

Łódź, dn. 03.06.2019r

Prof. dr hab. n. med. Agata Majos

Zakład Diagnostyki i Terapii Radiologicznej i Izotopowej

Katedra Diagnostyki Obrazowej

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Ocena

pracy na stopień doktora nauk medycznych

lek. med. Eweliny Marciniwicz

**„Ocena wartości badania wolumetrii rezonansu magnetycznego w diagnostyce wybranych chorób
infekcyjnych i demielinizacyjnych mózgowia.”**

Nieustannie trwający, dynamiczny rozwój diagnostyki obrazowej ostatnich lat skutkuje coraz bardziej szczegółowymi i wieloaspektowymi informacjami wnikliwie przedstawiającymi strukturę tkanek i narządów, ich stan patofizjologiczny, a nawet skład chemiczny. Uzyskanie tak precyzyjnych danych opiera się na niemal lawinowym wzroście cyfrowych informacji źródłowych. Do ich analizy tworzone są coraz to nowe aplikacje komputerowe stanowiące już dziś znaczący obszar badawczy, a jednocześnie innowacyjną dziedzinę gospodarczą.

Jednym z kierunków analizy obrazów uzyskiwanych metodą rezonansu magnetycznego jest obliczanie objętości mózgowia jako całości, jak również jego poszczególnych składowych. Ocena wolumetryczna posiada potencjał zarówno dla pełniejszego zrozumienia etiopatogenezy zmian patologicznych ośrodkowego układu nerwowego, jak i ich rozwoju. Wprowadzenie numerycznych metod obliczeniowych pół- i całkowicie automatycznych umożliwiło wprowadzenie technik objętościowych do praktyki radiologicznej, jednak nadal poszukuje się standaryzacji tych metod oraz ich rzeczywistej wartości klinicznej.

Zakład Diagnostyki i Terapii Radiologicznej i Izotopowej
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

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

W poszukiwanie te wpisuje się przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lek. med. Eweliny Marciniowicz. Dysertację stanowi cykl trzech artykułów opublikowanych w recenzowanych czasopismach, dwie z nich to prace oryginalne, jedna pogładowa.

Rozprawę otwiera wstęp uzasadniający wybór obu projektów badawczych. Zarówno grupa chorych z przewlekłym zakażeniem wątroby typu C, jak i grupa pacjentów ze stwardnieniem rozsianym stanowią poważne wyzwania medyczne i społeczne. Świadczy to o przemyślanym, dojrzałym i ambitnym podejściu Doktorantki do pracy naukowej. Przy trzech założeniach rozprawy celami szczegółowymi były:

1. Ocena zaniku istoty białej i szarej mózgowia u chorych przewlekle zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu C przed oraz po leczeniu nową terapią bezinterferonową;
2. Określenie korelacji pomiędzy stopniem zaniku poszczególnych struktur korowo-podkorowych mózgowia a wynikami testów psychologicznych u chorych na HCV;
3. Diagnostyka stopnia zaniku mózgowia u chorych na stwardnienie rozsiane;
4. Próba zidentyfikowania struktury mózgowia, której zanik mógłby być najbardziej czułym biomarkerem postępu choroby i mógłby pełnić rolę czynnika predykcyjnego dalszej progresji niepełnosprawności w przebiegu stwardnienia rozsianego.

Cykl obejmuje dwie prace z IF, a łączna wartość cyklu to: IF – 3,71; pkt. MNiSW - 55,00. Składowe cyklu:

1. **Marciniowicz E**, Podgórski P, Pawłowski T, Małyszczak K, Fleischer-Stępniewska K, Knysz B, Waliszewska-Prosół M, Żelwetro A, Rymer W, Inglot M, Ejma M, Sąsiadek M, Bładowska J. Evaluation of brain volume alterations in HCV-infected patients after interferon-free therapy: A pilot study. *J Neurol Sci.* 2019 Apr 15;399:36-43. doi: 10.1016/j.jns.2019.02.002
2. **Marciniowicz E**, Pokryszko-Dragan A, Podgórski P, Małyszczak K, Zimny A, Kołtowska A, Budrewicz S, Sąsiadek M, Bładowska J. Quantitative magnetic resonance assessment of brain atrophy related to selected aspects of disability in patients with multiple sclerosis: preliminary results. *Pol. J. Radiol.* 2019; 84: e171-e178. <https://doi.org/10.5114/pjr.2019.84274>.
3. **Marciniowicz E**, Podgórski P, Sąsiadek M, Bładowska J. The role of MR volumetry in brain atrophy assessment in multiple sclerosis: A review of the literature. *Adv Clin Exp Med.* 2019 Feb 6. doi: 10.17219/acem/94137.

Pierwszy z cyklu publikacji to artykuł, którego celem była ocena zmian objętości mózgowia oraz stanu neuropsychologicznego u chorych przewlekle zakażonych HCV po zastosowaniu nowatorskiej terapii bezinterferonowej. Materiał stanowiło 11 chorych, u których przeprowadzono badanie RM oraz testy psychologiczne przed terapią i 24 miesiące – co ważne, po jej zakończeniu. Stwierdzono istotne

obniżenie objętości: zakrętu obręczy, zakrętów i bruzd płata czołowego, w przednim segmencie kory wyspy oraz w przednim segmencie bruzdy bocznej. Jednocześnie zaobserwowano poprawę stanu neuropsychologicznego we wszystkich zastosowanych testach.

Drugi artykuł cyklu koncentruje się na określeniu różnic wolumetrycznych struktur mózgowych u chorych na stwardnienie rozsiane w stosunku do grupy kontrolnej oraz do postępu niepełnosprawności. Analizowany materiał to 17 chorych. Pomiędzy chorymi a osobami zdrowymi nie stwierdzono różnic objętościowych w zakresie istoty białej, natomiast znaleziono wiele obszarów istoty szarej o statystycznie zmniejszonej objętości. Podobnie, w grupie chorych na SM przy pogorszeniu stanu neurologicznego zaobserwowano istotne różnice w stosunku chorych klinicznie stabilnych.

Trzecia – pogładowa praca cyklu to przegląd literatury dotyczącej badań objętościowych mózgowia u chorych na SM. W ostatnich latach właśnie ten wskaźnik traktuje się jako najbardziej wiarygodny parametr oceniający stopień neurodegeneracji w tej jednostce chorobowej, a jednocześnie istotny czynnik rokowniczy. W pracy przedstawione zostały patomorfologiczne podstawy zaniku w stwardnieniu rozsianym, czynniki wpływające na zmiany objętości ośrodkowego układu nerwowego, zjawisko pseudoatrofii oraz wymieniono obecnie dostępne aplikacje do przeprowadzania obliczeń wolumetrycznych.

W kolejnej części rozprawy znajduje się zwięzłe podsumowanie zawierające także wnioski tj. 5 wniosków ogólnych oraz 3 wnioski szczegółowe.

Dysertację zamyka spis najważniejszych pozycji piśmiennictwa w liczbie 9-ciu, a uzupełnia wykaz skrótów, spis treści, streszczenia w językach polskim i angielskim oraz 3 załączniki: informacja o źródłach finansowania, nota biograficzna Autorki oraz oświadczenia współautorów prac.

Recenzowana rozprawa jest owocem dwóch, niezależnych projektów badawczych, których wspólną podstawę stanowi ocena wskaźników objętościowych jako wykładników rozwoju chorób ośrodkowego układu nerwowego; w pierwszym posłużyły one do określenia skuteczności nowej terapii chorych na HCV, w drugim – wykorzystane w grupie chorych na SM, pozwoliły na powiązanie z klinicznym postępem choroby. Tak zróżnicowane podejście do pracy badawczej świadczy o dużej odwadze i ambicji Doktorantki.

W opinii Recenzentki pierwszy z opublikowanych artykułów jest pracą dobrze przemyślaną, o bardzo dobrym warsztacie metodologicznym - jego dużą wartością jest włączenie testów neuropsychologicznych. W sposób jednoznaczny obiektywizują one uzyskane wyniki, udowadniają rzeczywistą poprawę kliniczną i tym samym powalają na wiarygodną interpretację wyników badań wolumetrycznych. Należy mocno podkreślić wyjątkową umiejętność Doktorantki w zaplanowaniu i



realizacji projektu przez duży, różnorodny zespół badawczy. Kompleksowe przeprowadzenie badań i testów klinicznych, psychologicznych oraz obrazowych i to w różnych punktach czasowych stanowi ogromne wyzwanie dla każdego badacza, a tym bardziej rozpoczynającego dopiero swą ścieżkę rozwoju naukowego. Udowadnia to jednoznacznie szczególne kompetencje międzypersonalne lek. Eweliny Marciniewicz, Jej wyjątkową konsekwencją i ogromną pracowitością.

Wśród przedstawionych w pracy wyników znajduje się informacja o zmniejszeniu objętości bruzd: płata czołowego oraz przedniego segmentu bruzdy bocznej. Prosiłabym Doktorantkę o interpretację tych danych.

Druga z prac wpisuje się w aktualne kierunki badań w stwardnieniu rozsianym. I choć plan badania pozostaje logiczny to jednak wątpliwości Recenzentki budzi bardzo mała grupa badawcza. Chorzy na SM stanowią bardzo zróżnicowaną populację, a wśród kryteriów włączenia znalazłam tylko średnie: wieku, czasu trwania choroby, stopnia niepełnosprawności, żadnych danych o początku włączonej terapii, zmianach obrazowych w wyjściowym badaniu RM etc. Jak sama Autorka uzasadnia w pracy poglądowej wiele różnorodnych czynników ma wpływ na objętość mózgowia, choćby waga i moment cyklu menstruacyjnego. Wierzę, że w doborze grupy badawczej zostały uwzględnione szerokie kryteria tak, by zapewnić jak najwyższą jej jednorodność. Bardzo proszę o komentarz Doktorantki w tej sprawie. Co więcej, w odczuciu Recenzentki stawianie bardzo jednoznacznych wniosków, przy tak małej liczbie grupie badawczej i jej podziale na dwie części jest zbyt odważne, pomimo bardzo dobrze przeprowadzonej i zaprezentowanej analizie wyników i uzyskanych istotności statystycznych.

Obecnie uważa się, że objętość wzgórza i uśredniona szerokość warstwy korowej stanowią obiecujące wskaźniki diagnostyczne i prognostyczne u chorych na SM. Czy te struktury były włączone do analizy czy tylko oceniano poszczególne części kory?

Przegląd literatury, jaki stanowi trzeci z artykułów cyklu stanowi właściwe uzupełnienie dwóch prac oryginalnych. Doktorantka z dużą swobodą, świadcząca o głębokiej znajomości zagadnienia omawia różne, złożone aspekty atrofii mózgowej w stwardnieniu rozsianym. Posiłkuje się licznymi doniesieniami z piśmiennictwa; liczba przytoczonych pozycji literaturowych to 68 artykułów. Należy docenić przejrzystą formę wypowiedzi i precyzyjny język naukowy pracy. Niewielki niedosyt Recenzentki stwarza zbyt krótkie - na tle innych części artykułu, omówienie obecnie dostępnych aplikacji komputerowych. Przedstawienie ich zalet i ograniczeń, choćby czasu koniecznego do przeprowadzenia analizy pojedynczego badania przedstawiałoby rzeczywistą wartość dla praktyki klinicznej. Czy poza własnymi doświadczeniami z programem FreeSurfer Doktorantka miała okazję pracy

z innymi programami? Z jakich powodów zapadła decyzja wykorzystania właśnie tej aplikacji, wszak nie należy ona ani do najprostszych, ani do najbardziej intuicyjnych.

We wszystkich trzech artykułach cele są postawione w sposób jasny, wnioski ściśle i precyzyjnie odpowiadają celom, są dobrze uzasadnione. Nieco zaskakujące jest zatem przedstawienie wniosków ogólnych i szczegółowych wobec założeń i celów w omówieniu cyklu. Założeniom rozprawy odpowiadają wprawdzie wnioski ogólne, ale i pierwszy wniosek szczegółowy. Założenie nr 3 jest zdecydowanie za bardzo ogólne. Cele szczegółowe nr 2 i nr 3 w ogóle nie mają odniesienia we wnioskach. Sformułowanie wniosku ogólnego nr 5 jest dużą niezręcznością językową, proszę Doktorantkę o sprawdzenie, jaka jest definicja pojęcia „biomarker, znacznik biologiczny”. Ex definitione wolumetria rezonansu magnetycznego nie może być biomarkerem.

Jestem przekonana, że powyższe nieścisłości wynikają jedynie ze stopnia złożoności podjętych problemów badawczych i ich znacznej, klinicznej odmienności.

Reasumując, oceniam przedstawioną mi do recenzji pracę niezwykle pozytywnie. Stąd też stwierdzam, że rozprawa spełnia wszystkie wymagania stawiane przez doktorską lek. med. Eweliny Marcinkiewicz odpowiednią Ustawę i wnoszę o dopuszczenie doktorską lek. med. Eweliny Marciniwicz do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Agata Majos