

Łódź, dn. 14.06.2024r

VIDI:

Prof. dr hab. n. med. Agata Majos

II Zakład Radiologii i Diagnostyki i Obrazowej

Katedra Diagnostyki Obrazowej

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
RADA DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE
Przewodniczący

prof. dr hab. Agnieszka Hałóń

Ocena

pracy na stopień doktora nauk medycznych

lek. mgr inż. Aleksandry Rubin-Starczewskiej

„Ocena zmian w mózgowiu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni za pomocą zaawansowanych technik rezonansu magnetycznego.”

Technika rezonansu magnetycznego (RM) jest obecnie podstawową metodą diagnostyki obrazowej stosowaną w codziennej praktyce klinicznej do oceny niemal wszystkich układów i narządów ludzkiego organizmu. Jednak – głównie ze względu na utrzymujący się, wręcz niezwykle rozwój techniki, jednocześnie stanowi doskonałe, innowacyjne narzędzie badawcze. Z jednej strony bowiem nieustająco wprowadzane są nowatorskie rozwiązania zmieniające konstrukcje skanerów np. szybciej działające systemy gradientowe, z drugiej - szeroko rozumiane algorytmy sztucznej inteligencji wpływające na każdy etap tworzenia obrazów, a także ich późniejszą analizę. W rezultacie technika RM umożliwia coraz wnikliwsze wykrywanie coraz bardziej subtelnych zmian patologicznych związanych z morfologią, jak i funkcją różnych tkanek, narządów i ich systemów. Tym samym otwierają się niezwykle wręcz możliwości obrazowania kolejnych chorób, ich charakterystyki, różnicowania i powodujących je patomechanizmów. Bez wątplenia jedną z nich stanowi rdzeniowy zanik mięśni (ang. Spinal Muscular Atrophy, SMA).

II Zakład Radiologii i Diagnostyki Obrazowej
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

92-213 Łódź | ul. Pomorska 251
tel. (042) 201 42 02 | fax. (042) 201 41 11
e-mali: agata.majosl@umed.lodz.pl
www.umed.pl | www. http://zdo.umed.pl/

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska została wykonana w Zakładzie Radiologii Ogólnej, Zabiegowej i Neuroradiologii Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu pod kierunkiem prof. dr hab. med. Joanny Bładowskiej oraz dr hab. med. Magdaleny Koszewicz, prof. Uczelni. To warto podkreślić, gdyż Ośrodek ten jest jednym z wiodących w dziedzinie neuroradiologii w Polsce i Europie.

Praca doktorska lek. mgr inż. Aleksandry Rubin-Starczewskiej ma klasyczny układ edytorski: przygotowana jest starannie, zawiera 98 stron. Uzupełnia ją piśmiennictwo liczące 122 pozycje od 1983 roku do 2023 roku – przeważająca część z ostatnich 10 lat. Dobór literatury, a tym samym umiejętność wykorzystania źródeł oceniam jako bardzo dobre. Dysertacja zawiera także 14 tabel i 12 rycin wraz z ich spisami, listę stosowanych skrótów oraz streszczenia w językach: polskim i angielskim. Praca jest poprawna pod względem układu pracy i struktury podziału treści.

Wstęp otwiera krótkie wprowadzenie zawierające obecny stan wiedzy dotyczący rdzeniowego zaniku mięśniowego i wskazujące na lukę badawczą związaną z możliwością wykorzystania najnowszych technik rezonansu magnetycznego w grupie chorych z SMA. Rzeczywiście, liczba doniesień naukowych w tym obszarze jest znikoma; zatem trafność podjętej przez Doktorantkę tematyki badawczej oceniam wysoko. Jednocześnie chciałabym zwrócić uwagę na mało precyzyjny tytuł dysertacji, który jest zdecydowanie zbyt szeroki. Liczba zaawansowanych technik rezonansowych jest znaczna, a ich rodzaj poważnie zróżnicowany. W projekcie wykorzystano jedynie dwa programy wolumetryczne; zatem tytuł rozprawy powinien ograniczać się właśnie do oceny wolumetrycznej.

Kolejna część to wyczerpujące omówienie rdzeniowego zaniku mięśni – z przedstawieniem jego definicji, podłoża genetycznego i molekularnego, metod diagnostycznych, klasyfikacji oraz z podsumowaniem aktualnej wiedzy. W drugiej części *Wstępu* lek. mgr inż. Aleksandra Rubin-Starczewska prezentuje dwa programy analizy wolumetrycznej – morfometrię opartą na woksela i powierzchniową (odp. ang. Voxel-Based Morphometry - VBM, Surface-Based Morphometry – SBM). To wyróżniająca się część dysertacji. Napisane niezwykle kompetentnie, logicznie i jasno, udowadniając głębokie rozumienie podjętej problematyki z perspektywy genetycznej, molekularnej i klinicznej, co niezbyt częste w pracach radiologicznych. Wartą docenienia jest zwłaszcza spójna, krótka analiza wybranych publikacji patomorfologicznych i rezonansowych przedstawiona w dobrze zaplanowanej tabeli. Drobną uwagą ze strony Recenzentki jest jedynie nieścisłe wykorzystanie określenia „mózg” – wszak nie jest ono tożsame z pojęciem „mózgowie”. Także część informatyczna dotycząca VBM i SBM jest wysoce kompetentna i klarowna.

Jako główny cel rozprawy lek. mgr inż. Aleksandra Rubin-Starczewska postawiła „Ocena przydatności technik wolumetrycznych MR, w tym morfometrii opartej na woxelach (VBM) oraz morfometrii opartej na powierzchni, (SBM), w obrazowaniu i analizie zmian neuroanatomicznych w mózgu u chorych na SMA.”

Uzpełniły go cele szczegółowe:

1. Weryfikacja postawionej hipotezy poprzez identyfikację zmian wolumetrycznych w mózgu u pacjentów z SMA.
2. Dokładne zdefiniowanie obszarów mózgu podatnych na zmiany w przebiegu SMA.
3. Analiza korelacji między ilościowymi parametrami badania wolumetrycznego a klinicznym obrazem choroby oraz wynikami badań laboratoryjnych w pacjentów z SMA.
4. Ocena zastosowania wolumetrii jako potencjalnego narzędzia do diagnostyki, monitorowanie skuteczności terapii oraz prognozowania przebiegu klinicznego SMA.

W rozdziale „*Materiał i metody*” Autorka właściwie przedstawiła i scharakteryzowała grupę osób zdrowych i pacjentów, u których przeprowadził badania. Grupa pacjentów liczyła 27 osób - to dużo biorąc pod uwagę częstość występowania SMA, a grupa kontrolna także dokładnie 27, dobrana właściwie od kątem płci i wieku. Na projekt uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej o numerze KB – 70/2021 z dnia 08.02.2021r.

W charakterystyce grupy badanej w podziale na podtypy uwzględniono: liczbę kopii genu SMN2, pierwsze objawy choroby, wiek rozpoznania, wyniki testów CHOP-INTEND, HFSMSE, kamienie milowe stanu motorycznego, poziom kinazy kreatynowej oraz choroby współistniejące z zakresu układu kostno-szkieletowego i poza nim, m.in. przewlekłą niewydolność oddechową i nadciśnienie tętnicze. To szeroki wachlarz parametrów klinicznych i laboratoryjnych; ich wybór ponownie potwierdza wysokie kwalifikacje badawcze Doktorantki. Opis metodologii VBM i SBM jest także wyczerpujący. Przeprowadzone metody statystyczne są właściwie dobrane, na wysokim poziomie.

Kolejna część dysertacji pt. *Wyniki* zawiera dokonane obliczenia analizy VBM, analizy SBM oraz korelacji radiologiczno-klinicznych. Należy docenić formę ich prezentacji. Doskonały dobór tabel i wykresów spowodował, że pomimo rzeczywiście znacznej liczby danych i ich złożoności – w jednej tylko Tabeli 6 znajdują się wyniki odnoszące się do 150 struktur anatomicznych (!), są one czytelne i komunikatywne.

Istotę każdej dysertacji stanowi omówienie uzyskanych wyników i tu należy podkreślić kompetencje naukowe Doktorantki. Autorka najszerzej dyskutuje udowodnioną statystycznie niższą objętość lewego wzgórza w grupie chorych z SMA w porównaniu do osób zdrowych. Poszukuje uzasadnienia swojego odkrycia w aspekcie szeroko ujętych funkcji tej struktury mózgowej, jak również procesów lateralizacji obecnych w ośrodkowym układzie nerwowym opierając się na własnych, głębokich przemyśleniach, jak również na analizie doniesień innych badaczy. Ocena uzyskanych wyników w analizie SBM jest właściwie wyważona, podobnie jak korelacje radiologiczno-kliniczne. Może z jedną tylko uwagą – trudno zakładać procesy neurodegeneracyjne związane z wiekiem, gdy średnia wieku badanych osób nie przekracza lat 40. Trzeba zauważyć i docenić komunikatywny i przejrzysty język prowadzenia *Dyskusji*, co wraz z logicznym i konsekwentnym jej układem pozwala na prawdziwą przyjemność odbioru przeprowadzonego wywodu naukowego.

Rozprawę kończą cztery wnioski.

Podsumowując, oceniam projekt badawczy lek. mgr inż. Aleksandry Rubin-Starczewskiej jako oryginalny i ambitny, do osiągnięcia którego Doktorantka zastosowała rzeczywiście nowoczesny i solidny warsztat badawczy. Wyniki zostały opracowane przy wykorzystaniu złożonych metod statystycznych i dobrze zinterpretowane. Jednak zastrzeżenia budzi sformułowanie celów szczegółowych – co oznacza „zdefiniowanie obszarów podatnych na zmiany w przebiegu SMA” - cel2? Jak rozumieć „podatność”? czy Autorka ma na myśli identyfikację struktur anatomicznych, które posiadają zmienioną objętość na skutek rozwoju SMA? Takie właśnie pytanie zawarte jest jednak w celu 1. Dalej, nie można wyznaczać celu 4, jeżeli nie ma w projekcie możliwości jego weryfikacji – brak jest choćby zaplanowanych i przeprowadzonych badań kontrolnych. Jeszcze bardziej życzeniowo brzmi przesłanka o możliwości prognozowania przebiegu klinicznego rdzeniowego zaniku mięśni. Rozumiem, że prawdopodobnie chodzi o możliwy potencjał metody, i raczej do udowodnienia w dalszej niż bliższej przyszłości; bez wątpienia nie można jednak tak iluzorycznej perspektywy stawiać jako celu dysertacji naukowej. Tym samym wniosek nr4 nie jest zasadny.

W moim przekonaniu przeprowadzony projekt posiada przede wszystkim wartość naukową; użyteczność kliniczna projektu jest bliżej nieokreślona. Jednak bez wątpienia jest to ważny krok, który należało postawić na ścieżce zgłębiającej patomechanizmy rozwoju SMA.

Poza tym nie mam istotnych uwag krytycznych do dysertacji. Poprawność formalno-językowa, stylistyczna i interpunkcyjna jest w pełni zachowana.

Reasumując, oceniam przedstawioną mi do recenzji pracę doktorską lek. mgr inż. Aleksandry Rubin-Starzewskiej jako wartościową. W dysertacji zostały wypełnione warunki ustawowe: oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, potwierdzenie ogólnej wiedzy teoretycznej Kandydatki i Jej umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Stąd też stwierdzam, że rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 ust. 1-4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj. Dz. U. 2018 poz. 1668) i wnoszę o dopuszczenie lek. mgr inż. Aleksandrę Rubin-Starzewską do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Agata Majos

