



dr hab. n. med. Zbigniew Serafin  
Kierownik Katedry i Zakładu Radiologii i Diagnostyki Obrazowej  
Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy  
Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu

Bydgoszcz, dnia 22. sierpnia 2017 r.

**Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Niny Błasiak-Kołacińskiej**  
**pt: „Zastosowanie technik DWI i DTI w ocenie niezmienionej istoty białej**  
**u chorych na stwardnienie rozsiane w odniesieniu do układu ruchu”**

Stwardnienie rozsiane (ang. Multiple Sclerosis, SM) jest przewlekłą, zapalną chorobą ośrodkowego układu nerwowego o podłożu demielinizacyjno-zwyrodnieniowym i niewyjaśnionej etiologii. Jest to najczęstsza nabyta choroba demielinizacyjna ośrodkowego układu nerwowego (OUN) powodującą trwałe inwalidztwo u ludzi młodych i w średnim wieku. Stosunkowo wysoka zachorowalność, brak przyczynowego leczenia i skutki socjoekonomiczne sprawiają, że SM jest przedmiotem licznych badań naukowych, również w dziedzinie diagnostyki obrazowej.

Badanie rezonansu magnetycznego (ang. Magnetic Resonance Imaging, MRI) jest metodą z wyboru przy rozpoznawaniu SM i do monitorowania przebiegu choroby. Najwyższą czułość w tym zakresie mają obrazy T2-zależne (w tym w sekwencji FLAIR) i PD-zależne, w których ogniska demielinizacji przedstawiają się jako obszary hiperintensywne. W dalszym etapie choroby w części ognisk dochodzi do obniżenia sygnału w obrazach T1-zależnych, co jest wyrazem trwałej utraty aksonów. Ogniska wzmacniające się po podaniu środka kontrastującego zwykło się nazywać „radiologicznie aktywnymi”. Jednocześnie powyższe objawy SM nie



korelują ze stanem klinicznym chorych, wystąpieniem rzutów, czy z rokowaniem. Stąd w wielu ośrodkach na świecie trwają intensywne poszukiwania zastępczych biomarkerów, które wypełniłyby tę lukę. Do technik obrazowych, z którymi wiąże się nadzieję na poprawę diagnostyki SM, należą min. obrazowanie T1rho, biekspotencjalna analiza sygnału dyfuzyjnego w technice IVIM, obrazowanie kurtozy dyfuzji (DKI) oraz obrazowanie tensora dyfuzji (DTI). Stąd rozprawa lekarz Niny Błasiak-Kołacińskiej doskonale wpisuje się w aktualne trendy nauki.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska składa się ze 107 stron wydruku komputerowego w typowym układzie: wykaz skrótów, wstęp, założenia i cele pracy, materiał i metody, wyniki, dyskusja, wnioski, piśmiennictwo, streszczenie w języku polskim i angielskim oraz spis tabel, rycin i wykresów. Piśmiennictwo obejmuje 139 pozycji. Praca zawiera 18 rycin, 20 wykresów i 35 tabel. Rozprawa jest zredagowana prawidłowo, proporcje są zachowane i od strony formalnej praca nie budzi zastrzeżeń. Można jedynie mieć uwagi do pojawiających się kolokwializmów typu: „rezonans magnetyczny” zamiast „badanie rezonansu magnetycznego”, „ilość zmian” zamiast „liczba zmian”, czy „sekwencja T1” zamiast „obrazy T1-zależne”.

Wstęp został napisany jasno, zwięźle i zawiera istotne informacje dotyczące zagadnienia będącego przedmiotem rozprawy. Autorka przedstawiła tu współczesne teorie na temat etiologii i patomechanizmu SM. Szeroko omówiono kryteria diagnostyczne choroby, zarówno kliniczne, jak i radiologiczne. Jest to fragment pracy szczególnie istotny dla zrozumienia dalszej jej części. Następnie Autorka przedstawiła możliwości współczesnej diagnostyki obrazowej w diagnostyce SM wieńcząc omówienie przydatną Tabelą 4. Od strony redakcyjnej wydaje się, że przy bogatym opisie innych zagadnień, nieco zbyt mało miejsca poświęcono we Wstępie zastosowanym technikom badawczym, to jest DTI i wolumetrii oraz ich potencjalnym związkom z SM (zostały zawarte w Dyskusji). Zabrakło też akapitu na temat neurogennych zaburzeń układu ruchu w przebiegu SM.

Cele zaplanowanych badań zostały przedstawione logicznie. Wśród celów ogólnych pracy (nazwanych przez Autorkę założeniami) znalazły się:

1. Ocena wartości sekwencji dyfuzyjnych DWI oraz DTI w obrazowaniu struktur mózgowych układu ruchu u chorych na SM.



2. Stwierdzenie zależności pomiędzy sekwencjami dyfuzyjnymi DWI oraz DTI a stanem klinicznym oraz wskaźnikami wolumetrycznymi struktur mózgowych układu ruchu w tej grupie chorych.

Do celów szczegółowych należały:

1. Określenie wartości współczynników dyfuzyjności - DWI oraz DTI dla struktur układu ruchu u chorych na stwardnienie rozsiane w odniesieniu do zdrowych ochotników.
2. Ocena objętości struktur mózgowych w grupach chorych na SM względem osób zdrowych.
3. Określenie możliwych zależności pomiędzy parametrami DWI oraz DTI a wskaźnikami stanu neurologicznego dla ruchu.
4. Określenie możliwych zależności pomiędzy parametrami DWI oraz DTI a wielkością uogólnionego zaniku mózgowego, jak i stopniem atrofii struktur mózgowych należących do układu ruchu.

Wydaje się, że pracę zaplanowano jako prospektywne badania naukowe, choć nie określono tego wprost. Grupę badaną stanowiło 56 chorych z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego, oceniani według kryteriów McDonald, kierowanych z Kliniki Neurologii i Udarów Mózgu Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego im. Wojskowej Akademii Medycznej – Centralnego Szpitala Weteranów w Łodzi. Z tej liczby 16 pacjentów było przed włączeniem do programu lekowego a 40 – w trakcie leczenia. Czas trwania choroby w chwili badania wynosił od 2 do 296 miesięcy. Do grupy kontrolne zakwalifikowano 24 zdrowych ochotników. Na przeprowadzenie badania uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Nr RNN/24/15/KE z dnia 17.02.2015 r. Uczestnicy wyrazili pisemną zgodę na udział w projekcie. Z uwag technicznych: moim zdaniem część informacji zawartych w rozdziale 3.1.1. należałoby przenieść do Wyników a część rozdziału 3.2.2 do Wstępu. Rozdziały 3.2.3. i 3.2.4. zawierają szczegółowe omówienie metodologii pomiarów. Zastosowane metody statystyczne są odpowiednie do badanego materiału. Do rozważenia jest ograniczenie użycia średniej i mediany w zależności od zgodności zmiennych z rozkładem normalnym. Proponuję również w przyszłych publikacjach opartych na omawianym materiale dokonać pogłębionej analizy zależności między zmiennymi za pomocą wielorakiej lub logistycznej analizy regresji.



Uzyskane wyniki Autorka przedstawiła niezwykle szczegółowo, starannie wykorzystując otrzymane dane. Dyskusyjna może się jedynie wydawać prezentacja wyników nieistotnych statystycznie (np. Tabela 11). Struktura Wyników jest przejrzysta. Do najważniejszych obserwacji, wynikających z przeprowadzonego badania, zaliczyłbym powiązanie stanu klinicznego chorych ze zmianami morfologicznymi w obrazach T1- i T2- zależnych, wykazanie zmian czynnościowych w morfologicznie prawidłowej istocie białej oraz wykazanie pewnych zależności między zmianami wolumetrycznymi i czynnościowymi w przebiegu SM. W opisie wyników zabrakło analizy wpływu wieku badanych na objętość całkowitą i miejscową mózgowia. Oczywistym jest, że objętość zmniejsza się z wiekiem i fakt ten mógł wpłynąć na rezultat obliczeń. Co prawda grupa badana i kontrolna nie różniły się istotnie pod względem wieku w teście U, ale wydaje się, że należało w tym przypadku zastosować czulszą metodę analizy regresji. Generalnie, zwraca uwagę niska wartość współczynników korelacji zmiennych, co jest cechą wspólną wielu opublikowanych prac na temat wolumetrii i wskaźników czynnościowych badania MR. Wydaje się to wskazywać na istnienie nieznanych nam jeszcze parametrów, wprowadzających „szum statystyczny”. Stąd mój osobisty pesymizm odnośnie rychłego zastosowania praktycznego DWI w diagnostyce stwardnienia rozsianego, który oczywiście nie przekreśla pracy Doktorantki. Na istotności statystycznej części wyników mogła zaważyć heterogenność grupy badanej. Dlatego zachęcam Autorkę do kontynuacji badań i zebrania większego materiału.

Dyskusja uzyskanych wyników jest wnikliwa i dowodzi erudycji Doktorantki. Widoczna jest tu umiejętność samodzielnej, krytycznej oceny danych z piśmiennictwa. Należy podkreślić, że technika DTI nie przedstawia stanu istoty białej, a jedynie w sposób probabilistyczny estymuje ruch cząsteczek wody. Dlatego należy z ostrożnością odnosić się do sugerowanych korelacji między parametrami obliczonymi na podstawie DTI a morfologią aksonów (Tabela 35). Ważna jest natomiast uwaga Autorki na temat przyszłej roli znaczenia ilościowych metod obrazowych w planowaniu terapii. Wskazane byłoby podanie w Dyskusji statystycznych i metodologicznych ograniczeń niniejszego badania. W wielu bowiem miejscach lek. Błasiak-Kołacińska w sposób ciekawy interpretuje otrzymane wyniki nie wspominając o liczebności próby, która wydaje się w znaczącym stopniu wpływać na rezultaty analizy statystycznej. Całość dyskusji świadczy o bardzo dobrym merytorycznym przygotowaniu Doktorantki.



Wnioski z badań zawarła Autorka w dziewięciu punktach i podsumowaniu. Moim zdaniem że zarówno liczba, jak i kolejność wniosków powinny wprost odpowiadać założonym celom pracy. Podsumowanie wniosków wydaje się nieco zbyt odważne: konstrukcja doświadczeń nie pozwalała na ocenę czułości stosowanych technik ani na stwierdzenie, że zaburzenia dyfuzyjności poprzedzają zmiany strukturalne istoty białej. Mam nadzieję, że Doktorantka podejmie te wyzwania w swoich kolejnych badaniach.

Streszczenie jest napisane w sposób typowy dla rozpraw doktorskich. Piśmiennictwo zostało odpowiednio dobrane i obejmuje zarówno pozycje książkowe, jak i artykuły recenzowane, w większości angielskojęzyczne. Styl cytowania jest nieco niespójny (np. poz. 38, 39 i 40). Pozycje 92 i 113 odnoszą się do tej samej publikacji.

Podsumowując, całą pracę oceniam pozytywnie. Doktorantka przeprowadziła dobrej jakości prospektywne badanie naukowe. Wykazała dużą dojrzałość w definiowaniu zadań badawczych i doborze odpowiednich metod analitycznych. Widoczna jest wnikliwa analiza wyników oraz wyważona, bardzo merytoryczna i właściwie prowadzona dyskusja. Autorka wykazała się również umiejętnością korzystania z najistotniejszych, najbardziej aktualnych danych literatury fachowej oraz zdolnością formułowania logicznych wniosków. Moje uwagi redakcyjne i stylistyczne nie umniejszają wartości Rozprawy.

Upoważnia mnie to do stwierdzenia, że przedstawiona mi do recenzji Rozprawa całkowicie spełnia wymogi stawiane pracom doktorskim i dlatego wnioskuję do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie lekarza Niny Błasiak-Kołacińskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Wnoszę również o wyróżnienie pracy.