

Autoreferat

1. Imię i nazwisko: Ewelina Anna Szczepanek-Parulska

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

1990 - 1998	Szkoła Podstawowa nr 5 im. Dzieci Polskich Ukończona z wyróżnieniem	Piła
1990 - 1997	Państwowa Szkoła Muzyczna I stopnia im. Fryderyka Chopina Wydział: Fortepianu	Piła
1998 - 2002	I Liceum Ogólnokształcące im. Marii Skłodowskiej-Curie Kierunek: matematyczno-chemiczny z elementami informatyki Ukończona z wyróżnieniem	Piła
2002 - 2008	Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego Wydział: Lekarski I Studia zakończone uzyskaniem tytułu lekarza Ukończone z wyróżnieniem	Poznań
2008 - 2009	Szpital Kliniczny im. H. Święcickiego Staż podyplomowy	Poznań
2009 - 2010	Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego Wydział: Lekarski II Studia doktoranckie zakończone uzyskaniem tytułu doktora nauk medycznych na podstawie rozprawy: Hemiogeneza tarczycy - profil kliniczny oraz analiza molekularno-genetyczna. Praca doktorska otrzymała wyróżnienie.	Poznań
2010 - obecnie	Szpital Kliniczny im. H. Święcickiego Specjalizacja w zakresie chorób wewnętrznych	Poznań



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

Kwiecień 2011r. do kwiecień 2012r. - asystent 1/7 etatu

Kwiecień 2012r. do kwiecień 2013r. - asystent 1/2 etatu

Czerwiec 2013r. do obecnie - adiunkt 1/2 etatu

4. Wskazanie osiągnięcia* wynikającego z art. 16 ust. 2 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 ze zm.):

*** w przypadku, gdy osiągnięciem tym jest praca/ prace wspólne, należy przedstawić oświadczenia wszystkich jej współautorów, określające indywidualny wkład każdego z nich w jej powstanie**

a) tytuł osiągnięcia naukowego/artystycznego,

Zastosowanie sonoelastografii w diagnostyce choroby guzkowej i zapaleń tarczycy

b) (autor/autorzy, tytuł/tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa),

1. Ruchała M*, Szczepanek E*, Sowiński J. Sonoelastography in de Quervain thyroiditis. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(2):289-290.

* oznacza równorzędne pierwsze autorstwo pracy

Impact factor: 5.967 punkty MNiSW: 40

2. Ruchała M*, Szczepanek-Parulska E*, Zybek A, Moczko J, Czarnywojtek A, Kamiński G, Sowiński J. The role of sonoelastography in acute, subacute and chronic thyroiditis: a novel application of the method. Eur J Endocrinol. 2012;166(3):425-32.

* oznacza równorzędne pierwsze autorstwo pracy

Impact factor: 3.136 punkty MNiSW: 30

3. Szczepanek-Parulska E, Piątek K, Majewski P, Czepczyński R, Narożna J, Ruchała M. Unsuspected melanoma misdiagnosed as anaplastic thyroid carcinoma in fine-needle aspiration biopsy. Pol Arch Med. Wewn. 2013;123(10):558-9.

Impact factor: 1.833 punkty MNiSW: 30

4. Szczepanek-Parulska E*, Woliński K*, Stangierski A*, Gurgul E, Biczysko M, Majewski P, Rewaj-Losyk M, Ruchała M. Comparison of diagnostic value of conventional

ultrasonography and ShearWave Elastography in the prediction of thyroid lesions malignancy.

PLoS One. 2013 Nov 29;8(11):e81532.

* oznacza równorzędne pierwsze autorstwo pracy

Impact factor: 3.730 punkty MNiSW: 40

5. Woliński K*, Szczepanek-Parulska E*, Stangierski A, Gurgul E, Rewaj-Losyk M, Ruchała M. How to select nodules for fine – needle aspiration biopsy in multinodular goiter? Role of conventional ultrasonography and Shear Wave Elastography - preliminary study. Endokrynol Pol 2014; 65(2): 114-118.

* oznacza równorzędne pierwsze autorstwo pracy

Impact factor: 1.07 punkty MNiSW: 15

6. Szczepanek-Parulska E, Woliński K, Stangierski A, Gurgul E, Ruchała M. Biochemical and ultrasonographic parameters influencing thyroid nodules elasticity. Endocrine 2014 Feb 18. [Epub ahead of print] DOI: 10.1007/s12020-014-0197-y.

Impact factor: 2.25 punkty MNiSW: 20

Łączna punktacja cyklu prac: Impact factor 17.986 MNiSW 175

c) omówienie celu naukowego/artystycznego ww. pracy/prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania.

Cel naukowy

Wysoka częstość choroby guzkowej tarczycy, która według różnych danych w badanych populacjach sięga od 19 do nawet 70%, czyni ją chorobą o znaczeniu społecznym. W przeważającej większości zmiany ogniskowe w tarczycy mają charakter łagodny, jednak istotny odsetek (3-10%) stanowią nowotwory złośliwe. Ocena ryzyka złośliwości guzków oraz wyselekcjonowanie tych chorych, u których leczenie chirurgiczne należałoby przeprowadzić w pierwszej kolejności, stanowią codzienne wyzwanie dla endokrynologa. Przedoperacyjna diagnoza zmiany złośliwej decyduje o pilności i rozległości zabiegu, co z kolei pozwala uniknąć powtarzanych tyreoidektomii i limfadenektomii, które obciążają chorego i niosą duże ryzyko powikłań. Wciąż poszukuje się zatem metod, które pozwolą na wiarygodną, nieinwazyjną i niskokosztową przedoperacyjną ocenę ryzyka złośliwości zmian ogniskowych w tarczycy.

W ostatnich latach duże nadzieje wiąże się z zastosowaniem sonoelastografii w różnicowaniu łagodnych i złośliwych zmian ogniskowych w tarczycy. Elastografia jest nową metodą diagnostyczną, która wykorzystuje ultradźwięki do badania sztywności tkanek poprzez pomiar stopnia ich odkształcenia pod wpływem działania siły zewnętrznej. U jej podstaw leży od dawna obserwowana w praktyce klinicznej prawidłowość, że tkanka zmieniona chorobowo przez zapalenie, włóknienie czy wreszcie przemianę nowotworową, wykazuje wzmożoną spoistość w porównaniu do tkanki prawidłowej. Pierwsze doniesienia na temat zastosowania elastografii w badaniach zmian ogniskowych tarczycy pojawiły się dość niedawno, bo w 2005r. Dotychczasowe analizy zostały przeprowadzone na stosunkowo

niewielkich grupach pacjentów, jednakże ich wyniki były obiecujące, co uzasadniało konieczność kontynuacji i rozwinięcia badań. Ponadto, technologia aparatów wyposażonych w funkcję elastografii, podlegała w ostatnich latach stałemu doskonaleniu. Przyczyniło się to do powstania techniki elastografii fali poprzecznej (ang. *Shear Wave Elastography*, SWE), która umożliwiła zobiektywizowany oraz ilościowy pomiar elastyczności badanej tkanki. W pierwszych doniesieniach na temat zastosowania elastografii w diagnostyce tyreologicznej, koncentrowano się przede wszystkim na przydatności tej techniki w różnicowaniu łagodnych i złośliwych zmian ogniskowych na podstawie ich odmiennej elastyczności ocenianej w jakościowej skali koloru. Natomiast ocena zmian ogniskowych z wykorzystaniem techniki elastografii fali poprzecznej była tematem zaledwie pojedynczych doniesień. Obraz sonoelastograficzny zapaleń tarczycy jak i potencjalna przydatność sonoelastografii w diagnostyce chorób mięsaszowych tarczycy, nie były wcześniej przedmiotem badań.

W omawianej rozprawie habilitacyjnej obrano zatem następujące cele:

- opis zmian elastyczności mięszu tarczycy w przebiegu ostrego, podostrego i przewlekłego zapalenia tarczycy a także ewolucji tych zmian pod wpływem leczenia
- ocena przydatności elastografii w diagnostyce, różnicowaniu i monitorowaniu przebiegu ostrego, podostrego i przewlekłego zapalenia tarczycy
- badanie użyteczności elastografii fali poprzecznej w różnicowaniu łagodnych i złośliwych zmian ogniskowych w tarczycy

- porównanie skuteczności elastografii i klasycznych sonograficznych markerów złośliwości, możliwych do zaobserwowania w konwencjonalnej ultrasonografii, w predykcji charakteru zmian ogniskowych w tarczycy
- określenie roli sonoelastografii w kwalifikacji i selekcji zmian ogniskowych do biopsji aspiracyjnej celowanej cienkoigłowej na tle dotychczas stosowanych technik, uwzględniających wielkość zmiany i sonograficzne markery złośliwości w konwencjonalnej ultrasonografii
- ocena czynników wpływających na wynik badania elastograficznego oraz jego ograniczeń

Praca nr 1 stanowi pierwszy na świecie opis zmian elastyczności mięszu tarczycy w przebiegu podostrego zapalenia tarczycy oraz ich regresję pod wpływem zastosowanego leczenia. W pracy oceniano dwie pacjentki (36-letnia i 42-letnia) z typowymi klinicznymi i laboratoryjnymi wykładnikami podostrego ziarniniakowego zapalenia tarczycy (choroby de Quervaina) w obrębie jednego z płatów tarczycy. W konwencjonalnej ultrasonografii u pierwszej pacjentki opisano typową niejednorodną i obniżoną echogeniczność zajętego mięszu tarczycy, podczas gdy u drugiej pacjentki ta technika pozwoliła wykazać jedynie minimalne odchylenia od prawidłowego obrazu sonograficznego. W badaniu sonoelastografii dynamicznej wykonanej przy użyciu aparatu AIXPLORER firmy Supersonic Imagine wykazano natomiast istotne obniżenie elastyczności zajętego mięszu gruczołu w porównaniu do obszarów nieobjętych chorobą. Obie pacjentki prezentowały prawidłową czynność tarczycy oraz znamienne podwyższone wskaźniki procesu zapalnego. Rozpoznanie choroby de Quervaina potwierdzono w badaniu cytologicznym materiału z biopsji aspiracyjnej



cienkoigłowej tarczycy. Chore poddano leczeniu przeciwzapalnemu (ibuprofen, prednizon), uzyskując pełną remisję choroby. W pracy wykazano, że w przebiegu podostrego zapalenia tarczycy dochodzi do istotnego zmniejszenia elastyczności zajętego mięszu tarczycy, co może być związane z nacieczeniem zapalnym tkanki. Obserwowane zmiany elastyczności udokumentowano na dwóch rycinach, zestawiając je z obrazem konwencjonalnej ultrasonografii. Wykazano, że sonoelastografia może być metodą przydatną w diagnostyce podostrego zapalenia tarczycy, selekcji zmian do biopsji u pacjentów z niewielkimi zmianami w konwencjonalnej ultrasonografii a także pomocną w różnicowaniu ziarniniakowego zapalenia tarczycy z zapaleniem tarczycy typu Hashimoto. Zasugerowano również po raz pierwszy, że współistnienie podostrego zapalenia tarczycy może wpływać w istotny sposób na elastyczność badanego mięszu tarczycy. Zatem ocenę elastyczności zmian ogniskowych u pacjentów z podostрым zapaleniem tarczycy należałoby odroczyć do czasu pełnego ustąpienia zmian zapalnych. Doniesienie dało podstawy do nowatorskiego zastosowania elastografii w diagnostyce i różnicowaniu podostrego zapalenia tarczycy i otworzyło pole do dalszych badań na większych grupach pacjentów oraz z innymi typami zapalenia tarczycy.

W **pracy nr 2** zaprezentowano po raz pierwszy możliwość zastosowania sonoelastografii w diagnostyce, różnicowaniu i monitorowaniu skuteczności leczenia pacjentów z trzema najczęstszymi typami zapalenia tarczycy (ostrym, podostрым i przewlekłym). Wobec interesujących wyników opublikowanych w pracy nr 1, podjęto próbę oceny sonoelastograficznej większej grupy chorych nie tylko z podostрым ale również ostrym i przewlekłym zapaleniem tarczycy. W tym prospektywnym badaniu obejmującym grupę 38 chorych (2 pacjentów z ostrym, 18 pacjentów z podostрым i 18 pacjentów z przewlekłym zapaleniem tarczycy), oceniano elastyczność mięszu tarczycy w momencie rozpoznania, a także po czterech i dziesięciu tygodniach od włączenia odpowiedniego do etiologii leczenia.

Uzyskane wyniki porównano z grupą kontrolną 40 osób zdrowych. Grupy były dobrane pod kątem płci i wieku. U wszystkich włączonych pacjentów wykonywano pełną ocenę kliniczną, biochemiczną oraz badania obrazowe w postaci konwencjonalnej ultrasonografii i elastografii (aparat AIXPLORER firmy Supersonic Imagine). W przypadku wskazań badania poszerzano o wykonanie biopsji tarczycy. Elastyczność miększu oceniano zarówno w jakościowej skali koloru według zmodyfikowanej 4-stopniowej skali Ueno oraz w skali ilościowej (w kilopascalach, kPa). Wykazano znamienne statystycznie zmniejszenie elastyczności miększu tarczycy w przebiegu ostrego i podostrego zapalenia tarczycy w porównaniu do grupy kontrolnej oraz nieznaczne zmniejszenie elastyczności miększu w przypadku przewlekłego zapalenia tarczycy. U chorych z ostrym i podostрым zapaleniem tarczycy w okresie remisji wykazano odwracalność zmian i powrót elastyczności do wartości zbliżonych do tych notowanych w grupie kontrolnej. Poprawę elastyczności miększu tarczycy obserwowano równoległe do poprawy klinicznej i normalizacji parametrów biochemicznych. Natomiast w przypadku przewlekłego zapalenia tarczycy wykazano brak korzystnego wpływu włączenia leczenia na elastyczność. W tych przypadkach pomimo uzyskania eutyreozy, nie obserwowano statystycznie znamiennych różnic w zakresie elastyczności miększu tarczycy w porównaniu do wartości obserwowanych przed włączeniem leczenia. Wyniki uzupełniono dokumentacją zdjęciową badań elastograficznych. Badanie pozwoliło wykazać przydatność sonoelastografii w diagnozie i monitorowaniu leczenia ostrego, podostrego i przewlekłego zapalenia tarczycy a także różnicowaniu tych jednostek chorobowych.

W **pracy nr 3** opisano wyjątkowy przypadek 54-letniej pacjentki z przerzutem czerniaka złośliwego do tarczycy. Opisana sytuacja kliniczna jest wyjątkowo rzadka, bowiem ogromna większość zmian diagnozowanych w obrębie tarczycy to zmiany pierwotne gruczołu tarczowego. U pacjentki sytuację dodatkowo komplikował fakt, że podejrzanego ognisko



rozwinęło się po uprzedniej subtotalnej tyreoidektomii. Obecność pierwotnego raka anaplastycznego tarczycy sugerował wynik biopsji. Ocena sonoelastograficzna zmiany oraz towarzyszących węzłów chłonnych utwierdziła autorów w przekonaniu, że mają do czynienia ze zmianą złośliwą wraz z przerzutami węzłowymi, stanowiła kluczowy etap w diagnostyce i przyczyniła się w istotny sposób do postawienia ostatecznego rozpoznania. U pacjentki ostatecznie zdiagnozowano przerzut czerniaka złośliwego (zmiana pierwotna na skórze owłosionej skroni) do tarczycy i węzłów chłonnych szyi. Późniejsze badanie PET ujawniło rozszany proces nowotworowy. Opis przypadku dokumentuje bogata ilustracja zdjęciowa, w tym rycina przedstawiająca zmianę w tarczycy o znamienne zmniejszonej elastyczności w stosunku do prawidłowej tkanki gruczołu. Praca pokazuje, że nie tylko pierwotne zmiany złośliwe w tarczycy cechuje zmniejszona elastyczność, ale ta prawidłowość dotyczy również zmian przerzutowych a także zajętych przez proces nowotworowy węzłów chłonnych.

Celem **pracy nr 4** było prospektywne badanie przydatności sonoelastografii w predykcji charakteru zmian ogniskowych w tarczycy w grupie 122 chorych kierowanych do zabiegu tyreoidektomii, niezależnie od wskazań. Ocenie poddano łącznie 393 ogniska. Pacjentów oceniano przedoperacyjnie w klasycznej ultrasonografii i sonoelastografii, a uzyskane wyniki porównano z rezultatem badań histopatologicznych. Skuteczność sonoelastografii w przewidywaniu złośliwości porównano z dotychczas stosowanymi markerami złośliwości w konwencjonalnej ultrasonografii. W pooperacyjnym badaniu histopatologicznym zdiagnozowano 22 przypadki raka tarczycy. Ocena sonoelastograficzna zarówno w jakościowej skali kolorów jak i skali ilościowej okazała się najlepszym markerem złośliwości spośród wszystkich ocenianych cech sonograficznych (iloraz szans - OR odpowiednio 54,5 i 40,8). W pracy wykazano, że częstość występowania różnych markerów sonograficznych uważanych dotychczas w praktyce klinicznej za wskaźniki złośliwości zmian ogniskowych w

tarczycy okazała się istotnie wyższa w zmianach złośliwych w porównaniu do zmian łagodnych, co obserwowano w przypadku cech takich jak: hypoechogeniczność, obecność mikrozwapnień, zatarte granice, szczególny kształt ogniska (większy wymiar przednio-tylny niż poprzeczny), lity charakter czy centralny typ unaczynienia zmiany. Warto jednak podkreślić, że żaden z markerów złośliwości ocenianych w konwencjonalnej ultrasonografii nie cechowała zadawalająco wysoka czułość jak i swoistość; markery o najwyższej czułości często były niespecyficzne i odwrotnie. Przyjęcie odpowiednich punktów odcięcia wartości liczbowych elastyczności sprawiało, że sonoelastografia okazała się być zarówno czułym jak i specyficznym markerem złośliwości zmian, co czyni tę metodę niezwykle ważnym narzędziem w nieinwazyjnej diagnostyce choroby guzkowej. Warto podkreślić, że na tle dotychczasowej literatury pracę cechuje największa spośród dotąd opisanych przeanalizowana grupa zmian ogniskowych. Nie wykazano natomiast wyższości bardziej zaawansowanej oceny ilościowej elastyczności zmian w kPa nad prostszą jakościową oceną w skali kolorów.

W **pracy nr 5** ocenie poddano przydatność sonoelastografii w selekcji zmian ogniskowych do biopsji w wole wieloguzkowym. Grupę badaną stanowiło 80 pacjentów z wolem wieloguzkowym kierowanych do tyreoidektomii. U chorych wykonywano przedoperacyjnie konwencjonalną ultrasonografię i elastografię. Łącznie oceniono 339 zmian ogniskowych. Uzyskane wyniki badania elastyczności zmian porównano z wynikami pooperacyjnej oceny histopatologicznej. Przydatność sonoelastografii w selekcji zmian porównano z dotychczas stosowaną metodą, uwzględniającą wielkość zmiany i/lub obecność tzw. sonograficznych markerów złośliwości opisywanych w konwencjonalnej ultrasonografii. W badaniu histopatologicznym wykryto 10 przypadków raka tarczycy. Wszystkie zmiany złośliwe stanowiły najmniej elastyczną zmianę w obrębie wola guzkowego. Cztery raki okazały się największymi zmianami w obrębie wola, podczas gdy trzy raki posiadało największą liczbę

podejrzanych cech sonograficznych. Przeanalizowano trzy algorytmy selekcji zmian podejrzanych do biopsji w przypadku wola wieloguzkowego. Najwyższą czułością w wykrywaniu zmian złośliwych okazała się być ocena ognisk pod kątem elastyczności w skali ilościowej i selekcja do nakłucia jednej bądź dwóch zmian o najmniejszej elastyczności. Znacznie mniejsza skuteczność cechowała metodę wyboru zmiany do biopsji na podstawie wielkości (a w przypadku występowania zmian o takiej samej wielkości na podstawie tzw. podejrzanych cech sonograficznych w konwencjonalnej ultrasonografii) oraz metodę polegającą na selekcji do biopsji w pierwszej kolejności zmian posiadających największą liczbę podejrzanych cech sonograficznych a w przypadku zmian o podobnej charakterystyce - dodatkowej selekcji na podstawie wielkości. Wobec uzyskanych wyników można stwierdzić, że zmniejszona elastyczność - w porównaniu z innymi zmianami ogniskowymi u danego pacjenta - powinna być rozpatrywana jako silny argument za wyborem tej zmiany do biopsji cienkoigłowej.

W pracy nr 6 dokonano analizy czynników wpływających na wiarygodność oceny sonoelastograficznej zmian ogniskowych, które mogą stanowić potencjalne ograniczenia zastosowania tej metody w celu predykcji charakteru zmian ogniskowych. Badanie przeprowadzono na grupie 122 pacjentów kierowanych do zabiegu tyreoidektomii. U wszystkich chorych przeoperacyjnie wykonywano konwencjonalną ultrasonografię i elastografię. Wyniki tych badań korelowano z oceną histopatologiczną preparatów operacyjnych. Ostatecznie zidentyfikowano 22 zmiany złośliwe i 371 zmian łagodnych. W badaniu oceniano wpływ struktury zmiany, wielkości, lokalizacji, ilości towarzyszących zmian ogniskowych w wolu i wybranych parametrów laboratoryjnych na elastyczność badanego ogniska. W pierwszej kolejności analizowano związek elastyczności zmiany z w/w parametrami w grupie zmian łagodnych. W drugim etapie wszystkie analizowane zmiany



(łagodne i złośliwe) podzielono pod kątem obecności bądź braku określonej cechy, która okazała się mieć istotny wpływ na elastyczność zmiany w pierwszej fazie analizy zmian łagodnych. W badaniu wykazano, że istotnie zmniejszoną elastycznością cechowały się zmiany zawierające zwapnienia, komponentę płynową, zlokalizowane w cieśni oraz zmiany pojedyncze (w stosunku do tych zlokalizowanych w wolu wieloguzkowym). Ponadto elastyczność zmiany ujemnie korelowała z jej wielkością. Z parametrów laboratoryjnych wykazano dodatnią korelację stężenia tyreoglobuliny i sztywności zmiany. Natomiast nie wykazano istotnej różnicy w elastyczności pomiędzy zmianami u pacjentów ze zdiagnozowanym przewlekłym zapaleniem tarczycy typu Hashimoto w stosunku do zmian w tarczycy bez towarzyszącego zapalenia. Analiza całej grupy zmian ogniskowych doprowadziła do wniosku, że sonoelastografia jest cennym narzędziem diagnostycznym, dla której czułość w wykrywaniu zmian złośliwych oszacowano na powyżej 95% a swoistość sięgała 70%. Należy jednak pamiętać o pewnych ograniczeniach oceny sonoelastograficznej, bowiem niektóre cechy zmian mogą istotnie wpływać na ocenianą elastyczność, a tym samym na szacowane na jej podstawie ryzyko złośliwości.

Podsumowanie i wnioski

Rozprawę habilitacyjną stanowi cykl sześciu publikacji, w których zaprezentowano metodę oraz przydatność a także ograniczenia sonoelastografii w diagnostyce choroby guzkowej i zapaleń tarczycy.

Elastografia wykonywana techniką fali poprzecznej jest badaniem nieinwazyjnym, szybkim, prostym do wykonania, pozwalającym na zobiektywizowaną ocenę elastyczności, zarówno w skali jakościowej (mapa kolorów) jak i ilościowej (w kPa), wybranego fragmentu miększu tarczycy bądź zmian ogniskowych.

Elastyczność zmian ogniskowych koreluje ujemnie z ryzykiem złośliwości, tzn. ogniska o zmniejszonej elastyczności prezentują większe ryzyko złośliwości. Zmieniona elastyczność ogniska cechuje większa czułość i swoistość, a także dodatnia i ujemna wartość predykcyjna w wykrywaniu zmian złośliwych w porównaniu do wcześniej stosowanych tzw. sonograficznych markerów złośliwości takich jak hypoechogeniczność, obecność mikrozwapnień, zatarte granice, szczególny kształt ogniska (większy wymiar przednio-tylny w stosunku do poprzecznego), lity charakter czy centralny typ unaczynienia zmiany. Wykazano ponadto szczególną przydatność badania sonoelastograficznego wykorzystywanego w celu selekcji zmian ogniskowych do biopsji w wolu wieloguzkowym. W tych przypadkach przyjęcie zasady bioptowania zmian ogniskowych o najniższej elastyczności skutkuje wykryciem większej ilości zmian złośliwych w tarczycy, niż gdy jako kryterium selekcji stosuje się wcześniej stosowane: wielkość zmiany i/lub obecność tzw. sonograficznych markerów złośliwości ocenianych w konwencjonalnej ultrasonografii. Zmiany przerzutowe w tarczycy oraz zajęte węzły chłonne, podobnie jak pierwotne raki tarczycy, cechuje zmniejszona elastyczność. Należy jednak pamiętać o pewnych ograniczeniach sonoelastografii. Wykazano, że nieco zawyżoną sztywność mogą prezentować w szczególności zmiany o rozmiarze powyżej 20 mm, zawierające zwapnienia lub komponentę płynową. Zatem zdaniem autorów właściwa identyfikacja zmiennych mogących w istotny sposób rzutować na wynik badania sonoelastograficznego jest niezbędnym warunkiem do prawidłowej interpretacji szacowanego na podstawie sonoelastografii ryzyka złośliwości.

W przebiegu trzech najczęściej występujących typów zapaleń tarczycy dochodzi do charakterystycznych zmian elastyczności mięszu gruczołu. Ostre zapalenie tarczycy cechuje znamienne obniżenie elastyczności zajętego mięszu, która ulega stopniowej normalizacji pod wpływem zastosowanego leczenia (antybiotykoterapia, ewakuacja ropnia). W przebiegu

podostrego zapalenia tarczycy podobnie dochodzi do znacznego stopnia zmniejszenia elastyczności tarczycy w części objętej procesem zapalnym. Pod wpływem zastosowanego leczenia niesterydowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) bądź glukokortykosteroidami dochodzi do stopniowej remisji zmian. Istotną poprawę elastyczności mięszu obserwuje się już po czterech tygodniach od włączenia leczenia. Wówczas elastyczność mięszu prezentuje się na poziomie zbliżonym do tej obserwowanej w przebiegu przewlekłego zapalenia tarczycy. W okresie 10-tygodniowej obserwacji dochodzi do powrotu elastyczności do wartości zbliżonych do prawidłowych. Monitorowanie zmian elastyczności mięszu daje istotną informację kliniczną, bowiem równolegle do obserwowanego powrotu prawidłowej elastyczności mięszu tarczycy, obserwowano poprawę kliniczną i normalizację parametrów laboratoryjnych. W przypadku podostrego zapalenia tarczycy, informacja uzyskana na podstawie badania elastograficznego, może rzutować na decyzje terapeutyczne takie jak decyzja o szybkości redukcji dawki czy momencie odstawienia NLPZ lub glukokortykosteroidów. Z kolei u pacjentów z rozpoznaniem przewlekłym zapaleniem tarczycy obserwowano nieznacznie zmniejszoną elastyczność mięszu tarczycy, która utrzymywała się na statystycznie niezmiennym poziomie pomimo włączenia leczenia substytucyjnego L-tyroksyną. Zatem sonoelastografia może być metodą przydatną w diagnostyce i różnicowaniu różnych typów zapaleń tarczycy, a także monitorowaniu przebiegu ich leczenia. Technika ta jest cennym narzędziem uzupełniającym klasyczne metody diagnostyczne (badanie kliniczne, badania laboratoryjne, konwencjonalną ultrasonografię) i ułatwiającym proces diagnozy zwłaszcza w przypadkach o nietypowym przebiegu. Uzyskane wyniki wskazują, że ostre i podostre zapalenie tarczycy może w istotny sposób wpływać na elastyczność zajętej tkanki tarczycy. Zarówno ostre jak i podostre zapalenie tarczycy może współistnieć ze zmianami ogniskowymi w mięszu tarczycy. Zatem badanie elastografii wykonywane celem oceny elastyczności zmian ogniskowych nie powinno

być wykonywane do czasu uzyskania całkowitej remisji procesu zapalnego. W przeciwnym wypadku elastyczność badanych zmian ogniskowych może być fałszywie zaniżona, co może skutkować błędną kwalifikacją tych zmian do grupy o zwiększonym ryzyku złośliwości.

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo - badawczych (artystycznych).

I. Działalność naukowa w okresie studiów.

Przedmiotem moich zainteresowań badawczych w okresie studiów były choroby wewnętrzne, a zwłaszcza endokrynologia, kardiologia i zaburzenia metaboliczne. Podczas studiów czynnie uczestniczyłam w działalności Studenckiego Towarzystwa Naukowego. Byłam aktywnym członkiem trzech studenckich kół naukowych: (1) koła kardiologicznego w latach 2004-2008, (2) koła chorób wewnętrznych, zaburzeń metabolicznych i nadciśnienia tętniczego w latach 2005-2008 oraz (3) koła endokrynologicznego w latach 2007-2008. W latach 2007-2008 pełniłam ponadto funkcję przewodniczącej studenckiego koła kardiologicznego. We współpracy z Kliniką Intensywnej Terapii Kardiologicznej i Chorób Wewnętrznych prowadziłam badania nad związkiem pomiędzy lokalizacją istotnych zwężeń w obrębie tętnic wieńcowych a rodzajem zaburzeń przewodnictwa obserwowanych w obrazie EKG u pacjentów kierowanych do w/w Kliniki celem wykonania badania koronarograficznego. Wyniki badań zaprezentowano w postaci dwóch doniesień zjazdowych, prezentowanych na zjeździe sekcji Elektrokardiologii Nieinwazyjnej i Telemedycyny Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego w Kościelisku oraz International Congress of Young Medical Scientists w Poznaniu. Ponadto w ramach współpracy z Kliniką Chorób Wewnętrznych, Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia Tętniczego, prowadziłam badania nad przydatnością różnych metod oceny przerostu lewej komory oraz oceną czynników



ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i otyłością. Efektem tych badań było siedem doniesień zjazdowych prezentowanych zarówno na kongresach studenckich oraz konferencjach Polskiego Towarzystwa Kardiodiabetologicznego i Polskiego Towarzystwa Badań nad Otyłością. Dwie z nich obejmujące zagadnienie oceny metod przerostu lewej komory u pacjentów z otyłością i zespołem metabolicznym oraz praca, w której wykazano przydatność pomiaru środkowego obwodu ramienia w ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego zostały nagrodzone.

Od 2007r. moja działalność naukowa związana była również z endokrynologią. Jeszcze w okresie studiów pod kierunkiem opiekuna naukowego dr hab. med. Marka Ruchały, adiunkta w Klinice Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych oraz we współpracy z Zakładem Histologii i Embriologii rozpoczęłam badania nad klinicznymi i molekularno-genetycznymi aspektami hemiagenezji tarczycy, które kontynuowałam następnie w ramach pracy doktorskiej. Będąc na VI roku studiów opublikowałam w *Neuroendocrinology Letters* opis przypadku pacjentki z hemiagenezją tarczycy i rzadkim przebiegiem autoimmunologicznej choroby tarczycy, która była jedną z pierwszych pacjentek włączonych do grupy chorych analizowanych później w ramach pracy doktorskiej. W tym samym roku akademickim zaprezentowałam również trzy doniesienia zjazdowe podczas Europejskiego Kongresu Endokrynologicznego w Berlinie. Pierwsze z nich obejmowało opis w/w pacjentki podczas gdy drugie doniesienie było pierwszym podsumowaniem częstości i rodzaju współistniejących patologii tarczycy na większej grupie chorych (20 pacjentów) z hemiagenezją tarczycy. W pracy wykazano, że w grupie chorych z tą wadą rozwojową obserwuje się wysoką częstość współistniejących patologii tarczycy, rosnącą wraz z wiekiem. Grupa ta po rozszerzeniu stanowiła w późniejszym okresie grupę badaną w ramach pracy doktorskiej. Ponadto w ramach trzeciego doniesienia zaprezentowałam pierwsze wyniki badania nad bezpieczeństwem i skutecznością leczenia jodem promieniotwórczym u

pacjentów z nadczynnością tarczycy indukowaną amiodaronem. W tym wstępnym badaniu przeprowadzonym na grupie 9 pacjentów wykazano, że podanie ablacyjnej dawki jodu promieniotwórczego może być skuteczną i bezpieczną alternatywą u chorych z poamiodaronową nadczynnością tarczycy, u których inne opcje lecznicze są przeciwwskazane.

Studia na Wydziale Lekarskim I Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu ukończyłam w czerwcu 2008r. z wynikiem bardzo dobrym, uzyskując medal Rektora za osiągnięcia w nauce i pracy społecznej.

II. Ocena kliniczna i genetyczna pacjentów z hemiagenezją tarczycy w ramach pracy doktorskiej i po doktoracie.

W trakcie stażu podyplomowego kontynuowałam swoją działalność naukową, gromadząc materiał do pracy doktorskiej, a po stażu w ramach studiów doktoranckich w Katedrze i Klinice Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Przedmiotem mojej rozprawy doktorskiej była ocena pacjentów z hemiagenezją tarczycy w aspekcie klinicznym i molekularnym, ze szczególnym uwzględnieniem diagnostyki genetycznej. Za cel pracy doktorskiej obrałam ustalenie udziału wybranych czynników genetycznych w etiopatogenezie hemiagenezji tarczycy oraz zbadanie następstw klinicznych, morfologicznych, immunologicznych i hormonalnych, będących konsekwencją tej dysgenezy. Znaczenie pracy podkreśla fakt, że w jej ramach przebadano największą jak do tej pory grupę 50 chorych z hemiagenezją tarczycy. Znaczenie kliniczne jak i wartość poznawczą tego badania doceniono przyznając środki finansowe z funduszy Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego na badania własne, które umożliwiły mi nie tylko realizację założeń rozprawy doktorskiej ale również kontynuację badań już po obronie

doktoratu. Przeprowadzone badania przyczyniły się do lepszego poznania hemiagenezji tarczycy jako jednostki patologicznej i klinicznej. Uzyskana wiedza pozwoliła na wyciągnięcie istotnych wniosków klinicznych dotyczących optymalnego sposobu postępowania w przypadku wykrycia tej anomalii, z uwzględnieniem towarzyszących patologii tarczycy. Poznanie profilu genetycznego osób z hemiagenezją oraz nieprawidłowości prowadzących do wykształcenia się jedнопłatowej tarczycy dało podstawy do głębszego zrozumienia mechanizmów rządzących embriogenezą gruczołu tarczowego jak i defektów leżących u podstaw jej zaburzeń. Przedmiotem pracy doktorskiej była kompleksowa i systematyczna analiza dużej grupy pacjentów z hemiagenezją tarczycy. Celem pracy doktorskiej była ocena kliniczna pacjentów z hemiagenezją na tle grupy kontrolnej oraz uzyskanie nowych danych dotyczących etiopatogenezy tej jednostki poprzez poszukiwanie mutacji i badanie polimorfizmów w obrębie wybranych genów, zaangażowanych w embriogenezę tarczycy.

Grupę badaną stanowiło 50 pacjentów ze świeżo zdiagnozowaną hemiagenezją tarczycy. Grupę kontrolną tworzyło 100 osób z dwupłatową tarczycą, dobranych pod względem płci i wieku. U chorych oznaczano surowicze stężenia TSH, wolnych hormonów tarczycy (FT4 i FT3), przeciwciał przeciw-tarczycowych, wapnia, kalcytoniny i parathormonu. Wykonywano ponadto badania obrazowe tarczycy (USG i scyntygrafię). W wybranych przypadkach diagnostykę poszerzano o badanie cytologiczne materiału biopsyjnego oraz badanie histopatologiczne i immunohistochemiczne preparatów operacyjnych. W części molekularno-genetycznej pracy poszukiwano mutacji i badano polimorfizmy w obrębie sekwencji kodujących genów: *SHH*, *TBX1*, traktu kodującego łańcuch polialaninowy genu *FOXE1* oraz regionu 5'UTR genu *PAX8* (na poziomie genomowego DNA) oraz genu *PAX8* (na poziomie mRNA). Badania prowadzono we współpracy i przy wykorzystaniu laboratorium Zakładu Histologii i Embriologii macierzystej uczelni. Materiał genetyczny

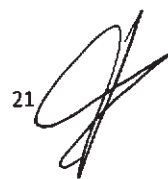


izolowano z krwi obwodowej oraz materiału biopsyjnego i operacyjnego. Następnie w reakcji łańcuchowej polimerazy amplifikowano wybrane fragmenty genomu i sekwencjonowano. Uzyskane dane poddano analizie bioinformatycznej. Otrzymane sekwencje porównano z bazami danych oraz sekwencjami osób z grupy kontrolnej.

Produkcja hormonalna pojedynczego płata tarczycy okazała się, w przypadku braku współistniejących schorzeń, wystarczająca dla utrzymania stanu klinicznej eutyreozy. U pacjentów z hemiagenezją, w porównaniu do grupy kontrolnej, obserwowano istotnie wyższe stężenia TSH i FT3, natomiast poziom FT4, wapnia, kalcytoniny i parathormonu nie różnił się istotnie. Wstępne wyniki oceny klinicznej pacjentów z hemiagenezją tarczycy na tle grupy kontrolnej z dwupłatowym gruczołem zaprezentowano w postaci doniesienia zjazdowego podczas XX Kongresu Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego, Europejskiego Kongresu Patologów we Florencji, Europejskiego Kongresu Endokrynologicznego w Pradze a także Konferencji Polskiego Towarzystwa Tyreologicznego w Zakopanem. W preparatach histologicznych uzyskanych od trzech pacjentek z hemiagenezją tarczycy, kierowanych ze wskazań medycznych do tyreoidektomii immunohistochemicznie wykazano po raz pierwszy obecność komórek C z pewnymi cechami hiperplazji w tarczycy z hemiagenezją, co może wskazywać na kompensacyjny rozrost tej grupy komórek w przypadku obecności pojedynczego płata tarczycy. W grupie pacjentów z hemiagenezją, w porównaniu do grupy kontrolnej, istotnie częściej występowały zaburzenia funkcji, nieprawidłowości morfologiczne oraz choroby autoimmunologiczne gruczołu tarczowego. Wyniki oceny klinicznej tych chorych opublikowano w *European Journal of Endocrinology*. Zagadnienie współwystępowania zaburzeń autoimmunologicznych towarzyszących hemiagenezji tarczycy a także analiza odwrotnej zależności pomiędzy TSH a objętością gruczołu były przedmiotem również późniejszych badań, zaprezentowanych w postaci doniesień podczas Zjazdów Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego i Tyreologicznego. Wyniki oceny gospodarki

wapniowo-fosforanowej oraz badań immunohistochemicznych zaprezentowano podczas Europejskiego Kongresu Endokrynologicznego w Rotterdamie oraz opublikowano w *Folia Histochemica et Cytobiologica*. Częstość występowania niektórych skojarzonych patologii tarczycy w grupie osób z hemiagenezją wzrasta wraz z wiekiem. Wraz z wiekiem u osób z hemiagenezją obserwowano ponadto wzrost objętości tarczycy, czemu towarzyszyło obniżanie się wartości TSH. Uzyskane wyniki wskazują na konieczność systematycznej obserwacji i ewentualnego włączenia leczenia L-tyroksyną u osób z hemiagenezją, szczególnie w przypadku podwyższonych wartości TSH.

W trakcie tworzenia grupy badanej zaobserwowano, że u trzech rodzin hemiagenezją tarczycy występuje rodzinnie. Obserwacje te zaprezentowano w postaci doniesienia zjazdowego podczas XX Kongresu Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego. W obrębie przebadanych genów nie zidentyfikowano mutacji przyczynowych dla hemiagenezji tarczycy. Częstość występowania alleli dla 16 polimorfizmów w obrębie badanych genów nie różniła się istotnie statystycznie pomiędzy grupą osób z hemiagenezją a grupą kontrolną. Wstępne wyniki sekwencjonowania genu *SHH* zaprezentowano w postaci doniesienia zjazdowego podczas Europejskiego Kongresu Endokrynologicznego w Stambule. Określono haplotyp dla genu *TBX1*, a wzory kosegregacji polimorfizmów w obrębie tego genu przedstawiają się różnie w grupie hemiagenezji i grupie kontrolnej. Wyniki analizy genu *TBX1* zaprezentowano podczas Światowego Kongresu Endokrynologicznego w Kyoto oraz Konferencji Genomiki Funkcjonalnej w Dreźnie. W badanej grupie nie wykazano istotnej różnicy w długości traktu kodującego łańcuch polialaninowy genu *FOXE1* pomiędzy grupą osób z hemiagenezją a grupą kontrolną, co zaprezentowano dodatkowo w postaci doniesienia zjazdowego podczas Europejskiego Kongresu Endokrynologicznego w Pradze. Jednak w toku dalszych badań wykazano, że pacjenci z dziedziczną formą hemiagenezji tarczycy prezentowali istotnie dłuższy trakt polialaninowy w porównaniu do grupy z formą sporadyczną, co opublikowano



w *Hormone Research in Paediatrics*. Podsumowanie wyników analizy genetycznej genów *SHH*, *TBX1* i *FOXE1* zaprezentowano podczas Światowego Kongresu Tyreologicznego w Paryżu. W ramach pracy doktorskiej odkryto ponadto nową dotychczas nieopisaną w literaturze izoformę genu *PAX8* na poziomie mRNA, która nie jest charakterystyczna dla hemiagenezji, ale wykazano większy procentowy udział nowej izoformy *PAX8* u pacjentów z hemiagenezją w porównaniu z grupą kontrolną, jednak jej znaczenie kliniczne wymaga kontynuacji badań. Wyniki tych badań zaprezentowano w postaci ustnego doniesienia podczas XX Zjazdu Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego w Poznaniu oraz opublikowano w *Acta Biochimica Polonica*.

Praca otworzyła ponadto nowe kierunki badań, które rozwijałam w późniejszym okresie. Grupa badawcza została rozszerzona również o pacjentów z innymi wadami rozwojowymi tarczycy, w tym agenezją i ektopią. Jeden z pacjentów z późno rozpoznaną wrodzoną niedoczynnością tarczycy symulującą akromegalię został opisany w postaci pracy kazuistycznej w *Neuroendocrinology Letters* oraz zaprezentowany w postaci doniesienia podczas XIX Kongresu Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego we Wrocławiu. Z kolei w *Endocrine* został opublikowany opis pacjentki z rzadkim rodzajem ektopii tarczycy o jednostronnej lokalizacji ze współistniejącymi zmianami ogniskowymi. Choroba przebiegała początkowo z niedoczynnością tarczycy, na następnie przeszła w eutyreozę w następstwie rozwinięcia się choroby Graves'a-Basedowa. Podczas Europejskiego Kongresu Endokrynologicznego we Wrocławiu zaprezentowano przypadek pacjenta z ektopią tarczycy, której pierwszym objawem było krwioplucie. Doświadczenie w obrazowaniu sonograficznym i scyntygraficznym wad rozwojowych tarczycy zdobyte podczas pracy doktorskiej zaowocowało zaproszeniem do napisania artykułu poglądowego w *Nuclear Medicine Review*, prezentacji ustnej podczas Kursu Kształcenia Ustawicznego z Endokrynologii w Wiśle a



także do napisania rozdziałów na temat rozwoju tarczycy i jego zaburzeń w podręczniku Endokrynologia Kliniczna pod redakcją Andrzeja Milewicza.

Pracę doktorską obroniłam z wyróżnieniem 22 grudnia 2009r. a tytuł doktora nauk medycznych uzyskałam z dniem 20 stycznia 2010r. Wyniki rozprawy zostały opublikowane w postaci pięciu prac (czterech oryginalnych i jednego opisu przypadku) w czasopismach naukowych znajdujących się na liście filadelfijskiej o łącznej wartości wskaźnika IF = 8.404 (*European Journal of Endocrinology, Folia Histochemica et Cytobiologica, Neuroendocrinology Letters, Hormone Research in Paediatrics, Acta Biochimica Polonica*). Znaczącym osiągnięciem jest fakt, że wyniki pracy zostały przedrukowane i pozytywnie skomentowane w *Clinical Thyroidology*, będącym czasopismem wydawanym przez *American Thyroid Association* i publikującym comiesięcznie podsumowanie najbardziej znaczących publikacji w dziedzinie tyreologii. Na podstawie tej publikacji *American Thyroid Association* wydało również broszurę informacyjną dla pacjentów, zawierającą podstawowe informacje o hemiogenezi tarczycy oraz podsumowującą wnioski wypływające z pracy. Streszczenie artykułu znalazło swoje miejsce również w comiesięcznym podsumowaniu najciekawszych prac, jakie ukazały się w *European Journal of Endocrinology* publikowanym przez *European Society of Endocrinology* „*What's hot in EJE?*”. Streszczenie wyników pracy wraz z komentarzem ukazało się ponadto w wydawanym rokrocznie przez *European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE)* periodyku *Yearbook of Pediatric Endocrinology*, podsumowującym przełomowe artykuły naukowe zarówno z dziedzin podstawowych jak i znaczące doniesienia z zakresu endokrynologii klinicznej opartej o zasady *Evidence Based Medicine*.

Aktualnie po poszerzeniu grupy badanej do ponad 60 pacjentów z hemiogenezą tarczycy finalizowane są badania tych chorych techniką mikromacierzy. Zidentyfikowano 23 delecji i 11 duplikacji, spośród których dwie wykazały współwystępowanie u

niespokrewnionych pacjentów (jedna na chromosomie 19 u 4 pacjentów i jedna na chromosomie 11 u 3 pacjentów). Planowane jest również podsumowanie wyników badań przeprowadzonych u pacjentów, u których hemiagenezja tarczycy występowała rodzinnie, z wykorzystaniem techniki *NGS*. Badanie wykonuje się celem wytypowania nowych genów potencjalnie zaangażowanych w proces embriogenezy tarczycy, których uszkodzenie może skutkować nierozwinięciem się jednego z płatów tarczycy. Wstępna ocena pozwoliła na identyfikację 92 regionów kandydujących potencjalnie odpowiedzialnych za powstanie wady rozwojowej tarczycy, z czego 21 genów funkcjonalnie związanych z procesem embriogenezy gruczołu. Wstępne wyniki prac zostały zaprezentowane jak dotąd w postaci dwóch prezentacji ustnych podczas XX Zjazdu Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego w Poznaniu.

III. Zastosowanie konwencjonalnej ultrasonografii w diagnostyce patologii tarczycy.

Od czasów studenckich związana jestem z Pracownią Ultrasonografii Narządów Dokrewnych. Zaowocowało to nie tylko zdobyciem doświadczenia i umiejętności praktycznych w zakresie sonograficznej oceny gruczołu tarczowego i biopsji ale również szeregiem prac na ten temat. W oparciu o te doświadczenia współtworzyłam meta-analizę wielu badań mającą na celu ocenę przydatności dotychczas stosowanych tzw. markerów złośliwości zmian ogniskowych w tarczycy w konwencjonalnej ultrasonografii, która obejmowała wyłącznie prace prospektywne, w których ocena sonograficzna wykonywana była na wysokiej jakości sprzęcie. Ostatecznie kryteria włączenia spełniało 14 prac spośród 1790, co pozwoliło przeanalizować dane sonograficzne pochodzące z 5439 zmian ogniskowych. W badaniu wykazano, że najsilniejszą wartością predykcyjną w odniesieniu do ryzyka złośliwości charakteryzowały się: kształt zmiany, w którym wymiar przednio-tylny



jest większy niż wymiar poprzeczny, zmniejszona elastyczność zmiany, obecność mikrozwapnień, nieregularne granice i centralny typ unaczynienia stwierdzany w badaniu Dopplera. Jednak zaznaczono, że żadna w wymienionych cech nie ma wystarczającej czułości i specyficzności aby służyć samodzielnie jako marker przesądzający o charakterze obserwowanej zmiany. Bogaty wachlarz pacjentów zaowocował również napisaniem dwóch unikatowych opisów przypadków (w *Endokrynologii Polskiej* i *Diagnostic Pathology*). Pierwszy z nich obejmował opis pacjentki z nietypowym przebiegiem podostrego zapalenia tarczycy, charakteryzującym się uporczywymi objawami opornymi na leczenie oraz symulującym obecność zmiany złośliwej. Drugi opis dotyczył dwóch pacjentek, u których zmiana ogniskowa w tarczycy była pierwszą manifestacją ziarnicy złośliwej. Wcześniej zagadnienie ziarnicy złośliwej w tarczycy zaprezentowano w postaci doniesienia zjazdowego podczas konferencji Polskiego Towarzystwa Tyreologicznego w Zakopanem. Obie prace opatrzone bogatą ilustracją zdjęciową. Ponadto byłam współautorem pracy poglądowej podsumowującej podstawy ultrasonografii gruczołu tarczowego, wydanej w *Endokrynologii Polskiej* zarówno w języku polskim jak i angielskim. Podobne opracowanie, ale dotyczące zastosowania sonoelastografii w ocenie patologii tarczycy wydano w periodyku *Trendy w Endokrynologii*. Ukoronowaniem opracowań dotyczących diagnostyki sonograficznej tarczycy było wydanie atlasu ultrasonografii tarczycy pod redakcją Marka Ruchały (Termedia, 2012), którego byłam drugim autorem.

IV. Ocena wpływu subklinicznej nadczynności tarczycy na morfologię i funkcję serca i układu sercowo-naczyniowego.

Owocem współpracy z Kliniką Endokrynologii i Terapii Izotopowej Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie są ponadto prospektywne badania z pogranicza



endokrynologii i kardiologii, które miały na celu ocenę wpływu subklinicznej nadczynności tarczycy na morfologię i funkcję układu sercowo-naczyniowego. W ramach tych badań wykazano niekorzystny wpływ subklinicznej nadczynności tarczycy na układ sercowo-naczyniowy, co przemawia za koniecznością włączenia leczenia u chorych z nadczynnością gruczołu tarczowego nawet niewielkiego stopnia. Powyższe wnioski w bezpośredni sposób mogą przełożyć się na tworzone wytyczne w zakresie postępowania medycznego u tych pacjentów. Owocem tych badań są już dwie publikacje (*Clinical Endocrinology, Thyroid*), a kolejna jest w przygotowaniu. W pierwszym badaniu 44 chorych z endogenną subklinikzną nadczynnością tarczycy poddano ocenie echokardiograficznej w momencie rozpoznania choroby i po uzyskaniu eutyreozy w wyniku leczenia jodem promieniotwórczym. Wykazano, że subklinikzna nadczynność tarczycy związana jest z szeregiem zmian strukturalnych i funkcjonalnych w obrębie mięśnia sercowego, m.in. powiększeniem rozmiaru jam serca, poszerzeniem aorty zstępującej, zwiększeniem masy lewej komory oraz zaburzeniami jej relaksacji, w porównaniu z badaniem przeprowadzonym prospektywnie w tej samej grupie ale po potwierdzeniu przynajmniej półrocznego okresu eutyreozy. Ponadto, wyniki tych badań zaprezentowane były w postaci prezentacji ustnej podczas Europejskiego Kongresu Endokrynologicznego w Rotterdamie. W drugiej pracy w tej samej grupie chorych oceniano wpływ subklinicznej nadczynności tarczycy na ciśnienie tętnicze badane przez okres 24h, zmienność rytmu serca oraz występowanie zaburzeń rytmu. Wykazano, że subklinikzna nadczynność tarczycy wiązała się ze wzrostem średniego ciśnienia skurczowego w okresie nocy, średniego ciśnienia rozkurczowego oraz średniego ciśnienia tętniczego. Obserwowano również zaburzenia zmienności rytmu serca i wzrost dyspersji QT, a także zwiększoną częstość rytmu serca oraz występowania komorowych zaburzeń rytmu. Wyniki badań wskazują, że obserwowane zmiany mogą przyczyniać się do obserwowanego w badaniach zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego u tych pacjentów. W przygotowaniu jest trzecia

publikacja obejmująca ocenę tej samej grupy pacjentów z subkliniczną nadczynnością tarczycy przed i po leczeniu z wykorzystaniem badania SPECT serca oraz oceny wydolności w próbie wysiłkowej.

Łącząc zainteresowanie endokrynologią i kardiologią współprowadziłam również badania nad wpływem niedoczynności tarczycy na charakterystykę fali tętna i sztywność tętniczą, które przyczyniły się do poznania jednego z mechanizmów uszkodzenia mięśnia sercowego i zaburzeń krążenia w przebiegu niedoczynności tarczycy. Wyniki tych badań prezentowane były w postaci doniesienia ustnego na kongresie Polskiego Towarzystwa Tyreologicznego.

V. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia jodem promieniotwórczym w grupie pacjentów z: (1) poamiodaronową nadczynnością tarczycy, (2) pointerferonową nadczynnością tarczycy i (3) chorobą Graves'a-Basedowa z orbitopatią oraz ocena stężenia białka C-reaktywnego w różnych schorzeniach tarczycy.

We współpracy z Pracownią Izotopową macierzystej kliniki, prowadziłam prace oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii nadczynności tarczycy jodem promieniotwórczym u chorych z chorobą Gravesa-Basedowa, nadczynnością tarczycy indukowaną amiodaronem czy interferonem. Warto zaznaczyć, że dwa ostatnie wskazania stanowią nieklasyczne zastosowanie terapeutyczne jodu promieniotwórczego. Uzyskane obiecujące wyniki mogą przyczynić się do zmiany dotychczasowego postrzegania tej metody jako nieprzydatnej w tych grupach chorych. Rezultaty badania prezentowane były w postaci artykułów w czasopismach oraz doniesień zjazdowych.

Wstępną analizę skuteczności i bezpieczeństwa terapii jodem promieniotwórczym u pacjentów z nadczynnością tarczycy indukowaną amiodaronem zaprezentowano w postaci



doniesienia zjazdowego podczas Europejskiego Kongresu Endokrynologicznego w Berlinie. Wobec obiecujących wyników, grupę pacjentów rozszerzono do 40 osób z nadczynnością tarczycy indukowaną amiodaronem, u których zastosowano leczenie jodem promieniotwórczym, ponieważ inne metody leczenia były przeciwwskazane. Chorych obserwowano w okresie dwuletnim a wyniki leczenia porównano do grupy pacjentów z wolem guzkowym nadczynnym. Nawrót nadczynności tarczycy w okresie obserwacji wykazano u jednej osoby, podczas gdy u pozostałych pacjentów jod promieniotwórczy okazał się skuteczną i bezpieczną metodą leczenia. Wyniki badań zaprezentowano w postaci doniesienia zjazdowego podczas Europejskiego Kongresu Medycyny Nuklearnej w Barcelonie oraz opublikowano w *Neuroendocrinology Letters*.

Kolejnym zagadnieniem była ocena bezpieczeństwa stosowania terapii jodem promieniotwórczym u pacjentów z chorobą Graves'a-Basedowa w grupie osób palących i niepalących. W badaniu wykazano, że wspomniana terapia jest bezpieczną i skuteczną metodą leczenia u pacjentów z łagodną postacią orbitopatii tarczycowej zarówno u osób palących i niepalących. Stopień pogorszenia objawów ocznych korelował dodatnio ze stężeniem kotyniny w moczu, która odzwierciedla ilość wypalanych papierosów. Marker ten może być zatem przydatny w szacowaniu stopnia ryzyka zaostrzenia objawów ocznych u pacjentów kierowanych do leczenia jodem promieniotwórczym. Wyniki badań zaprezentowano w postaci doniesienia podczas Zjazdu Polskiego Towarzystwa Medycyny Nuklearnej we Wrocławiu oraz Europejskiego Kongresu Endokrynologicznego w Rotterdamie a następnie opublikowano w *Neuroendocrinology Letters*. W trakcie tych badań zidentyfikowaliśmy ponadto rzadki przypadek orbitopatii u pacjenta, u którego zmiany oczne indukowane były stosowaniem statyny, podczas gdy wykluczono chorobę Graves'a-Basedowa. Opis pacjenta opublikowano w *American Journal of Medicine*, a wcześniej zaprezentowano podczas Kursu Kształcenia Ustawicznego z Endokrynologii w Wiśle.



Kolejnym zagadnieniem była ocena wyników leczenia jodem promieniotwórczym u pacjentów z nadczynnością tarczycy indukowaną interferonem. W *Neuroendocrinology Letters* opublikowano początkowo pracę kazuistyczną opisującą pacjentkę z tym schorzeniem, u której leczenie jodem zastosowano wobec ciężkich powikłań po stosowaniu tyreostatyków. Wcześniej obserwacje te prezentowano w postaci doniesienia zjazdowego podczas Światowego Kongresu Endokrynologicznego we Florencji. Wykazano skuteczność i bezpieczeństwo tego leczenia, pomimo współistnienia łagodnej postaci orbitopatii tarczycowej. Co istotne, leczenie nadczynności tarczycy nie wymagało odstawienia interferonu. Wobec obiecujących wyników leczenia, po rozszerzeniu grupy chorych z nadczynnością tarczycy indukowaną interferonem do 106 pacjentów, wstępne wyniki badań najpierw zaprezentowano podczas Zjazdu Polskiego Towarzystwa Tyreologicznego, Europejskiego Kongresu Medycyny Nuklearnej w Barcelonie, XX Zjazdu Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego w Poznaniu a następnie opublikowano w *Neuroendocrinology Letters*. Spośród w/w chorych wyselekcjonowano ostatecznie grupę 28 chorych, u których zastosowano leczenie jodem promieniotwórczym. U pozostałych pacjentów stosowano leczenie farmakologiczne. W grupie leczonej jodem u większości pacjentów udało się uzyskać remisję choroby. We wnioskach stwierdzono, że większość pacjentów w wyniku terapii interferonem rozwija przejściową formę nadczynności tarczycy, którą z powodzeniem można leczyć farmakologicznie. Natomiast u pacjentów z wyindukowaną chorobą Graves'a-Basedowa leczenie jodem jest skuteczną i bezpieczną alternatywą dla leczenia farmakologicznego. Jest to tym bardziej istotne, że tyreostatyki wywierają istotne działanie hepatotoksyczne, co jest szczególnie niekorzystne gdy grupę leczoną stanowią chorzy z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby.

W kolejnym etapie badań ocenie poddano stężenie białka C-reaktywnego (CRP) w grupie 444 pacjentów z różnymi schorzeniami tarczycy. Wykazano istotne zwiększenie

stężenia CRP w grupie pacjentów z niedoczynnością tarczycy w porównaniu do grupy kontrolnej w eutyreozie i pacjentów z nadczynnością tarczycy, co dotyczyło w szczególności chorych z poporodowym zapaleniem tarczycy i niedoczynnością tarczycy po leczeniu izotopowym.

VI. Zastosowanie sonoelastografii w ocenie guzów i zmian mięsaszowych ślinianek.

Po uzyskaniu doświadczenia w ocenie sonoelastograficznej zmian ogniskowych i patologii mięsaszowych tarczycy, nasz zespół badawczy rozpoczął współpracę z Kliniką Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej celem oceny przydatności tej nowej techniki sonograficznej w nieinwazyjnej ocenie ryzyka złośliwości zmian ogniskowych ślinianek. W *European Archives of Otorhinolaryngology* ukazała się praca podsumowująca wyniki oceny przydatności sonoelastografii w przedoperacyjnej ocenie ryzyka złośliwości zmian ogniskowych ślinianek. Do badania włączono 43 pacjentów z guzami ślinianek, którzy leczeni byli chirurgicznie w Klinice Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej; u 10 z nich zdiagnozowano histopatologicznie zmiany złośliwe, podczas gdy u pozostałych pacjentów - zmiany łagodne. Wykazano statystycznie znamiennej różnicę w elastyczności prawidłowego mięsasz ślinianek w porównaniu do średniej elastyczności wszystkich guzów. Ponadto stwierdzono, że guzy złośliwe prezentowały istotnie zmniejszoną elastyczność w porównaniu do zmian łagodnych. Wykazano przydatność sonoelastografii jako metody wspomagającej konwencjonalną ultrasonografię w przedoperacyjnej ocenie zmian ogniskowych ślinianek, jednak przy dużym obszarze nakładania i dużym zróżnicowaniu elastyczności pomiędzy poszczególnymi guzami, co stanowi istotne ograniczenie tej metody. W następnej kolejności podjęliśmy próbę zastosowania sonoelastografii w ocenie patologii mięsaszowych ślinianek. W *Otolaryngologii Polskiej* opublikowano podsumowanie wyników

zastosowania sonoelastografii w ocenie nie tylko zmian ogniskowych ale również takich patologii ślinianek jak zmiany po radioterapii, zespół Sjogrena czy ostre zapalenie ślinianek. Wykazano, że sonoelastografia jest szybką, powtarzalną i przydatną metodą w różnicowaniu różnych patologii gruczołów ślinowych. Aktualnie w recenzji jest praca podsumowująca wyniki oceny przy pomocy sonoelastografii stopnia zwłóknienia miększu ślinianek u pacjentów poddawanych radioterapii okolicy głowy i szyi oraz korelacji tych zmian z popromiennymi zaburzeniami wydzielania śliny.

VII. Badanie ekspresji tkankowej oraz zmian stężenia we krwi obwodowej irisiny w różnych stanach funkcjonalnych tarczycy.

Najnowszym zagadnieniem, które jest przedmiotem moich badań jest ocena stężenia nowo odkrytej adipo-miokiny jaką jest irisina w różnych stanach funkcjonalnych tarczycy. W dotychczas opublikowanych doniesieniach podkreśla się jej znaczący wpływ na procesy związane z metabolizmem oraz procesami termogenezy. Wydzielana z tkanki mięśniowej oraz tłuszczowej wywiera wpływ na podskórną, białą tkankę tłuszczową indukując proces jej „brązowienia”, skutkując głównie zwiększeniem produkcji ciepła i wydatkowania energii przy jednoczesnym spadku produkcji adenosynotrójfosforanu. Sugeruje się potencjalną kompensacyjną rolę irisiny w regulacji metabolizmu a także w prozdrowotnym wpływie wysiłku fizycznego na organizm człowieka. Kolejnymi, szeroko opisanymi czynnikami mającymi znaczny wpływ na metabolizm organizmu są hormony tarczycy. Tyroksyna oraz biologicznie aktywna trijodotyronina zwiększają produkcję ciepła oraz kontrolują równowagę energetyczną organizmu poprzez liczne szlaki metaboliczne, również poprzez wpływ na brązową tkankę tłuszczową a także gospodarkę cukrową oraz lipidową. Wywierają one ponadto znaczący wpływ zarówno na tkankę mięśniową jak i tłuszczową. W związku z

licznymi podobieństwami pomiędzy opisanymi substancjami wydaje się być interesującym zbadanie wzajemnych zależności pomiędzy nimi. Pomimo to, dotychczas dostępne informacje na temat związku irisiny oraz hormonów tarczycy pozostają bardzo skąpe. Dlatego głównym celem projektu jest ocena dynamiki zmian stężenia irisiny u pacjentów z zaburzeniami czynności tarczycy oraz zbadanie profilu ekspresji tkankowej tej proteiny w różnych tkankach ze szczególnym uwzględnieniem gruczołu tarczowego. Wstępne wyniki badań są obiecujące. Wykazano po raz pierwszy na świecie, że stężenie irisiny jest wyższe u pacjentów z nadczynnością tarczycy w porównaniu do osób z niedoczynnością. Ponadto wykazano też odwrotną zależność pomiędzy stężeniem irisiny a stężeniem kinazy kreatynowej. Wyniki prezentowane były w postaci doniesienia podczas Europejskiego Kongresu Endokrynologicznego we Wrocławiu. W toku jest prospektywne badanie zmian stężenia irisiny u pacjentów z zaburzeniami czynności tarczycy w trakcie leczenia i po uzyskaniu pełnej eutyreozy. Analizie zostanie poddana również ekspresja genu irisiny w tkance tarczycy uzyskanej z preparatów operacyjnych. Owocem projektu ma być m. in. praca doktorska lek. Ariadny Zybek, której jestem promotorem pomocniczym.

