

Recenzja

pracy doktorskiej mgr. **Pawła Jakuszyka** pt.: **"Differentiating multiple sclerosis and aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorders – new insights from non-conventional magnetic resonance imaging"**
pod promotorstwem dr. hab. n. med. Macieja Juryńczyka oraz pod opieką promotora
pomocniczego dr. Bartosza Kossowskiego

Różnicowanie stwardnienia rozsianego (SM) od innych nawracających zapalnych chorób autoimmunologicznych ośrodkowego układu nerwowego, takich jak zespół zaburzeń ze spektrum zapalenia nerwu wzrokowego i rdzenia kręgowego (NMOSD) i choroba związana z przeciwciałami przeciwko mielinowemu białku oligodendrocytów (MOGAD), ma kluczowe znaczenie w praktyce klinicznej. Diagnostyka różnicowa może być trudna, ale postawienie prawidłowej ostatecznej diagnozy jest krytyczne, ponieważ rokowanie i metody leczenia różnią się, a nieodpowiednia terapia może sprzyjać niepełnosprawności. W ciągu ostatnich dwóch dekad poczyniono znaczące postępy w rozumieniu patofizjologii SM, NMOSD i MOGAD, w tym opracowano nowe kryteria diagnostyczne z lepszą charakterystyką typowych objawów klinicznych i sugestywnych zmian obrazowych (obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego [MRI]). MRI jest nieocenione w ustalaniu ostatecznej diagnozy. Coraz więcej nowych dowodów dotyczących swoistości obserwowanych zmian, a także powiązanych dynamicznych zmian w fazie ostrej i przewlekłej w każdym z zespołów. Opisano ponadto różnice we wzorcach uszkodzeń mózgu (w tym nerwu wzrokowego) i rdzenia kręgowego między SM, NMOSD z obecnością przeciwciał przeciwko akwaporynie 4 i MOGAD. Dlatego też, konieczne jest poszukiwanie nowych metod w oparciu o niekonwencjonalne metody obrazujące ale też biochemiczne u chorych w celu identyfikacji osób z nawet utajaną klinicznie aktywnością choroby albo w okresie przedklinicznym.

Autor w swej pracy postawił sobie za cel użycie nowych zaawansowanych i niekonwencjonalnych technik obrazowania MRI:

- obrazowanie dyfuzyjne (ang. diffusion-weighted imaging),
- współczynnik relaksacji T1,
- badanie podatności magnetycznej (ang. quantitative susceptibility mapping) oraz wolumetria, umożliwiając ocenę zmian makro- i mikrostrukturalnych, nawet w obszarach wyglądających na nienaruszone na obrazowaniu konwencjonalnym. w celu analizy ich użyteczności w różnicowaniu SM oraz NMOSD. W pracy zbadano, czy te techniki mogą odróżnić rzutowo-remisyjne SM od NMOSD z AQP4-IgG (AQP4-NMOSD), analizując uszkodzenia w mózgu i szyjnym odcinku rdzenia kręgowego w porównaniu do grupy kontrolnej.

W dalszej kolejności Autor w sposób bardzo logiczny i przemyślany formułuje szczegółowe cele niniejszej dysertacji:

- w mózgu oceniono indeks gęstości neurytów (ang. neurite density index, NDI) we włóknach istoty białej przechodzących przez zmiany oraz wolnych od zmian.
- zbadano korę mózgową za pomocą współczynnika relaksacji T1, obecności zmian korowych oraz wolumetrii.
- przeprowadzono także analizę wolumetrii istoty białej oraz głębokiej istoty szarej.
- zbadano w SM związek między włóknami istoty białej wolnymi od zmian a zarówno zmianami korowymi, jak i zmianami z rąbkiem paramagnetycznym.

Do realizacji wyżej wymienionych celów autor zaprojektował protokół badania, w którym kolejno weryfikuje swoje hipotezy naukowe.

Na najwyższe uznanie zasługuje opracowanie bardzo dokładnego i logicznego schematu przeprowadzonej analizy z zastosowaniem najnowocześniejszych technik badawczych.

Przyjęte metody badawcze zgodne są z międzynarodowymi standardami tego typu badań naukowych. Autor przeprowadził szczegółową i dobrze dobraną metodykę statystyczną analizując uzyskiwane wyniki.

Opis wyników jest bardzo staranny i klarowny stanowiąc logiczną konsekwencję podjętych metod badawczych.

W podobnym układzie, Doktorant przeprowadziła dyskusję uzyskanych wyników odnosząc się do dostępnej literatury w piśmiennictwie światowym.

Autor sformułował wnioski bezpośrednio podsumowujące uzyskane wyniki na podstawie kolejnych etapów swoich prac analitycznych:

- praca ta ukazuje różne wzorce uszkodzeń OUN w SM i AQP4-NMOSD.
- SM wykazuje rozległą neurodegenerację, która dotyczy istoty białej, kory mózgowej i głębokiej istoty szarej.
- AQP4-NMOSD pokazuje uszkodzenia istoty białej, najprawdopodobniej wynikające z uszkodzenia aksonów przez zmiany w istocie białej.
- AQP4-NMOSD charakteryzuje się rozległymi zmianami objętości szarym rdzenia kręgowego oraz potencjalnymi uszkodzeniami normalnie wyglądającej istoty białej wynikającymi z zapalenia rdzenia.
- Wyniki sugerują, że niekonwencjonalne techniki MRI mogą poprawić różnicowanie tych chorób, zwiększając dokładność diagnostyczną.

W tym miejscu z obowiązku recenzenta pragnę wyrazić kilka uwag:

- Doktorant podjął się bardzo ambitnego zadania porównując pacjentów z NMOSD, która jest chorobą rzadką oraz SM, który występuje znacznie częściej.

Naturalnym następstwem takiego zestawienia jest fakt, że odnotowano dość znamienne różnice w charakterystyce demograficznej i klinicznej pomiędzy pacjentami w obydwu grupach.

Autor wskazał na te słabości i ograniczenia w Dyskusji jednakże ważne jest aby bardziej szczegółowo przedyskutować czy te różnice mogły mieć wpływ na wyniki w badaniach obrazujących. Z drugiej strony z racji znacznie większego rozpowszechnienia SM łatwo jest bardziej precyzyjnie dobrać pacjentów z SM tak aby ich cechy były bardziej spójne z charakterystyką pacjentów z NMOSD. Jakże było uzasadnienie, że wybrano pacjentów z odbiegającymi od siebie cechami?

Istotne jest, że generalnie badanie opiera się na dość małych grupach badanych co utrudnia postawienie końcowych i rozstrzygających wniosków.

Powyższe uwagi w niczym nie umniejszają wartości naukowej tej pracy i w całości oceniam ją bardzo wysoko oraz odnoszę się z uznaniem do Autora za przeprowadzanie tych badań. Projekt został zrealizowany w bardzo prestiżowym ośrodku naukowym pod kierownictwem Pana dr hab. Macieja Juryńczyka, który jest uznanym ekspertem w dziedzinie neuroimmunologii w kraju i za granicą.

Niniejsza dysertacja ma charakter nowatorski i jest oryginalna oraz wnosi wiele nowych danych do całego spektrum chorób demielinizacyjnych. Doktorant wykazał się dużą dojrzałością, starannością i rzetelnością naukową, co bardzo dobrze wróży na przyszłość dla jego kariery naukowej.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2023 r. poz. 742 z późn. zm.). W związku z powyższym, wnioskuję do Rady Naukowej Instytutu Biologii Doświadczalnej o dopuszczenie mgr. Pawła Jakuszyka do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora i wnoszę o nadanie wyróżnienia.

Z poważaniem,



10.05.2025

Warszawa 8.07.2025

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Pawła Jakuszyka pt. „Differentiating multiple sclerosis and aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorders — new insights from non-conventional magnetic resonance imaging” na prośbę Rady Naukowej Instytutu Biologii Doświadczalnej im. Marcelego Nenckiego, PAN w Warszawie.

Praca doktorska mgr Pawła Jakuszyka dotyczy różnicowania dwóch schorzeń zapalnych ośrodkowego układu nerwowego: stwardnienia rozsianego (SM) i spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia (NMOSD). Rozróżnienie ich jest istotne ze względu na konieczność zastosowania właściwego leczenia i rokowania.

Oznaczanie AQP4-IgG jest złotym standardem diagnostycznym NMOSD, ale jak pisze Kandydat „dostępność tej metody jest ograniczona, a czułość testów zmienna, co może prowadzić do wyników fałszywie negatywnych”.

Ważną, pomocną metodą diagnostyczną jest obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (RM). Jednakże poprawna diagnoza tych schorzeń jest nadal praktycznie trudna, zwłaszcza na początku zachorowania, z czym spotykamy się w naszej praktyce neurologicznej.

Dokładniejsze poznanie tego problemu może pomóc w planowaniu postępowania terapeutycznego, dlatego celowe jest badanie podjęte przez Kandydata.

Ocena formalna rozprawy

Promotorem pracy jest: dr hab. n. med. Maciej Juryńczyk

Promotorem pomocniczym pracy jest: dr Bartosz Kossowski

Rozprawa doktorska liczy 122 stron, zawiera: wykaz stosowanych skrótów, wstęp, cele pracy, metody, wyniki, dyskusja, streszczenie i wnioski, piśmiennictwo, 10 figur, 13 tabeli, streszczenia. Praca jest przygotowana bardzo starannie redakcyjnie w języku angielskim. Umieszczone zostało także streszczenie w języku polskim.

Uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie (Nr 8/2021) na przeprowadzenie badania. Praca finansowana przez granty: PPN/PPO/2020/1/00043/U00001 i 2021/01/1/NZ5/00008.

Ocena merytoryczna rozprawy

W wstępie Kandydat opisuje SM i NMOSD (definicje, epidemiologię, patofizjologię, przebieg

chorób, kliniczne manifestacje, biomarkery krwi i płynu mózgowo-rdzeniowego).

Szczególnie starannie przedstawia różnicę w mechanizmie patofizjologii pomiędzy SM a NMOSD w doskonale przygotowanej Figurze 1.

Dużo uwagi poświęca ocenie mózgu, nerwu wzrokowego i rdzenia kręgowego w badaniu RM.

Interesujący jest fragment dotyczący ograniczeń konwencjonalnego RM w tych schorzeniach, omawia także niekonwencjonalne metody badania RM.

Sposób przedstawienia świadczy o dużej wiedzy Kandydata w zakresie SM i NMOSD oraz badania RM.

Cel badania jest ambitny, określony jasno:

Czy nowoczesne, niekonwencjonalne techniki mogą odróżnić rzutowo-remisyjne SM od NMOSD z AQP4-IgG (AQP4-NMOSD) przy pomocy analizy uszkodzenia w mózgu i szyjnym odcinku rdzenia kręgowego (w porównaniu do grupy kontrolnej).

Określono także cele drugorzędne (str. 40).

Materiał i metody

Do badania włączono chorych 20 z SM, 20 z NMOSD i 20 osób - grupa kontrolna (pacjenci Instytutu Psychiatrii i Neurologii oraz Szpitala Wolskiego w Warszawie).

Struktury grup badanych podano w Tabeli 2 (także ich zróżnicowane leczenie).

Badania prowadzono w Instytucie Biologii Doświadczalnej im. Marcelego Nenckiego, PAN w Warszawie przy użyciu aparatu RM 3T Simems Trio scanner.

Stosowano techniki niekonwencjonalne RM takie jak obrazowanie dyfuzyjne, współczynnik relaksacji T1, badanie podatności magnetycznej oraz wolumetria.

W mózgu oceniono indeks gęstości neurytów (NDI) w włóknach istoty białej przechodzących przez zmiany oraz wolnych od zmian. Zbadano korę mózgową za pomocą współczynnika relaksacji T1, obecności zmian korowych oraz wolumetrii. Przeprowadzono także analizę wolumetrii istoty białej oraz głębokiej istoty szarej. Dodatkowo, w SM, zbadano związek między włóknami istoty białej wolnymi od zmian a zarówno zmianami korowymi, jak i zmianami z rąbkiem paramagnetycznym.

Opisy prowadzonych badań uzupełniono Figurami 2-5.

Figura 6 to przejrzysty schemat przedstawiający przebieg analizy danych.

Zastosowano adekwatną analizę statystyczną omówioną na str 50.

Wyniki

W pracy stwierdzono:

- w SM NDI było obniżone w włóknach istoty białej przechodzących przez zmiany oraz wolnych od zmian, a także zaobserwowano utratę objętości istoty białej, a w AQP4-NMOSD obniżone NDI zostało zaobserwowane tylko w włóknach przechodzących przez zmiany,
- w SM były niższe współczynniki relaksacji T1 w większości obszarów korowych, ale tylko w nielicznych przypadkach w AQP4-NMOSD,
- w SM zaobserwowano negatywną korelację między liczbą zmian korowych a NDI w włóknach istoty białej wolnych od zmian, podczas gdy nie stwierdzono takiej zależności w przypadku zmian z rąbkami paramagnetycznymi,
- zaobserwowano obniżenie pomiaru wolumetrycznego u pacjentów z AQP4-NMOSD, ale nie u pacjentów z SM.

Opisy wyników uzupełniono Figurami 7-10.

Wnioski

Wnioski z pracy są istotne, odpowiadają na cele pracy.

Ukazano różnice w obrazie RM uszkodzeń układu nerwowego w SM i AQP4-NMOSD.

W SM stwierdzono rozległe zmiany w istocie białej, kory mózgowej i głębokiej istoty szarej, a w AQP4-NMOSD uszkodzenia istoty białej mózgu.

AQP4-NMOSD występują rozległe zmiany objętości rdzenia kręgowego w odcinku szyjnym.

Kandydat sugeruje, że niekonwencjonalne techniki RM mogą poprawić różnicowanie tych chorób, zwiększając dokładność diagnostyczną oraz że dalsza weryfikacja jest niezbędna przed wdrożeniem tych metryk do praktyki klinicznej. W mojej ocenie jest to obecnie możliwe, ze względu na obecnie coraz lepszą dostępność chorych do tych badań obrazowych RM. Ważne są odpowiednie szkolenia neurologów i radiologów, rozpowszechnienie publikacji dotyczące tych zagadnień.

Dyskusja

Dyskusja poprowadzona jest sprawnie, Kandydat posługuje się biegłymi dotychczasowymi publikacjami, porównuje opisy do wyników własnego badania.

Autor pisze „The current study suggests that chronic neurodegenerative processes present in MS and potentially absent in AQP4-NMOSD can be used to discriminate between the two diseases”.

Umieszczenie fragmentu opisującego mocne strony badania, jego ograniczenia oraz sugestie przyszłych kierunków badań wskazują na wiedzę i dojrzałość Kandydata do prowadzenia badań.

Piśmiennictwo

Obszerne, zawiera 234 pozycji (także polskie).

Podsumowanie

Rozprawa doktorska mgr Pawła Jakuszyka przedstawia oryginalne rozwiązanie problemu naukowego. Kandydat wykazała ogólną wiedzę teoretyczną i umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.

Rozprawa spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2023 r. poz.742 z późn.zm.).

Wobec powyższego popieram wystąpienie do Rady Naukowej Rady Naukowej Instytutu Biologii Doświadczalnej im. Marcelego Nenckiego, PAN w Warszawie do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora.

Jednocześnie wnioskuje o wyróżnienie pracy:

1. Praca podejmuje ważny problem kliniczny.
2. Wykonana jest rzetelnie, stosowane nowoczesne techniki obrazowania RM.
3. Oparta o odpowiedni materiał kliniczny – Spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia (NMOSD) to rzadko występujące schorzenie, a Kandydat badał 20 osób
4. Wnioski w pracy mają znaczenie praktyczne (możliwość wczesnej diagnostyki i odpowiedniej terapii chorych).
5. Rozprawa przygotowana bardzo starannie.
6. Głębokie zainteresowanie badanym zagadnieniem (o czym świadczą załączone publikacje):

1. Paweł Jakuszyk, Aleksandra Podlecka-Piętowska, Bartosz Kossowski, Monika Nojszewska, Beata Zakrzewska-Pniewska, Maciej Juryńczyk "Patterns of cerebral damage in multiple sclerosis and aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorders—major differences revealed by non-conventional imaging", *Brain Communications*, Volume 6, Issue 5, 2024, <https://doi.org/10.1093/braincomnis/fcae295>.
2. Paweł Jakuszyk, Piotr Szukało, Bartosz Kossowski, Maciej Juryńczyk "Anterograde and trans-synaptic neurodegeneration in aquaporin-4-antibody NMOSD patients with a history of transverse myelitis", In review, *Brain Communications*.
3. Maciej Juryńczyk, Paweł Jakuszyk, Iwona Kurkowska-Jastrzębska, Jacqueline Palace "Increasing role of imaging in differentiating MS from non-MS and defining indeterminate borderline cases" *Neurologia i neurochirurgia polska*, 56(3), 210—219. <https://doi.org/10.5603/PJNNS.a2021.0077>.
4. Anna Zochowska, Paweł Jakuszyk, Maria M. Nowicka, Anna Nowicka, "Are covered faces eye-catching for us? The impact of masks on attentional processing of self and other faces during the COVID-19 pandemic", *Cortex*, Volume 149, 2022, Pages 173-187, ISSN 0010-9452, <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2022.01.015>.
5. Anna Zochowska, Paweł Jakuszyk, Maria M. Nowicka, Anna Nowicka, "The self and a close-other: differences between processing of faces and body-related information", *Cerebral Cortex*, Volume 33, Issue 1, 2023, Pages 1-12, ISSN 1063-4269, <https://doi.org/10.1093/cercor/bhac201>.

prof. dr hab. med. Urszula Fijałkowska

26.07.2025

Prof. dr hab. Tadeusz Marek

Uniwersytet SWPS

Wydział Psychologii

Katowice

Recenzja

**rozprawy doktorskiej autorstwa mgr Pawła Jakuszyka
pt. "Differentiating multiple sclerosis and aquaporin-4 antibody-positive
neuromyelitis optica spectrum disorders – new insights from non-
conventional magnetic resonance imaging"**

Praca przygotowana pod kierunkiem dr hab. Macieja Juryńczyka oraz promotora
pomocniczego dr Bartosza Kosowskiego

Recenzja sporządzona na prośbę Rady Naukowej Instytutu Biologii
Doświadczalnej im. Marcelego Nenckiego PAN Warszawa

- 1) Z pełnym przekonaniem stwierdzam, że Doktorant zaprezentował w przedstawionej rozprawie doktorskiej ogólną wiedzę teoretyczną w zakresie dyscypliny, w ramach której nadawany jest stopień doktora. Część teoretyczna pracy zawiera kompleksowy, pogłębiony przegląd literatury dotyczącej MS i AQP4-NMOSD, dwóch jednostek chorobowych stanowiących przedmiot badań Doktoranta. Doktorant wyczerpująco omawia mechanizmy chorobowe oraz problemy dotyczące diagnozowania obydwu jednostek chorobowych wprowadzając perfekcyjnie czytelnika w tematykę badań własnych.
- 2) Doktorant bez wątpienia zademonstrował umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.
Badania prezentowane w rozprawie ukierunkowane są na opracowanie technik diagnostycznych wspomagających diagnozowanie różnicowe dwóch chorób autoimmunologicznych: MS versus AQP4-NMOSD.
W analizach nastawionych na różnicowanie diagnostyczne Doktorant zastosował zaawansowane techniki MRI: obrazowanie dyfuzyjne (ang. diffusion-weighted imaging), współczynnik relaksacji T1, badanie podatności magnetycznej (ang. quantitative susceptibility mapping) oraz wolumetrię, pozwalające na ocenę zmian makro- i mikrostrukturalnych, nawet w obszarach wyglądających na niezmienione chorobowo w obrazowaniu konwencjonalnym. W pracy zbadano, czy zastosowanie

tych technik może różnicować rzutowo-remisyjne SM versus NMOSD z AQP4-IgG (AQP4-NMOSD), analizując uszkodzenia w mózgu i szyjnym odcinku rdzenia kręgowego. Opis procesu badawczego, metod analiz, sposób prezentacji wyników i ich interpretacji oraz charakterystyka badanych grup nie budzą żadnych zastrzeżeń.

- 3) Wyniki zaprezentowane w rozprawie wnoszą nowe elementy do wiedzy z zakresu mechanizmów i technik diagnozowania jednostek chorobowych: SM oraz AQP4-NMOSD.

Uzyskane wyniki wskazują, iż istnieją różne wzorce uszkodzeń OUN w SM i AQP4-NMOSD. W przypadku SM widoczna jest rozległa neurodegeneracja obejmująca istotę białą, korę mózgową oraz głęboką istotę szarą. Z kolei dla AQP4-NMOSD charakterystyczne są uszkodzenia istoty białej. Dodatkowo w wyniku przeprowadzonych analiz wykryto, iż w przypadku AQP4-NMOSD widoczne są zmiany objętości szyjnego rdzenia kręgowego oraz potencjalne uszkodzenia normalnie wyglądającej istoty białej wynikające z zapalenia rdzenia. Wyniki należy uznać za oryginalne i wysoce obiecujące dla przyszłych procedur diagnostyki różnicowej. Na podkreślenie zasługuje wielowymiarowość podejścia zaproponowana przez Doktoranta. W pełni podzielam opinię Autora rozprawy: „wyniki sugerują, że niekonwencjonalne techniki MRI mogą poprawić różnicowanie tych chorób, zwiększając dokładność diagnostyczną”.

Praca jest wynikiem znacznego wysiłku badawczego.

Ocena rozprawy

Praca o dużych walorach poznawczych, wyznaczająca nowe perspektywy diagnostyczne w różnicowaniu MS i AQP4-NMOSD.

Bez uwag krytycznych.

Konkluzja

Rozprawa spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2023 r. poz. 742 z póź. zm.). W związku z powyższym, wnioskuję do Rady Naukowej Instytutu Biologii Doświadczalnej o dopuszczenie mgr Pawła Jakuszyka do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora. Jednocześnie wnioskuję o nadanie stopnia z wyróżnieniem.