



Poznań, 14.01.2024r.

Dr hab. n. med. Dorota Sikorska
Katedra i Klinika Reumatologii,
Rehabilitacji i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytet Medyczny
im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Recenzja rozprawy doktorskiej na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu

w dyscyplinie nauki medyczne autorstwa

lek. Michała Sobańskiego

zatytułowanej

„Badania zmian w mózgowiu u pacjentów z pierwotnym zespołem Sjögrena za pomocą zaawansowanych technik rezonansu magnetycznego: korelacje radiologiczno-kliniczne”

Uważa się, że zespół Sjögrena (ZS) jest drugą pod względem częstości chorobą reumatyczną na tle autoimmunologicznym na świecie. Trudności w rozpoznawaniu tego zespołu, powodują, że nie można dokładnie ocenić częstości jego występowania. Według różnych źródeł częstość ta mieści się w wartościach od 0,5 do 5% populacji. Jest to zwykle choroba średniego wieku, z początkiem w czwartej i piątej dekadzie życia. Częściej chorują kobiety.

Wyróżniamy dwie formy tej choroby: pierwotną i współtowarzyszącą (dawna nazwa wtórny ZS), kiedy choroba towarzyszy innej układowej chorobie tkanki łącznej. Pierwotny zespół Sjögrena (PZS) jest uważany za chorobę wieloczynnikową, w której patogenezie bierze udział podatne podłoże

genetyczne (m.in. antygeny zgodności tkankowej HLA) oraz indukujące czynniki środowiskowe (takie jak na przykład infekcja wirusowa). W patogenezie zespołu Sjögrena dużą rolę odgrywają liczne cytokiny, szczególnie IFN- γ typu I. Nieprawidłowa regulacja szlaków IFN i stymulowanych przez INF genów jest związana z objawami klinicznymi ZS.

Zespół Sjögrena, dotyczy głównie gruczołów egzokrynych. W większości przypadków objawy kliniczne narastają powoli, średni czas od wystąpienia pierwszych objawów do ustalenia rozpoznania wynosi ok. 6 lat. Najczęściej zgłaszane dolegliwości związane są z zaburzeniem wydzielania gruczołów łzowych i ślinowych. Jednak objawy pozagruzołowe są równie istotne. PZS jest to bardzo heterogenny zespół kliniczny, który może zajmować m.in. układ nerwowy.

Chociaż zajęcie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w przebiegu ZS jest rzadsze niż zajęcie obwodowego układu nerwowego, to prowadzi jednak do poważnych powikłań. Biorąc pod uwagę rokowanie, zajęcie OUN w ZS może przebiegać łagodnie i powodować jedynie niespecyficzne bóle głowy i zmęczenie, jak i może powodować poważne powikłania, z zagrożeniem życia włącznie. Szacuje się, iż od 2 do 60% chorych może mieć objawy zajęcia OUN. Ta rozbieżność z danych literaturowych wynika z metodyki prowadzonych obserwacji i różnych kryteriów diagnostycznych. Zajęcie OUN może powodować opóźnienie rozpoznania ZS nawet o 24 miesiące, co wskazuje na znaczenie nowoczesnej diagnostyki w tym zakresie.

Należy podkreślić, że niewiele jest danych literaturowych dotyczących zmian w OUN u pacjentów z ZS. W ostatnich latach podejmuje się wiele starań, celem wyjaśnienia związku pomiędzy patogenezą ZS a zajęciem OUN i jego konsekwencjami w przebiegu choroby. Patogeneza zmian w OUN w przebiegu ZS nie jest do końca poznana. Podejrzewa się, iż może być to następstwo zapalenia naczyń związane z obecnością przeciwciał anti-SSA. W badaniach histopatologicznych mózgu u chorych z ZS wykazano zapalną i niedokrwienną waskulopatię limfocytarną małych naczyń. Inna koncepcja zmian w OUN zakłada bezpośrednie uszkodzenie OUN przez infiltrację komórek limfoidalnych, co powoduje miejscowy odczyn zapalny i w konsekwencji uszkodzenie osłonek mielinowych. Możliwy jest też niekorzystny wpływ przeciwciał antyneuronalnych lub niedokrwienie komórek nerwowych w wyniku zapalenia małych naczyń. Obecnie, do wyjaśnienia patogenetycznych zmian w OUN u pacjentów z ZS zastosowanie znajdują nowe metody diagnostyczne.

Z uwagi na dostęp do rezonansu magnetycznego (ang. magnetic resonance, MR) i jego coraz częstsze stosowanie w codziennej praktyce klinicznej, zagadnienie zmian w OUN typowych dla ZS w tym aspekcie staje się niezmiernie ważne. Tym bardziej, że sama technika MR podlega szybkiemu rozwojowi, dając bardzo duże możliwości obrazowania, na poziomie niemal komórkowym. Tensor dyfuzji jest jedną z zaawansowanych technik badania MR. Tensor dyfuzji reprezentuje mózgowie jako

przestrzenną mapę, która charakteryzuje dyfuzję wody w systemie trójwymiarowym i opisuje jej funkcję w lokalizacji przestrzennej. Pozwala to określić siłę, stopień anizotropii oraz orientację dyfuzji anizotropowej. Wykorzystując tę wiedzę można określić wzory połączeń istoty białej, a dokładniej dyfuzję wody wzdłuż błony komórkowej aksonów. Co może znaleźć zastosowanie także do oceny zmian w OUN u pacjentów z ZS.

Doktorant- lek. **Michał Sobański**, w swojej **rozprawie doktorskiej pt. „Badania zmian w mózgowiu u pacjentów z pierwotnym zespołem Sjögrena za pomocą zaawansowanych technik rezonansu magnetycznego: korelacje radiologiczno-kliniczne”**, podjął próbę oceny wartości zaawansowanej techniki badania rezonansu magnetycznego, jaką jest obrazowanie tensora dyfuzji (ang. diffusion tensor imaging, DTI), w uwidacznianiu zmian w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych z zespołem Sjögrena poprzez wykazanie zaburzenia integralności istoty białej mózgowia, określenie obszarów mózgowia wykazujących zaburzenie integralności dróg istoty białej i znalezieniu korelacji między wynikami badania DTI a objawami klinicznymi i laboratoryjnymi, co pozwoliłoby na określenie znaczenia badania DTI jako potencjalnego narzędzia do skринingu oraz monitorowania leczenia neurologicznej postaci PZS, a w przyszłości na wykorzystanie algorytmów sztucznej inteligencji w przetwarzaniu i prezentacji parametrów ilościowych w badaniu DTI.

W mojej opinii wybór tematu rozprawy doktorskiej jest wysoce zasadny i bardzo użyteczny klinicznie, gdyż może pozwolić w przyszłości na dokładniejsze diagnozowanie pacjentów z zespołem Sjögrena, szczególnie z manifestacją neurologiczną, co obecnie jest trudne.

Przedstawiona mi do recenzji praca, ma układ typowy dla rozprawy doktorskiej. Całość, wraz z załącznikami, liczy 131 stron i zawiera wszystkie elementy wymagane przez tego typu opracowanie: spis treści, wykaz skrótów, wstęp, cele i założenia pracy, materiał i metodykę badań, analizę statystyczną, wyniki, dyskusję, podsumowanie, wnioski, streszczenia w języku polskim i angielskim oraz 214 pozycji piśmiennictwa, przede wszystkim anglojęzycznego, jednak z uwzględnieniem również dorobku autorów z Polski. Pomocny podczas czytania jest spis tabel i rycin umieszczony na końcu pracy.

Na początku rozprawy doktorskiej umieszczono **„Spis treści”** oraz **„Wykaz używanych skrótów”**, z podziałem na skróty ogólne i skróty dotyczące dróg istoty białej, co znacznie ułatwia dalsze czytanie pracy.

Na 4 stronach **„Wstępu”** Doktorant w syntetyczny sposób wprowadza czytelnika w analizowane zagadnienie. Wstęp obejmuje epidemiologię, etiopatogenezę i obraz kliniczny, oraz

aktualne kryteria rozpoznania i wytyczne dotyczące monitorowania aktywności zespołu Sjögrena. Doktorant zawarła we wstępie także informacje na temat zmian w mózgowiu oraz podstawowych metod obrazowania OUN u pacjentów z zespołem Sjögrena. Dokładny opis metod badania dróg istoty białej mózgowia, wraz z opisem badania tensora dyfuzji, został umieszczony w kolejnych trzech rozdziałach na łącznie 37 stronach. Tak szczegółowy opis metod pozwala czytelnikowi dokładnie poznać i zrozumieć zagadnienie.

„**Cel i założenia pracy**” zostały jasno określone. Autor postawił sobie za cel ocenę wartości zaawansowanej techniki badania MR, jaką jest DTI w obrazowaniu zmian w mózgowiu u chorych z PZS. Założenia pracy obejmują wykazanie zaburzenia integralności istoty białej mózgowia, określenie obszarów mózgowia wykazujących zaburzenie integralności dróg istoty białej i znalezienie korelacji między wynikami badania DTI a objawami klinicznymi i laboratoryjnymi, co pozwoliłoby na określenie znaczenia badania DTI jako potencjalnego narzędzia do diagnozowania oraz monitorowania aktywności neurologicznej postaci PZS, a w przyszłości być może umożliwiłoby wykorzystanie algorytmów sztucznej inteligencji w przetwarzaniu i prezentacji parametrów ilościowych w badaniu DTI. W mojej ocenie, cel i założenia pracy zostały dobrze dobrane oraz czytelnie przedstawione.

W rozdziale „**Materiał**” znajdują się dane medyczne na temat grupy badanej- autor w sposób rzeczowy opisuje kryteria włączenia i wykluczenia z badania oraz charakterystykę grupy badanej. Rozdział „Materiał” zawiera także informacje dotyczące oceny aktywności ZS. Dodatkowo, Doktorant umieścił podstawowe informacje dotyczące metodyki.

Szczegółowy opis zastosowanej metody obrazowania OUN zawarty jest na 11 stronach rozdziału „**Metodyka**”, który został dodatkowo podzielony na podpunkty. Na szczególną uwagę zasługuje graficzne przedstawienie omawianego zagadnienia, co ułatwia zrozumienie treści.

„**Analiza statystyczna**” została opisana w oddzielnym rozdziale. Obliczenia przeprowadzono przy pomocy języka programowania Python¹³⁴, z kodem źródłowym znajdującym się w ogólnodostępnym repozytorium GitHub. Wybrane testy zostały wykorzystane prawidłowo. Warto byłoby jednak zastosować bardziej zaawansowane metody obliczeniowe, być może z uwzględnieniem pomocy profesjonalnego statystyka.

Rozdział „**Wyniki**” został podzielony na 5 podrozdziałów, co zdecydowanie ułatwia interpretację tak szerokiego materiału, przedstawionego na 14 stronach. Pierwszy podrozdział zawiera dokładną charakterystykę grupy badanej i kontrolnej. Dwa kolejne podrozdziały odnoszą się do aktywności klinicznej PZS w momencie diagnozy i badania MR. W następnym podpunkcie przedstawiono wyniki pomiarów parametrów badania DTI. Natomiast w ostatnim podrozdziale, Doktorant analizuje korelacje pomiarów FA z parametrami klinicznymi. Cały rozdział został

zilustrowany profesjonalnymi wykresami i tabelami zawierającymi dokładne wyniki przeprowadzonych badań, co podkreśla wiarygodność i wartość pracy.

Obszerna „**Dyskusja**”, również podzielona została na podrozdziały, co ułatwia czytanie. Dyskusja stanowi wartościową część rozprawy i w pełni pozwala na stwierdzenie kompetencji merytorycznych Doktoranta, który prawidłowo analizuje wyniki badań własnych, interpretując je w odniesieniu do danych z dostępnej literatury.

Na szczególną uwagę zasługuje osobne umieszczenie „**Podsumowania**”. Autor doskonale udokumentował zasadność wyboru tematu, wskazując na innowacyjność przeprowadzonych badań oraz ich znaczenie kliniczne.

Rozdział „**Wnioski**” zawiera 5 trafnie postawionych wniosków, w których Doktorant udowadnia, że: 1. Badanie DTI pozwala wykryć zaburzenie integralności dróg istoty białej w mózgowiu u pacjentów z PZS. 2. Największe zmiany w obrębie mózgowia występują w konarach mózdzku. 3. Istnieją korelacje pomiędzy parametrami neuroradiologicznymi, a aktywnością kliniczną PZS. 4. Badanie DTI mogłoby być bardzo użytecznym narzędziem wykorzystywanym w skryningu oraz monitorowaniu nasilenia zajęcia dróg istoty białej w przebiegu PZS. 5. Wykazano użyteczność automatycznych metod zbierania pomiarów (konwolucyjnych sieci neuronowych) w badaniu tensora dyfuzji MR. Wnioski są sformułowane prawidłowo i czytelnie oraz odpowiadają na zadania sformułowane w rozdziale „Cel i założenia pracy”.

„**Piśmiennictwo**” obejmuje 214 pozycji literatury specjalistycznej, przede wszystkim obcojęzycznej, które Autor wykorzystał w swojej pracy doktorskiej. Piśmiennictwo jest aktualne, zostało dobrane bardzo trafnie i profesjonalnie.

W podsumowaniu, uważam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lek. Michała Sobańskiego, zatytułowana: „Badania zmian w mózgowiu u pacjentów z pierwotnym zespołem Sjögrena za pomocą zaawansowanych technik rezonansu magnetycznego: korelacje radiologiczno-kliniczne” posiada dużą wartość naukową, kliniczną i praktyczną. Otwiera perspektywę na zaawansowanej techniki badania MR, jaką jest DTI, w obrazowaniu zmian w mózgowiu u chorych z PZS, tym samym dając szansę na poprawę w diagnostyce i monitorowaniu tego poważnego problemu klinicznego. Praca napisana jest poprawnie, dobrym językiem, a jednocześnie przystępnie. Imponująca jest analiza wyników i zdolność ich wykorzystania. Na uwagę zasługuje także zgromadzone piśmiennictwo i zdolność jego wykorzystania w dyskusji.

Rozprawa doktorska pt.: „Badania zmian w mózgowiu u pacjentów z pierwotnym zespołem Sjögrena za pomocą zaawansowanych technik rezonansu magnetycznego: korelacje radiologiczno-kliniczne”, której autorem jest lek. Michał Sobański, spełnia warunki określone w Art. 187 ust. 1-4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 Prawo o szkolnictwie wyższymi nauce (tj. Dz. U. 2018 poz. 1668).

W związku z tym, zwracam się do Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie lek. Michała Sobańskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie, z uwagi na szczególną wartość kliniczną pracy, wnioskuję o wyróżnienie w.w. rozprawy doktorskiej.

Dorota Sikorska

D hab. n. med. Dorota Sikorska