i leczenia. Ta praca jest podsumowaniem aktualnej wiedzy na temat TSC, oparta jest na bogatym piśmiennictwie.

W ostatniej spośród włączonych do cyklu prac Doktorantka jest pierwszym Autorem. Praca „*Prevention of epilepsy in humans – truth or myth? The experience from Sturge –Weber syndrome and Tuberous Sclerosis Complex*” jest podsumowaniem możliwości wczesnej diagnozy tych fkomatoz i szybkiego włączenia leczenia przeciwpadaczkowego dla zmniejszenia ryzyka powikłań w postaci dysfunkcji poznawczych, szybkiego rozwoju niepełnosprawności intelektualnej i lekoopornych napadów padaczkowych.

W przedstawionej do oceny rozprawie umieszczono także „Podsumowanie i wnioski”. Ta część rozprawy jest także przygotowana przejrzysto i starannie. Jest syntetyczną prezentacją wniosków wynikających z czterech opublikowanych prac.



We wniosku czwartym Doktorantka w sposób oględny, może wynikający jeszcze z braku doświadczenia klinicznego, pisze o ograniczonych możliwościach korzystania z badań genetycznych. Tak rzeczywiście jest. Zdaniem recenzenta należałoby w kolejnych publikacjach na temat potrzeby wczesnej diagnostyki TSC sugerować prowadzenie w Polsce badań prenatalnych nie tylko w postaci badań usg w celu wykrywania guzów serca. Koniecznie powinno być wykonanie testów genetycznych w celu potwierdzenia lub wykluczenia patogennych mutacji w genie *TSC1* lub *TSC2*. Samo rozpoznanie guza/ guzów serca nie jest wystarczające dla rozpoznania TSC. Potwierdzenie istnienia patogennych mutacji jeszcze bardziej przyczyniłoby się do przyspieszenia badań np. eeg i szybszego włączenia leczenia przeciwpadaczkowego.


Publikacje przedstawione jako cykl rozprawy doktorskiej to pozycje wartościowe. Prace te są przykładem dobrze przygotowanych i starannie oraz konsekwentnie przeprowadzonych badań nad poszukiwaniem wczesnych objawów TSC oraz potwierdzeniem możliwości prewencji pojawiania się niektórych objawów.

Rozprawę doktorską lek. med. Moniki Słowińskiej oceniam bardzo dobrze. Praca ta została bardzo dobrze przygotowana i zrealizowana. Ma wiele walorów odkrywczych i poznawczych. Szczególnie zaproponowanie algorytmu diagnostyczno-terapeutycznego jest ważną i praktyczną pomocą dla klinicystów.

**Stawiam wniosek do Rady Wydziału Lekarsko-Dentystycznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lek. med. Moniki Słowińskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**

**Jednocześnie wnoszę o wyróżnienie recenzowanej pracy (zgodnie z regulaminem Przewodów Doktorskich w Wydziale Lekarsko-Dentystycznym WUM).**

Barbara Steinborn

KIEROWNIK  
Katedry i Kliniki Neurologii Wieku Rozwojowego  
  
Prof. dr hab. n. med. Barbara Steinborn