

wpł.
dnia 17-06-2024

L. dz. RN-BM/

840

Prof. dr hab. n.med i n. o zdr. Katarzyna Gruszczyńska

Katedra Radiologii i Medycyny Nuklearnej

Wydział Nauk Medycznych w Katowicach

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

VIDI
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
RADA DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE
Przewodnicząca
A. Haloń
prof. dr hab. Agnieszka Haloń

RECENZJA

Rozprawy doktorskiej lekarza Michała Sobańskiego

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

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Joanna Bładowska

Promotor pomocniczy dr hab. n. med. Agata Sebastian

Niniejszą recenzję sporządziłam na podstawie pisma zastępcy przewodniczącego Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego Piastów Śląskich we Wrocławiu prof. dr hab. Marzenny Podhorskiej-Okołów z informacją o uchwale nr 1268/IV/2024 z 18 kwietnia 2024r. w/w Rady Dyscypliny o powołaniu mnie na recenzentkę rozprawy doktorskiej lek. Michała Sobańskiego pt:

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

Dobór tematu rozprawy doktorskiej lek. Michała Sobańskiego uważam za aktualny. Pomimo, że choroba ta została opisana już w latach 30-tych ubiegłego wieku przez szwedzkiego okulistę Hendrika Sjögrena, zainteresowanie badaczy tym problemem w ostatnich latach wzrasta. Ze względu na zajęcie wielu narządów i układów, objawy kliniczne pierwotnego zespołu Sjögrena (PZS), którym zajął się w swojej rozprawie Doktorant, wychodzą poza opisane jako pierwsze i ogólnie znane *keratoconjunctivitis sicca*. Obejmują one również

OUN, jednak dane na ten temat są niepełne. Lekarz Michał Sobański zastosował nowoczesną metodę diagnostyczną – traktografię MR do oceny zmian w OUN u pacjentów z PZS.

W literaturze jest bardzo mało publikacji na temat wykorzystania tej nowoczesnej metody diagnostycznej w PZS.

Ocena układu pracy:

Recenzowana przeze mnie rozprawa doktorska jest manuskrytem o typowym układzie. Liczy 129 stron. Zawiera kolejno spis treści, wykaz skrótów, w którym Autor osobno wyróżnił skróty dotyczące nazewnictwa dróg istoty białej mózgu. Następny rozdział to wstęp, który jest krótkim wprowadzeniem w epidemiologię i symptomatologię PZS. W tym rozdziale przedstawiono aktualne kryteria rozpoznania wg ACR/EULAR (American College of Rheumatology / Europ. League Against Rheumatism) z 2016r. oraz kwestionariusz służący do oceny aktywności narządowej, w tym do oceny zajęcia OUN. Kolejny rozdział to cele i założenia pracy. W następnym rozdziale Doktorant opisał metody badania dróg istoty białej w autopsji oraz metodą barwienia histochemicznego. Kolejny rozdział to opis tensora dyfuzji w MR – DTI pod kątem podstaw biologicznych, metod akwizycji w MR, protokołu badania, interpretacji pomiarów oraz zastosowań klinicznych. Opisując protokół sekwencji DTI Doktorant na str. 21 napisał, że dane uzyskane za pomocą aparatu 3T mogą się wykazywać ok. 2x mniejszym? stosunkiem sygnału do szumu (SNR) w stosunku do danych z aparatu MR 1,5T – **proszę Doktoranta o wyjaśnienie tej opinii.**

Na końcu wstępu Doktorant krótko przedstawił aktualny stan wiedzy na temat DTI u chorych z PZS. Następny, (obszerny - 27 stron), rozdział opisuje anatomię, fizjologię oraz następstwa uszkodzeń poszczególnych dróg istoty białej, poczynawszy od spoidła przedniego do dróg prążkowiowo-korowych. Rozdział ten zwięźle przedstawia aktualny stan wiedzy na ten temat i ma dużą wartość dydaktyczną. Byłaby ona jeszcze większa, gdyby tekstowi towarzyszyły ryciny anatomiczne. Uważam również, że rozdziały na temat DTI oraz dróg istoty białej powinny się znaleźć we wstępie, przed celami pracy. W kolejnym rozdziale pt.: Materiał, Doktorant zaprezentował kryteria włączenia i wyłączenia z grupy badanej, przedstawił jakie dane kliniczne były brane pod uwagę w grupie badanej oraz opisał sposób oceny ilościowej nasilenia aktywności PZS wg kwestionariusza ESSDAI oraz skali ESSPRI. W tym samym rozdziale bardzo krótko opisał metodykę MRI: protokół badania mózgowia oraz szczegółowo metodykę

DTI. Uważam, że dla uporządkowania manuskryptu, rozdział ten powinien tytułować się Materiał i Metodyka. Natomiast kolejny rozdział, zawierający opis sposobu segmentacji dróg istoty białej metodami AI powinien być podrozdziałem poprzedniego. Z kolei w rozdziale pt. Materiał powinny się znaleźć dane, które Doktorant zamieścił w pierwszej części wyników - charakterystyka grupy badanej i kontrolnej. **Te zgłoszone przeze mnie uwagi dotyczą jedynie sposobu redakcji i nie zmniejszają wartości całej pracy.** Metoda statystyczna jest opisana osobno. Rozdział Wyniki zajmuje 13 stron, zawiera 9 tabel i 3 ryciny oraz omówienie rezultatów. Kolejną częścią pracy jest Dyskusja, podzielona na pięć podrozdziałów. W podsumowaniu Doktorant podkreśla mocne strony swojej pracy. Zwieńczeniem rozprawy jest pięć wniosków, które odpowiadają na cele pracy. Manuskrypt zawiera streszczenie w języku polskim i angielskim, 214 pozycji piśmiennictwa, w tym wiodące pozycje z ostatnich lat oraz spis tabel i rycin.

Ocena merytoryczna pracy:

Głównym celem pracy była ocena wartości traktografii MR w obrazowaniu zmian w mózgowiu u chorych z PZS. Doktorant postawił zrealizować to zadanie stawiając sobie cele szczegółowe:

1. Wykazanie zaburzeń integralności istoty białej jako zmienionych parametrów ilościowych w DTI;
2. Określenie lokalizacji w mózgowiu w/w zaburzeń pod postacią obniżenia parametru frakcjonowanej anizotropii (FA);
3. Określenie korelacji pomiarów ilościowych z objawami klinicznymi i laboratoryjnymi u chorych z PZS;
4. Określenie znaczenia DTI jako potencjalnego narzędzia do skryningu oraz monitorowania leczenia neurologicznej postaci PZS;
5. Wykazanie użyteczności algorytmów sztucznej inteligencji w przetwarzaniu i prezentacji parametrów ilościowych DTI.

Cele te odpowiadają tytułowi pracy. Doktorant zrealizował je porównując parametry nowoczesnej metody diagnostycznej - DTI (przede wszystkim FA) dwóch grup - 33 chorych z PZS i 26 osób zdrowych. Grupy nie różniły się istotnie pod względem podstawowych

parametrów epidemiologicznych. Wyjściowy - w momencie diagnozy - wskaźnik nasilenia PZS wg ESSDAI wynosił $9,75 \pm 7,2$ punktów. U pacjentów stwierdzono niską i umiarkowaną aktywność PZS w domenie węzłowej, gruczołowej, stawowej, skórnej i płucnej. U 1 pacjenta stwierdzono wysoką aktywność PZS w domenie skórnej. U żadnego z pacjentów nie stwierdzono w momencie rozpoznania objawów ze strony ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego. Pacjenci zostali ponownie ocenieni w momencie wykonywania MR. odstępowy czasowy pomiędzy rozpoznaniem i MR wynosił ok. 6,6lat. Średni wskaźnik aktywności PZS wg ESSDAI wynosił w momencie wykonania MR $5,03 \pm 5,38$ punktów, nasilenie objawów suchości wg ESSPRI $5,78 \pm 1,91$ punktów, wskaźnik ESSPRI bólu $1,89 \pm 2,32$ punktów. Doktorant stwierdził istotne obniżenie wartości FA w grupie badanej w stosunku do kontrolnej we wszystkich drogach istoty białej oraz istotne różnice w licznych poszczególnych drogach. **Co ciekawe, zmiany te często były asymetryczne i obejmowały drogi tylko jednostronnie – czy Doktorant mógłby skomentować ten wynik?**

Badając związek pomiędzy wartościami FA a parametrami laboratoryjnymi i klinicznymi, Autor stwierdził istotne, w sensie statystycznym, korelacje w zakresie parametrów takich jak CRP, poziom hemoglobiny, obecność krioglobulin, poziomem C4 i limfocytów, wartość RF oraz poziom neutrofilii. Stwierdzono również korelację FA z wiekiem w momencie wykonania MR oraz wiekiem w momencie diagnozy PZS – była to korelacja odwrotna i nie stwierdzono jej w grupie kontrolnej. Wartość FA korelowała z obecnością nadciśnienia tętniczego oraz limfadenopatią (odwrotna korelacja), w zakresie poszczególnych dróg, również z lateralizacją. Doktorant stwierdził korelacje pomiędzy wartością ESSDAI i FA oraz czasem trwania choroby (odwrotna korelacja).

Badając możliwości monitorowania leczenia przy pomocy DTI u pacjentów z PZS Autor rozprawy stwierdził dodatnią korelację pomiędzy stosowaną dawką hydroksychlorochiny a wartością FA jedynie w zakresie lewej drogi piramidowej oraz dodatnią korelację dawki vit. D3 z wartością FA w zakresie konaru środkowego mózdzku. Wykazano istotną statystycznie dodatnią korelację w zakresie wartości SSA, również w prawej drodze korowo-rdzeniowej oraz dodatnią korelację z poziomem IgG w zakresie konaru środkowego mózdzku. Uzyskane wyniki są nowatorskie, dotychczas nie były opisywane. Doktorant wykazał obecność zaburzeń integralności dróg istoty białej u pacjentów z PZS. Lateralizacja tych zmian wg Doktoranta wymaga dalszych badań i otwiera nowe możliwości naukowe.

Ostatnim celem lekarza Michała Sobańskiego było sprawdzenie użyteczności algorytmów sztucznej inteligencji w przetwarzaniu i prezentacji parametrów ilościowych DTI. Do treningu algorytmu sztucznej inteligencji w zakresie segmentacji dróg istoty białej użyto bazy badań obrazowych 105 pacjentów z projektu Human Connectome Project (HCP). Zastosowano ręczną kontrolę jakości. Algorytm TractSeg stosowano zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej, co umożliwiło wiarygodne porównanie obu grup. Używając nowatorskiego algorytmu FCNN Doktorant wykazał zaburzenia integralności istoty białej u pacjentów z PZS, m.in. w zakresie promienistości wzgórzowych przednich, obustronnie w drogach wzgórzowo-przedczołowych, prążkowiowo-przedczołowych, prążkowiowo-czołowo-oczodołowych oraz w promienistości wzgórzowej górnej prawej, poza tym w konarach mózdzku i ciele modelowatym. Doktorant podkreśla, że część wykazanych przez niego w DTI zmian patologicznych dotychczas nie była opisana, jak np.: obniżenie FA w konarach mózdzku, które silnie koreluje z prawdopodobieństwem wykrycia PZS. Wg Autora, zmiany w mózdzku u pacjentów z PZS mogą być wskaźnikiem monitorowania choroby i przebiegu leczenia. Również po raz pierwszy opisano w przedstawionej do recenzji rozprawie zaburzenia DTI w obu promienistościach wzrokowych. Tego typu zmiany wcześniej opisano u chorych ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia (NMOSD), które jest spotykane również w PZS.

Dyskusja jest przeprowadzona przez Autora na wysokim poziomie. Doktorant interpretuje poszczególne wyniki, szczególnie pod kątem powiązań pomiędzy odkrytymi przez siebie zaburzeniami integralności poszczególnych dróg istoty białej a objawami klinicznymi u osób z PZS. Wykazuje potencjalne związki wartości FA z uszkodzeniem tych dróg, w postaci np. zaburzeń emocjonalnych, poznawczych oraz pamięci. W tym rozdziale Lek. Michał Sobański ujawnia swoją głęboką wiedzę o anatomii i patofizjologii OUN, o funkcji poszczególnych ośrodków OUN i o następstwach oraz objawach uszkodzenia poszczególnych dróg. Doktorant sugeruje, że wykryte w DTI zaburzenia dróg mózdkowych mogą prowadzić nie tylko do zaburzeń funkcji ruchowych, ale również przetwarzania pamięci. Jak podkreśla, dotychczas w literaturze nie opisano tego typu wyników. Wg Doktoranta, nieprawidłowe wartości FA w segmentowanych drogach istoty białej mogą być predyktorem zmian neuropsychiatrycznych w przebiegu PZS.

Przeprowadzając dyskusję na temat korelacji wskaźników laboratoryjnych ze zmianami w DTI u pacjentów z PZS Lek. Michał Sobański wykazuje się głęboką wiedzą na temat patofizjologii

chorób autoimmunologicznych oraz zaburzeń wyższych funkcji OUN. Z uzyskanych wyników wyciąga wnioski praktyczne – np. postuluje, że u wszystkich chorych z PZS i patologicznym mianem RF należałoby ocenić funkcje poznawcze. Właśnie zwrócenie uwagi na związek pomiędzy zaburzeniami dróg istoty białej a ograniczeniem funkcji poznawczych, w tym pamięci, u osób z PZS jest bardzo wartościowym wynikiem pracy Doktoranta

Równocześnie Autor rozpoznaje ograniczenia przeprowadzonej przez siebie pracy, jak np. brak wstępnej oceny psychologicznej i korelacji jej z zaburzeniami wartości FA, co świadczy o dobrze rozwiniętym zmyśle krytycznym. Zaznacza konieczność pogłębienia badań dla udowodnienia niektórych swoich hipotez (np. korelacji CRP czy Hb z wartościami FA), wyznaczając w ten sposób nowe kierunki badań.

W dalszej części Dyskusji Doktorant przeprowadza porównanie uzyskanych przez siebie wyników z danymi z literatury, zwracając przede wszystkim uwagę na brak całościowej wiedzy na temat zaburzeń integralności istoty białej u osób z PZS.

Kolejnym osiągnięciem Doktoranta jest zastosowanie nowoczesnej metodyki - algorytmu sztucznej inteligencji do segmentacji dróg istoty białej. Doktorant w części dyskusji poświęconej metodyce przedstawia historię wykorzystania AI w obrazowaniu OUN. Podkreśla, że wykorzystanie przez niego AI skróciło czas segmentacji wszystkich 72 dróg istoty białej do ok 1 minuty dla jednego pacjenta. Autor uważa, że zysk czasu przy zastosowaniu AI równoważy jego stratę, której wymaga wczesny etap treningu sieci. Dotychczas nie ukazała się żadna publikacja analizująca parametry ilościowe DTI wszystkich 72 dróg istoty białej za pomocą algorytmu TractSeg.

Wniosek końcowy:

Reasumując, uważam, że przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska lekarza Michała Sobańskiego pt:

„Badania zmian w mózgowiu u pacjentów z pierwotnym zespołem Sjögrena za pomocą zaawansowanych technik rezonansu magnetycznego: korelacje radiologiczno—kliniczne”
spełnia warunki określone w art. 187 ust. 1 – 4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018r. poz. 1668).

Przedstawiony do recenzji manuskrypt spełnia wszystkie wymogi formalne. Doktorant wykazał się umiejętnością stawiania sobie celów badawczych, ich realizacji oraz wyciągania wniosków z uzyskanych wyników. Praca jest nowatorska pod względem wyboru tematu i osiągniętych rezultatów – po raz pierwszy stwierdzono zaburzenia integralności licznych dróg istoty białej mózgu u pacjentów z PZS metodami zaawansowanych technik obrazowania - traktografii MR. Uzyskane przez Doktoranta wyniki wypełniają luki w dotychczasowej wiedzy na temat PZS. Stanowią osiągnięcie naukowe i mają znaczenie praktyczne. Lekarz Michał Sobański udowodnił, że nowoczesne metody obrazowania – DTI powinny być wykorzystywane w diagnostyce, badaniach przesiewowych i monitorowaniu leczenia u chorych z PZS.

Również metodyka pracy jest nowatorska: Doktorant po raz pierwszy wykorzystał nowy algorytm sztucznej inteligencji do segmentacji wszystkich 72 dróg istoty białej u chorych z PZS. Autor wykazał, że AI skraca czas skomplikowanej segmentacji dróg istoty białej i pozwala na uzyskanie wiarygodnych wyników.

Pozytywnie oceniam przedstawioną do recenzji rozprawę Doktorską lek. Michała Sobańskiego. Wnoszę do Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie Kandydata do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Równocześnie, uwzględniając przedstawione powyżej znaczenie kliniczne, nowatorstwo i zastosowanie nowych metod diagnostycznych do rozwiązania badanego problemu naukowego, **wnoszę o wyróżnienie przez Radę Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego im Piastów Śląskich we Wrocławiu ocenianej przeze mnie rozprawy doktorskiej.**

Katowice, 12.06.2024r.

Przesyłam wyrazy szacunku.

Katarzyna Gruszczyńska

