

dr hab. n. med., prof. UJK  
Waldemar Broła  
Zakład Neurologii, Collegium Medicum  
Uniwersytet Jana Kochanowskiego  
al. IX Wieków Kielc 19A  
25-317 Kielce

Kielce, 13 listopada 2022

Recenzja rozprawy doktorskiej lekarz Krystyny Gospodarczyk-Szot zatytułowanej:

***„Analiza przebiegu klinicznego i wyników badań serologicznych  
u pacjentów z zapaleniem nerwów wzrokowych i rdzenia (NMOSD)”***

Promotor: prof. dr hab. n. med. Beata Zakrzewska-Pniewska

## 1. Ocena merytoryczna pracy

### a. Trafność podjętej problematyki badawczej i jej oryginalność:

Choroby ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia (NMOSD) to rzadkie zapalno-demielinizacyjne schorzenia neurologiczne o podłożu autoimmunologicznym. Typowo objawiają się pozagałkowym, często obustronnym zapaleniem nerwów wzrokowych i/lub rdzenia kręgowego. Zmiany zapalne prowadzą do bardzo ciężkich rzutów, w wyniku których u pacjentów występuje skumulowana, postępująca i nieodwracalna niepełnosprawność. NMOSD charakteryzuje duża śmiertelność - w ciągu pierwszych 5 lat umiera nawet 1/3 chorych. Bardzo istotne jest szybkie rozpoznanie choroby i rozpoczęcie właściwego leczenia.

Wykrycie specyficznych dla NMOSD przeciwciał przeciw akwaporynie 4 i ustalenie kryteriów diagnostycznych ułatwiło rozpoznanie choroby. Stwierdzenie przeciwciał AQP4-IgG potwierdza rozpoznanie choroby, ale ich nieobecność niestety jej nie wyklucza. Mimo coraz szerszej wiedzy na temat choroby, wciąż u aż około 40% pacjentów najpierw błędnie rozpoznaje się stwardnienie rozsiane (SM). Rozróżnienie tych dwóch chorób jest niezwykle istotne,

ponieważ w leczeniu każdej z nich stosuje się odrębne preparaty, a podawanie terapii stosowanej w SM może nawet pogorszyć przebieg NMOSD.

NMOSD wciąż kryje wiele tajemnic, a jej epidemiologia i przebieg kliniczny różni się w zależności od położenia geograficznego oraz pochodzenia etnicznego chorych. Wciąż jest bardzo mało prac opisujących populację europejską, a w ogóle brak jest przekrojowego opracowania dotyczących polskich pacjentów.

Dlatego uważam, że temat podjęty przez Doktorantkę jest bardzo trafny, a jednocześnie niezmiernie ważny i oryginalny.

b. Uzyskane rezultaty i ich znaczenie dla nauki i praktyki:

Na podstawie analizy rejestru chorych z NMOSD, Doktorantka potwierdza znane fakty oraz podaje wiele nowych, istotnych informacji dotyczącej populacji polskich pacjentów. Średnia wieku wystąpienia pierwszych objawów choroby wynosiła 39,6 lat, natomiast średnia wieku w momencie rozpoznania wynosiła 43 lata. Przebieg choroby u znacznej większości pacjentów miał charakter rzutowy (94,34%), jedynie u 5,66% chorych obserwowano przebieg monofazowy. Zapalenie nerwu wzrokowego było pierwszym objawem u 37,74% chorych, natomiast poprzeczne zapalenie rdzenia jako pierwszy objaw wystąpiło u 52,83% pacjentów. Analiza serologiczna wykazała obecność przeciwciał przeciwko akwaporynie 4 u 45,3% pacjentów badanej grupy. Wykazano istnienie zależności pomiędzy obecnością przeciwciał przeciwko AQP4 a ciężkością przebiegu choroby wyrażoną liczbą rzutów w czasie pierwszych dwóch lat od rozpoznania choroby. Potwierdzono znacznie większą częstość występowania zmian zanikowych rdzenia u pacjentów z obecnymi przeciwciałami przeciw akwaporynie 4. Mediana wieku w momencie wystąpienia pierwszych objawów choroby w grupie pacjentów seropozytywnych była wyższa niż w drugiej grupie. W grupie pacjentów seropozytywnych częściej w MR rdzenia stwierdzano zmiany demielinizacyjno-zapalne obejmujące 3 lub więcej segmentów (30,19%) niż w grupie seronegatywnej (24,53%). Częstsze występowanie zmian w odcinku piersiowym rdzenia odnotowano w grupie pacjentów seropozytywnych, u chorych tych również częściej występowały zmiany obejmujące 3 lub więcej segmentów rdzenia. Wyniki mogą świadczyć o większej aktywności i cięższym przebiegu choroby w grupie pacjentów seropozytywnych.

Badanie wykazało znaczną heterogenność ocenianej grupy pacjentów zarówno pod kątem parametrów demograficznych, jak i przebiegu klinicznego. Uzyskane wyniki potwierdzają, że pierwsze objawy NMOSD pojawiają się na ogół ok. 40 r.ż., częściej chorują kobiety i u większości pacjentów przebieg choroby ma charakter rzutowy.

Z punktu widzenia praktycznego ważne są informacje, że u polskich pacjentów choroba rozpoczyna się najczęściej zapaleniem rdzenia kręgowego (52,83%) i fakt, że przeciwciała przeciwko akwaporynie 4 wykrywane są jedynie u ok. 45% chorych.

c. Poprawność formalno-językowa, stylistyczna i interpunkcyjna:

Rozprawa, napisana jest w języku polskim, w sposób logiczny i zrozumiały. Bardzo staranna, przejrzysta szata graficzna i poprawna polszczyzna podkreślają wartość dysertacji. We wstępie, w oparciu o liczne pozycje dobrze dobranego piśmiennictwa Doktorantka przedstawia rys historyczny, epidemiologię, etiologię i patogenezę, obraz kliniczny, kryteria diagnostyczne oraz leczenie chorób z kręgu NMOSD. Małą uwagę mam do pojawiającego się często we wstępie błędnego zapisu nazwiska jednego z czołowych badaczy zajmującego się tematyką NMOSD – Deana Marko Wingerchuka. Autorka permanentnie zapisuje to nazwisko jako Wingerchuck, chociaż w spisie literatury już nie popełnia tego błędu. Również w kilku miejscach Doktorantka podaje różną częstość występowania przeciwciał przeciwko AQP4 (50-70%, 60-70%, około 75%). Powinna konsekwentnie przyjąć i cytować jedną wartość.

Ogólnie stronę formalną pracy, w tym język i sposób narracji, oceniam bardzo pozytywnie.

## 2. Ocena metodologiczna pracy

a. Dobór literatury, umiejętność wykorzystania źródeł:

Piśmiennictwo zawiera 100 pozycji, w tym 76% opublikowane po 2010 roku, będących materiałem źródłowym dla wstępu i dyskusji. Dobór literatury jest prawidłowy, autorka wykorzystuje najważniejsze dostępne publikacje na omawiany temat z ostatnich lat. Literatura w tekście cytowana jest według ogólnie obowiązujących standardów dla rozpraw doktorskich.

b. Poprawność formułowania problemów i hipotez badawczych:

Głównym celem pracy była analiza demograficzna, kliniczna i serologiczna populacji pacjentów ze schorzeniami ze spektrum neuromyelitis optica (NMO) oraz analiza zależności pomiędzy serostatusem a wynikami badań neuroobrazowych i laboratoryjnych. Cele badawcze, jakie postawiła sobie Doktorantka, są jasno sprecyzowane i wynikają logicznie z przedstawionego we wstępie pracy problemu klinicznego. Uważam je za interesujące i dobrze przemyślane.

c. Trafność doboru metod i narzędzi badawczych, umiejętność ich zastosowania:

Badanie miało charakter retrospektywny i opierało się na analizie rejestru pacjentów z NMO/NMO) leczonych w latach 2002-2017 w Pododdziale SM oraz przyklinicznej Poradni SM i Chorób Demielinizacyjnych Kliniki Neurologii WUM. Analizowano dane kolejnych 53 pacjentów z rozpoznaniem chorób ze spektrum NMO, takie jak: podstawowe parametry demograficzne, kliniczne oraz przebieg choroby w całej badanej populacji. Następnie dokonano podziału na grupy ze względu na serostatus, w celu przeprowadzenia analiz porównawczych w zakresie poszczególnych parametrów demograficznych i klinicznych w tych grupach oraz w celu oceny wpływu dodatniego miana przeciwciał przeciwko AQP4 na przebieg choroby.

Zastosowane metody badań nie budzą zastrzeżeń, a analiza wyników oparta jest o metody statystyczne, które opisane są bardzo przejrzysto i pozwalają na rzetelne porównanie ocenianych grup pacjentów.

d. Prawidłowość układu pracy i struktury podziału treści:

Układ pracy jest standardowy: wstęp, cele, materiał i metody, wyniki, dyskusja, wnioski i spis literatury. Jest to sprawdzony i najczęściej stosowany układ tego typu prac. Całość pracy liczy 88 stron maszynopisu, w tym 26 tabel i 32 ryciny. Poszczególne części rozprawy zostały kompleksowo opracowane (także pod względem edytorskim).

e. Podsumowanie:

Rozprawa doktorska lekarz Krystyny Gospodarczyk-Szot przygotowana pod opieką Promotora prof. dr hab. n. med. Beaty Zakrzewskiej-Pniewskiej napisana została na bardzo dobrym poziomie merytorycznym, zawiera wyraźną myśl przewodnią popartą rzetelną analizą wyników. Praca dotyczy aktualnych zagadnień o dużym znaczeniu praktycznym w codziennej pracy klinicznej zespołu zajmującego się pacjentami z chorobami autoimmunologicznymi OUN. W jej realizacji autorka wykazała się dużą inwencją i umiejętnością samodzielnej pracy naukowej.

**3. Wniosek końcowy**

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 z późn. zm.) w związku z rt. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipa 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018 r. poz.1669 z późn.zm.) i dlatego mam zaszczyt wnosić do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych WUM w Warszawie o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. n. med. Waldemar Broła, prof. UJK

dr hab. n. med. Waldemar Broła  
specjalista neurolog  
8262486