

Prof. dr hab. n. med. Tadeusz Biegański
Zakład Diagnostyki Obrazowej
Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi
Ul. Rzgowska 281/289
93 – 338 Łódź

Recenzja rozprawy doktorskiej
lek. Niny Błasiak – Kołacińskiej

p.t.

***Zastosowanie technik DWI i DTI w ocenie istoty białej u chorych
na stwardnienie rozsiane w odniesieniu do układu ruchu***

Rozprawa doktorska Pani dr Niny Błasiak – Kołacińskiej p.t. *Zastosowanie technik DWI i DTI w ocenie istoty białej u chorych na stwardnienie rozsiane w odniesieniu do układu ruchu* dotyczy ważnego problemu diagnostyczno-terapeutycznego współczesnej medycyny, jakim jest stwardnienie rozsiane.

Choroba ta, o nie do końca wyjaśnionej etiologii, występuje stosunkowo często, zwłaszcza u młodych kobiet, szczególnie w Europie i Ameryce Północnej a prowadzi do znacznego i trwałego inwalidztwa.

Jest to, z drugiej strony, bardzo aktualny temat, opracowywany przy zastosowaniu najbardziej nowoczesnych technologii i metod obrazowych w wiodących, renomowanych ośrodkach badawczych na świecie. Praca Pani dr Niny Błasiak – Kołacińskiej znakomicie wpisuje się w ten nurt badań. Zatem wybór za przedmiot rozprawy tak gorącego tematu, ważnego społecznie i klinicznie, uważam za podejście ambitne, stanowiące prawdziwe wyzwanie dla Doktorantki.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa ma formę klasyczną dla dysertacji doktorskich i zbudowana jest z typowych rozdziałów. Liczy 107 stron wydruku

komputerowego, zawiera 35 tabel, 18 rycin i 20 wykresów. Cytowane piśmiennictwo to 139 pozycji, w znacznej większości – anglojęzyczne, a publikacje z ostatnich 5-ciu lat stanowią 35% całości. Piśmiennictwo dobrane jest odpowiednio, niemniej zastrzeżenie recenzenta budzi kolejność poszczególnych pozycji: nie jest ona związana ani z kolejnością cytowania ani też z kolejnością alfabetyczną nazwisk pierwszych autorów.

We wstępie (18 stron) Autorka klarownie i syntetycznie przedstawia nadal niejednoznaczny etiopatogenezę procesu chorobowego, kliniczne kryteria diagnostyczne oraz podstawową obecnie rolę badań rezonansu magnetycznego w rozpoznawaniu i monitorowaniu stwardnienia rozsianego. Wprowadzone na początku bieżącego stulecia, i modyfikowane w kolejnych latach, klasyczne badania rezonansowe z oceną tzw. rozsiania zmian w przestrzeni oraz rozsiania zmian w czasie, pozwoliły na wyraźne podwyższenie możliwości diagnostycznych różnych postaci tej jednostki chorobowej.

Jednakże, zarówno liczba ognisk hiperintensywnych (T2WI) a także liczba zmian typu ognisk czarnych (T1WI) czy objętość ciała modelowego nie wykazuje związku ze stopniem zmian klinicznych (określa się to paradoksem kliniczno – radiologicznym). Skuteczną szansę udoskonalenia diagnostyki obrazowej mogą tu dać nowoczesne techniki czynnościowe rezonansu magnetycznego – zastosowane do oceny prawidłowo wyglądającej istoty białej i szarej; pojawia się bowiem możliwość określenia nieprawidłowości, które nie mają bezpośredniego odzwierciedlenia w makrostrukturze obrazów klasycznego rezonansu magnetycznego. Jednymi z takich metod czynnościowych, wybranych przez Autorkę, są techniki dyfuzyjne; pozwalają one na wyrażenie stopnia zaobserwowanych zmian dyfuzyjności i anizotropii w postaci odpowiednich wartości liczbowych, co stanowi podstawę analizy naukowej.

Wstęp do pracy, jak i pozostałe rozdziały, napisane są jasnym i zrozumiałym językiem, w sposób zwięzły, interesujący i krytyczny; opis ten świadczy o bardzo dobrym rozeznaniu Doktorantki w aktualnym piśmiennictwie naukowym.

Cele pracy – przedstawione są jednoznacznie i klarownie, nie budzą wątpliwości recenzenta.

Kolejny rozdział (14 stron) to *Material i metody* - recenzent preferowałby wprowadzić tytuł *Pacjenci i metody*. Zawarta jest tu charakterystyka grup badanych, składających się z 24 zdrowych ochotników oraz 56 pacjentów, w tym 40 chorych w trakcie leczenia oraz 16 chorych przed włączeniem leków. Niemniej jednak, ponieważ liczebności obu grup pacjentów oraz ochotników, analizowanych w rozdziale *Wyniki*, najczęściej odbiegają od tych podanych wyżej przez Doktorantkę, to warto byłoby już tu zaznaczyć, że liczbowo jest to zasadniczy trzon badanych grup, a ich zmniejszenie wynika bądź z mniejszej liczby ocen neurologicznych bądź braku informacji o czasie trwania choroby (czy też z innych przyczyn?). Również liczba badanych ochotników bywa niższa od powyższej wartości – np. wykres 7, Tabela 22 czy 27. Chciałbym jednak podkreślić, że te różnice w liczebności grup badanych nie wpływają ani na jakość ani na wiarygodność uzyskanych wyników, a moja uwaga wynika wyłącznie z nadmiernego poczucia obowiązku obiektywizmu recenzenta.

Grupy są bardzo dobrze dobrane, z właściwymi kryteriami zarówno włączenia jak i wykluczenia z badania.

Do oceny klinicznej badanych osób zastosowano dwie skale niepełnosprawności, w tym jedną oceniającą sprawność chodu. Zaawansowanie choroby oceniano też radiologicznie, na podstawie liczby ognisk hiperintensywnych w obrazach T2-zależnych.

Wskaźniki dyfuzyjności (anizotropii frakcjonowanej oraz jawny współczynnik dyfuzji) dla ośrodków i dróg układu ruchu oceniano zarówno przez automatyczny pomiar traktograficzny jak i manualnie dla obu półkul; przy czym ocena manualna obejmowała 11 lokalizacji istoty białej i 2 jądra podkorowe. Z kolei, badania objętościowe, oprócz pomiarów *ognisk czarnych* w obrazach T1 – zależnych, dotyczyły 15 elementów strukturalnych u każdego pacjenta. Tak szczegółowe, precyzyjne i pracochłonne podejście zarówno w ocenie właściwości funkcjonalnych jak i wolumetrii poszczególnych elementów, tworzących piramidowy i pozapiramidowy układ ruchu, jest godne najwyższego uznania. Dobrane tu metody są obecnie optymalne do realizacji sformułowanych założeń badawczych.

Dwa kolejne rozdziały tzn. *Wyniki badań* oraz *Dyskusja* stanowią najbardziej obszerne (22-23 strony) i wartościowe części pracy. Wyniki przedstawione są w postaci 27 tabel, najczęściej połączonych z graficzną prezentacją danych (16 wykresów).

Poddano je szczegółowemu opracowaniu statystycznemu, zresztą analiza statystyczna jest jedną z mocniejszych stron recenzowanej pracy.

Przedstawione wyniki pokazane są jako analizy obejmujące 4 powiązane ze sobą obszary badawcze. Są to: 1.) analiza zmian demielinizacyjnych, 2.) badania wolumetryczne struktur mózgowia, 3.) analiza wskaźników dyfuzyjności oraz 4.) ostatni obszar – szczegółowa analiza danych wolumetrycznych oraz wskaźników dyfuzyjności dla różnych poziomów układu piramidowego i pozapiramidowego. Analiza zmian demielinizacyjnych, stanowiąc obszar porównawczy dla dalszej części badań, swoją zawartością wyraźnie wykracza poza zakres przedmiotu przedstawiony w tytule rozprawy. W opinii recenzenta jest to atut dysertacji, obejmującej bardziej całościowo badane zjawisko. Pokazane są tu korelacje pomiędzy liczbą ognisk hiperintensywnych oraz objętością tzw. czarnych dziur a stanem klinicznym z zastosowaniem poszerzonej skali niepełnosprawności a także pomiędzy objętością czarnych dziur a czasem trwania choroby. A zatem zjawisko paradoksu kliniczno-radiologicznego nie pojawia się nawet przy zastosowaniu klasycznych sekwencji, wówczas kiedy unika się schematu najprostszycy protokołów badawczych i zwiększa precyzję oceny klinicznej.

Przedstawione badania wolumetryczne struktur mózgowia pozwalają na powiązanie zakresu i lokalizacji atrofii mózgowia ze stopniem zaawansowania stwardnienia rozsianego. Autorka, oceniając atrofię istoty białej i szarej, w tym kory mózgu i podkorowej istoty szarej, stwierdziła m. in. ujemną korelację pomiędzy całkowitą objętością istoty szarej a stopniem klinicznie ocenianej niepełnosprawności. Badania istoty szarej, także w kolejnych obszarach pracy, są bardzo wartościowym przedmiotem analizy, pokazującym stwardnienie rozsiane jako nie tylko demielinizację włókien; to pozytywne zdaniem recenzenta poszerzenia zakresu analizy, również wykracza poza tytuł rozprawy, gdzie podkreślone są badania istoty białej jako podstawowy przedmiot dysertacji.

Wyniki kolejnych dwóch obszarów badawczych dotyczą zachowania się współczynników dyfuzyjności FA i ADC, uzyskanych dwiema różnymi metodami w odniesieniu do dróg korowo rdzeniowych a także na wybranych poziomach OUN dla ruchu, poza drogami korowo-rdzeniowymi.

Stwierdzono, że wskaźniki FA i ADC prawidłowo wyglądającej istoty białej u chorych na stwardnienie rozsiane w sposób istotny różnią się od takich samych parametrów u osób zdrowych.

Wprowadzono nowy parametr stanowiący iloraz FA/ADC. Czy parametr ten może opisywać pojedynczą wartość bardziej precyzyjnie dwie strony tzn. dyfuzję i anizotropię tego samego zjawiska – pokażą kolejne badania.

Powiązano zmiany tych parametrów ze stopniami niepełnosprawności wyrażonymi przy pomocy dwóch różnych testów klinicznych. Oceniono również porównawczo możliwości diagnostyczne parametrów dyfuzyjności uzyskanych przy pomocy metody traktograficznej i manualnej (ROI) – ich wady i zalety.

Dla pierwszorzędowych ośrodków ruchowych wykazano korelacje wskaźników FA i ADC z szerokością istoty szarej tych ośrodków, a dla mózdzku z objętością istoty szarej i ze stanem klinicznym.

To podstawowa część pracy, mająca niepodważalne walory poznawcze ale i aplikacyjne a także metodologiczne. Uzyskane wyniki mogą z pewnością być podstawą paru bardzo dobrych publikacji, korespondujących z pracami z wiodących ośrodków europejskich.

Moje zastrzeżenie dotyczące tego rozdziału budzi niedopatrzenie edytorskie: są to pomiary wolumetryczne lub szerokości (zakrętów mózgu) które występują jako liczby niemianowane w 10 tabelach i w 8 wykresach (Tab. nr: 9,10, 13, 20, 22, 25, 27, 29, 31, 33 oraz wykresy nr:10, 11, 15, 16, 17, 18, 19, 20).

Ostatni rozdział, *Dyskusja*, jest napisany bardzo ciekawie, krytycznie i kompetentnie. Przedstawione zostały tu również problemy, gdzie interpretacja nie może być jednoznaczna, również w odniesieniu do własnej pracy.

Kolejnym elementem pracy jest 9 wniosków będących odpowiedzią na postawione w *Celach pracy* problemy badawcze.

Kończąc merytoryczną ocenę pracy Pani dr Niny Błasiak – Kołacińskiej, stwierdzam, że jest to bardzo wartościowa, dobrze udokumentowana praca naukowa, mająca znaczenie praktyczne. Na podkreślenie zasługuje wybór tematu, pomysłowość w planowaniu i realizacji celów, umiejętność właściwej interpretacji wyników oraz postawienie logicznych wniosków.

Stwierdzam więc, że przedstawiona mi do recenzji praca stanowi samodzielny dorobek naukowy, a Doktorantka posiada ogólną wiedzę i umiejętności prowadzenia badań naukowych.

Upoważnia mnie to do przedstawienia Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosku o dopuszczenie Pani dr Niny Błasiak – Kołacińskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Recenzowana praca zawiera ogromny materiał merytoryczny o bardzo wysokich walorach naukowych. Obecne są tu istotne elementy nowości pod postacią wykazania zaburzeń procesów czynnościowych w prawidłowo wyglądającej istocie białej i istocie szarej oraz przedstawienia metod badania tych zjawisk u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Korelacja powyższych procesów ze stanem klinicznym daje bezpośrednio użyteczne narzędzie dla wiarygodnej diagnostyki i monitorowania odpowiednich pacjentów.

Wszystko powyższe uzasadnia moją prośbę do Wysokiej Rady o wyróżnienie tej rozprawy.



Łódź, 24 sierpnia 2017 r.

Prof. dr hab. n. med. Tadeusz Biegański