

Zabrze 10.09.2022r.

Recenzja

rozprawy na stopień doktora nauk medycznych Mariusza Wachowskiego pt.

„ Ocena procesów neuroplastyczności w badaniu funkcjonalnego rezonansu magnetycznego u chorych na stwardnienie rozsiane“

Przedstawiona do recenzji praca doktorska porusza bardzo ważny problem z zakresu diagnostyki obrazowej mózgowia – dotyczy bowiem obrazowania w SM. Problem kliniczny tej choroby objawia się pogarszaniem sprawności fizycznej chorego oraz postępującym deficytem neurologicznym. Szacuje się, że na świecie choruje ponad 2,5 mln osób, w Polsce liczba osób chorych na stwardnienie rozsiane wynosi ponad 40 tysięcy. Choroba rozpoczyna się najczęściej u osób młodych, przed 40-tym rokiem życia. Ze względu na dużą częstość występowania, szczyt zachorowania we wczesnym wieku oraz bardzo zróżnicowany, wieloletni i progresywny przebieg, stwardnienie rozsiane stanowi istotny problem nie tylko medyczny, ale i społeczny.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska jest szczególnie cenna, gdyż prace prowadzące do lepszego poznania wszelkich aspektów tej choroby, są istotne dla znalezienia skuteczniejszych metod terapii a sposoby prowadzonej terapii mają ważne implikacje kliniczne, a rehabilitacja, na co zwraca uwagę Autor, wykorzystanie/indukowanie neuroplastyczności mózgu może powodować opóźnienie manifestowania niepełnosprawności.

W miarę wprowadzania do diagnostyki MR nowych sekwencji np. gradientowych, przesunięcia chemicznego w fazie i przeciwfazie, możliwości oceny patologii OUN uległy zwiększeniu. W ostatnich latach rozwinięte zostały techniki obrazowania dyfuzji (DWI) oraz tensora dyfuzji (DTI). W tym świetle podjęte przez Autora badania dotyczące zastosowania wybranych metod obrazowania SM, wyodrębnienie ważnych cech obrazowych wydaje się niesłychanie przydatne z badawczego i klinicznego punktu widzenia.

Przedstawiona do recenzji Rozprawa doktorska lekarza Mariusza Wachowskiego ma przejrzysty, klasyczny układ, zawiera liczne ryciny, tabele dokumentujące wyniki oraz dokładny spis treści, tabel, rycin. Od strony formalnej praca nie budzi zastrzeżeń. Rozprawa liczy 146 stron łącznie z piśmiennictwem - napisana jest w sposób typowy dla tego typu

opracowań. Zdjęcia MR, 18 tabel i 15 rycin, które umieszczone są w tekście pracy, ułatwiają zapoznanie się z danymi w poszczególnych rozdziałach.

Piśmiennictwo zawiera 157 pozycji; niemal wszystkie istotne doniesienia ostatnich lat dotyczące omawianego problemu. Jedynie 17 pozycji to publikacje z ubiegłego wieku. Bibliografia uwzględnia również 12 pozycji polskich - są to w większości aktualne publikacje uwzględniające najnowsze opinie. Piśmiennictwo jest prawidłowo dobrane i cytowane.

We wstępie, na 47 stronach, Autor wyczerpująco wprowadza czytelnika w zagadnienie rozpoznania stwardnienia rozsianego, diagnostyki laboratoryjnej, klinicznej z oceną progresji choroby na podstawie dziesięciopunktowych skal EDSS (ang. *Expanded disability status scale*) oraz MSSS (ang. *multiple sclerosis status scale*) oraz obrazowej z omówieniem parametrów kryteriów diagnostycznych wg klasyfikacji McDonalda, ale również oceny zmian prowadzących do zaniku/atrofii mózgowia i jego składowych, a także neuroplastyczności. Ocena efektów rehabilitacji ruchowej prowadzonej w grupie określonej jako grupa SM badawcza jest wielce oczekiwana, przede wszystkim jako jeszcze jedno badanie mogące poprawić los chorych, dlatego z dużym zainteresowaniem podjęłam się recenzji pracy dotyczącej tego zagadnienia, a pochodzącej z Ośrodka o tak dużym doświadczeniu klinicznym. Bardzo dobry wstęp wykazuje świetne rozeznanie Autora w aktualnym stanie wiedzy o SM, co logicznie prowadzi do przedstawienia techniki rezonansu magnetycznego, oraz możliwości oceny neuroplastyczności mózgu, którego dotyczy jego dysertacja. Doktorant wyjaśnia również stosowane metody obrazowe oraz ich znaczenie w procesie diagnostycznym, odnosząc się do wspomnianego wcześniej rozwoju technologicznego - rozdział ten jest napisany ciekawie i stanowi dobre wprowadzenie do dalszych rozdziałów pracy. Autor podkreślił znaczenie badań MR w diagnostyce oraz wysoką przydatność rutynowo stosowanych protokołów badawczych MR jak i rozszerzonych, w tym obrazowania dyfuzyjnego, tensora dyfuzji, i traktografii. Nie mogę zgodzić się jednak ze stwierdzeniem ze str 33, że „Większość wzmacniających się ognisk widocznych w sekwencji T1 z kontrastem, przybiera postać zmian o obniżonej intensywności sygnału w obrazach T1-zależnych bez środka kontrastowego i określa się je mianem czarnych dziu (ang. *black holes*)“; owszem, wiele z nich ma niski sygnał, ale w zależności od fazy choroby wiele z nich jest w tych obrazach niewidocznych.

W tej części omawianego rozdziału Autor wykazał się dużą wiedzą na temat podstaw fizycznych omawianych sekwencji oraz ich zastosowania klinicznego. W rozdziale 1,2,2 Autor przedstawił metody stosowane do oceny neuroplastyczności a w rozdziale 1.3.6 wstępu nowoczesne techniki w diagnostyce SM teoretyczne podstawy tej techniki diagnostycznej z uwzględnieniem zjawiska izotropii i anizotropii; te podrozdziały mają dużą wartość dydaktyczną. Doktorant w podrozdziale 5.4 koncentruje się na omówieniu atrofii struktur mózgu, z analizą objętości poszczególnych struktur w badaniach wolumetrycznych. Praca pod tym względem ma charakter pionierski. Wstęp pracy sam w sobie stanowi bardzo dobry artykuł poglądowy z pogranicza neuroradiologii i neurologii; jest to w zasadzie obszerne studium poświęcone współczesnemu znaczeniu poznawczemu i klinicznemu badań czynności mózgu, pacjentów chorujących na SM za pomocą technik magnetycznego rezonansu.

Cele rozprawy są precyzyjne, bezpośrednio związane z tematem pracy i wyznaczają kolejno etapy realizowanego projektu. Autor uzasadnia wybór tematu pracy i formułuje następujące cele:

- 1) Ocena aktywności ośrodków korowych dla ruchu oraz spoczynkowej aktywności mózgu w grupie chorych na stwardnienie rozsiane w porównaniu z grupą osób bez organicznego uszkodzenia mózgu w oparciu o badania: t-fMRI oraz rs-fMRI
- 2) Ocena objętości struktur mózgowych w grupie chorych na stwardnienie rozsiane w porównaniu z grupą osób bez organicznego uszkodzenia mózgu
- 3) Ocena wpływu treningu aerobowego na ośrodki korowe dla ruchu u pacjentów chorych na SM w oparciu o badanie t-fMRI oraz na spoczynkową aktywność mózgu w oparciu o badanie rs-fMRI
- 4) Ocena korelacji pomiędzy zmianą stanu klinicznego a zmianą aktywacji ośrodków korowych dla ruchu w badaniach t-fMRI w grupie chorych na stwardnienie rozsiane poddawanych rehabilitacji aerobowej
- 5) Ocena wpływu treningu aerobowego na parametry wolumetryczne w grupie chorych na SM
- 6) Ocena korelacji pomiędzy wynikami badań t-fMRI a parametrami wolumetrycznymi mózgowia w grupie chorych na SM w porównaniu z osobami zdrowymi

Material badawczy zbierany w latach 2016-2020, stanowi 29 chorych na SM oraz 20 zdrowych ochotników u których wykonano badania obrazowe MR; jest wystarczający w tych badaniach. Uczestnicy zostali podzieleni na 3 grupy:

1. 15 pacjentów SM poddawanych rehabilitacji ruchowej – grupa SM badawcza (jedna pacjentka zrezygnowała z udziału w badaniu str 53) – w związku z tym ostateczna analiza dotyczyła 14 pacjentów
2. 14 pacjentów SM nie byli poddawani rehabilitacji ruchowej – grupa SM kontrolna
3. 20 osób - zdrowych ochotników

Bardzo cenne jest umieszczenie w analizach i badaniach grupy kontrolnej (20 osób) oraz porównanie wyników tej grupy z grupami badanymi zarówno z grupą SM Badawczą jak i wszystkimi pacjentami z SM.

Określenie wartości diagnostycznej wybranych metod pomiarowych wykorzystywanych w neuroobrazowaniu i ocena przydatności metod klasyfikujących wykorzystujących uzyskane wyniki wymagały od Doktoranta podjęcia wieloprofilowej analizy zagadnień poruszanych w pracy, która ma charakter badawczy, a którą konsekwentnie przeprowadził analizując obrazy badań MR głowy w wybranych grupach pacjentów zgodnie z przyjętą metodą badawczą. Kryteria włączenia i wyłączenia do badania podane na str 55 są czytelne i nie budzą istotnych zastrzeżeń

Metoda badawcza - Doktorant dokładnie omawia metody i narzędzia, którymi się posługiwał. Autor przedstawił też szczegółowo parametry oceny radiologicznej jak również metody analizy statystycznej zastosowane w pracy. Wiarygodności badaniom dodają dobrze dobrane i opracowane metody statystyczne (str 67) dla całej grupy wraz z podziałem na trzy grupy badane: 2 grupy (SM) i grupę kontrolną. W opracowaniu statystycznym zebranego materiału zastosowano podstawowe metody opisu danych i wnioskowania statystycznego. Analiza statystyczna została przeprowadzona przy użyciu programu statystycznego Statistica 10 (StatSoft, USA). Dla zmiennych ilościowych obliczono średnią arytmetyczną i medianę, a za miarę rozrzutu przyjęto odchylenie standardowe, w celu określenia normalności rozkładu zastosowano test Shapiro –Wilka, stosowano odpowiednie testy parametryczne lub

nieparametryczne. Hipotezy badawcze weryfikowano przy użyciu testów Kruskala-Wallisa, post hoc Dunn's, Manna – Whitneya a hipotezy badawcze dla zmiennych jakościowych (m.in. pobudzenie ośrodków tożsronnych, pobudzenia w korze dodatkowej) weryfikowano przy użyciu testu Fishera. We wszystkich analizach za istotne wyniki przyjmowano dla wartości testowej $p < 0.05$.

Dla każdego chorego i badanego z grupy kontrolnej Autor wykonywał pomiar współczynnika frakcjonowanej anizotropii i ADC w poszczególnych ROI w ciele modzelowatym, torebce wewnętrznej, promienistości wzrokowej. Analizie poddano pomiary wartości FA i ADC w licznych ściśle określonych miejscach tych ważnych struktur. Zdjęcia i schematy są czytelne. Autor zademonstrował na rycinach: ryc 8: fMRI pacjenta z grupy SM badawczej przed i po rehabilitacji aerobowej – zmniejszenie pobudzeń w obrębie kory pierwszorzędowej oraz kory przedruchowej, ryc 9: sposób analizy jakościowej otrzymanych obrazów, ryc 10: dla 1 osoby przykład analizy seed – to – voxel na poziomie I-st level w oprogramowaniu CONN. W metodyce badań zastosowano metody referencyjne w stosunku do stawianych celów. Metoda przeprowadzonych badań jest przedstawiona bardzo dokładnie i przejrzystie i nie budzi zastrzeżeń.

Wyniki badań są dobrze opracowane i udokumentowane; zawarte są na 26 stronach z podziałem na podrozdziały, które stanowią konsekwentną odpowiedź na postawione cele; Ocena kliniczna, Badania t-fMRI, Ocena wpływu treningu aerobowego na ośrodki korowe dla ruchu u pacjentów chorych na SM w oparciu o badanie t-fMRI, Badania rs-fMRI, Parametry wolumetryczne.

Wyniki korespondują z postawionymi celami pracy – w rozdziale „Wyniki“ lek. Mariusz Wachowski prezentuje szczegółową analizę statystyczną danych w kolejnych, oddzielnych tabelach i wykresach, porównując uzyskane wyniki pomiędzy grupami z SM i porównawczą oraz SM badaną i SM bez rehabilitacji ruchowej, obrazującymi merytoryczną część rozprawy.

Bardzo istotne jest stwierdzenie na podstawie przeprowadzonych badań, że w ocenie klinicznej: forma rehabilitacji ruchowej 4 tygodniowej spowodowała w grupie SM badawczej zmniejszenie stopnia niesprawności ruchowej ocenianej w skali EDSS bad I =5,5 vs wartość

w bad II =4,75. Uzyskane wyniki posiadają dużą wartość naukową i mogą być bezpośrednio wykorzystane w codziennej praktyce klinicznej a wnioski mogą mieć znaczenie praktyczne.

Wnioski w liczbie 10 odpowiadają postawionym celom pracy.

Dyskusja to dobrze napisana część pracy licząca 16 stron, świadcząca o merytorycznym i praktycznym przygotowaniu Doktoranta; zawiera komentarze do poszczególnych elementów. Ten podział pozwala uporządkować dane z rozdziału „Wyniki“. W podrozdziałach Autor dokładnie omawia wyniki z poszczególnych metod stosowanych w tej pracy, piśmiennictwo jest cytowane właściwie. Dyskusja przeprowadzona jest przez Autora w oparciu o uzyskane wyniki oraz dane z piśmiennictwa, świadczy o merytorycznym przygotowaniu Doktoranta, dobrej znajomości zagadnienia, opanowaniu piśmiennictwa i umiejętnym korzystaniu z niego. Dyskutując z autorami publikacji Doktorant porządkuje z powodzeniem poglądy dotyczące zastosowanych technik w diagnostyce oceny morfologii istoty białej omawiając liczne aspekty i uwzględniając, co stanowi dodatkową wartość pracy, ograniczenia badania. Dyskusja wykazuje umiejętność krytycznej oceny własnych wyników w konfrontacji z poglądami innych autorów, a także jego dojrzałość w naukowej ocenie wyników badań. Uzyskane wyniki znalazły podsumowanie we wnioskach kończących pracę.

Reasumując:

Praca jest napisana pod każdym względem poprawnie, dobrą polszczyzną a wybrany temat ma znaczenie praktyczne. Stanowi ona samodzielny dorobek naukowy, który poszerza naszą wiedzę dotyczącą omawianego zagadnienia.

Oceniając przedstawioną rozprawę doktorską chciałabym zwrócić uwagę na kilka aspektów:

1. Praca dotyczy bardzo ważnego problemu diagnostyki obrazowej – temat jest dobrze dobrany i aktualny, a zagadnienie badawcze: ocena procesów neuroplastyczności w badaniu fMR u chorych na SM należy ocenić jako niezwykle istotne dla radiologa i klinicysty.
2. W toku zaplanowania i przeprowadzonych badań Autor zrealizował cele pracy i postawił słuszne wnioski
3. Przeprowadzona dyskusja świadczy o znajomości i zrozumieniu poruszanych tematów
4. Wyniki pracy mają charakter praktyczny.
5. Biorąc pod uwagę polską literaturę radiologiczną praca ma charakter pionierski.

Reasumując: Rozprawa doktorska „**Ocena procesów neuroplastyczności w badaniu funkcjonalnego rezonansu magnetycznego u chorych na stwardnienie rozsiane**“ lekarza Mariusza Wachowskiego **spełnia warunki określone w art.13 ust.1 z dnia 14 marca 2003 roku. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. 2017 poz.1789)** dlatego przedstawiam Szanownej Radzie Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosek o dopuszczenie Doktoranta do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie biorąc pod uwagę duże walory poznawcze pracy, aktualność tematu, doskonały warsztat naukowy, dociekliwość i równocześnie umiejętność interpretacji wyników przedstawiam Wysokiej Radzie Nauk Medycznych wniosek o przyznanie Autorowi wyróżnienia.

Prof. dr hab. n. med. Ewa Kluczevska