

Gliwice , 2.09.2019

Prof.dr hab.n.med. Barbara Bobek-Billewicz

Recenzja

pracy doktorskiej lekarz Eweliny Marciniewicz

„Ocena wartości badania wolumetrii rezonansu magnetycznego w diagnostyce wybranych chorób infekcyjnych i demielinizacyjnych mózgowia „
promotor dr hab.n.med. Joanna Bładowska prof. nadzw

przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lekarz Eweliny Marciniewicz składa się z 3 prac opublikowanych, streszczenia w języku polskim i angielskim, wprowadzenia do omówienia rozprawy doktorskiej, celów i założeń pracy, materiału i metodyki pracy, podsumowania wyników i wniosków, piśmiennictwa, informacji o źródłach finansowania badań, noty biograficznej Doktorantki, oświadczeń współautorów prac , wykazu skrótów.

Cykl artykułów tworzących rozprawę doktorską :

Praca nr 1 : Evaluation of brain volume alterations in HCV-infected patients after interferon-free therapy : A pilot study. J Neurol Sci 2019. 3999: 36 -43 (IF 2,448 ; pkt MNiSW 25)

Praca nr 2: 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 – e 178 (pkt. MNiSW 15)

Praca nr 3 The role of MR volumetry in brain atrophy assessment in multiple sclerosis : A review of the literature . Adv Clin Exp Med 2019; 28 (7) : 0-0.6.1. doi 10.17219/acem/94137 (IF 1,262 , pkt MNiSW 15.)

We wszystkich pracach lek. Ewelina Marciniewicz jest pierwszym autorem, łączna punktacja za ten cykl prac wynosi : IF 3,71 ; liczba punktów MNiSW/KBN 55.

Dwie pierwsze to oryginalne prace naukowe, trzecia jest pracą poglądową.

Badania , których wynikiem były ww. prace zostały sfinansowane z działalności statutowej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu (nr projektu : ST.C270.17.041 (kierownik projektu dr hab.n.med. Joanna Bładowska prof. nadzw)

Tematem łączącym 3 prace tworzące rozprawę doktorską jest wolumetria struktur mózgu wykonana na podstawie badania MR za pomocą oprogramowania freesurfer image analysis suite version 6.0 (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>)

Rezonans magnetyczny jest obecnie podstawową metodą diagnostyki ośrodkowego układu nerwowego. To badanie będące niewątpliwie złotym standardem w diagnostyce chorób mózgowia i rdzenia kręgowego umożliwia szereg badań od sekwencji morfologicznych pozwalających z coraz większą precyzją przedstawić anatomię strukturalną po mapowanie kory i dróg istoty białej. Sekwencje morfologiczne coraz dokładniej przedstawiają wiele

patologii OUN , ale obecnie standardem jest rozszerzenie podstawowego klasycznego badania o badania czynnościowe obrazujące dyfuzję, perfuzję czy poziomy wybranych metabolitów w spektroskopii MR. Równoległe z rozwojem systemów MR i technik akwizycyjnych rozwijają się programy oceny jakościowej i ilościowej uzyskanych danych, w tym automatycznej segmentacji. Badanie MR jest bardzo użytecznym i wszechstronnym narzędziem diagnostycznym pozwalającym także monitorować przebieg choroby, odpowiedź na stosowane leczenie, a cechy obrazu MR i parametry ilościowe mogą być czynnikami prognostycznymi i predykcyjnymi. Szczególnym zainteresowaniem cieszą się metody ilościowe jako pozwalające na bardziej obiektywną i precyzyjną ocenę co ma istotne znaczenie w rozpoznaniu ale jest szczególnie ważne w ocenie postępu choroby i odpowiedzi na leczenie . Do takich metod należy niewątpliwie wolumetria. Metoda ta może mieć istotne znaczenie w wybranych patologiach zarówno w monitorowaniu postępu choroby jak i efektów leczenia. Sekwencje wolumetryczne z czy bez inwersji są stosowane w badaniach MR od lat . Ich szersze wykorzystanie zwłaszcza w klinice stało się możliwe dzięki zaawansowanym programom do segmentacji i automatycznego obliczania objętości zdefiniowanych struktur. Dodatkowym ułatwieniem dostępnym w takich programach jest automatyczne wyliczanie procentowej zmianę objętości w kolejnych badaniach . Jeden z takich programów freesurfer image analysis suite version 6.0 (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>) był stosowany w badaniach przedstawionych w dwóch pracach oryginalnych, a zagadnienie to jest ciekawie i wyczerpująco przedstawione w pracy poglądowej The role of MR volumetry in brain atrophy assessment in multiple sclerosis : A review of the literature . Adv Clin Exp Med 2019; 28 (7) : 0-0.6.1. doi 10.17219/acem/94137

Dlatego też temat rozprawy doktorskiej lekarza Eweliny Marciniwicz uważam za interesujący i ważny zarówno z poznawczego jak i klinicznego punktu widzenia.

Badania MR mózgowia analizowane w dwóch pracach oryginalnych wykonano systemem 1,5T (Signa Hdx GE Medical System) używając 16 kanałowej cewki do badania głowy. Pomiar wolumetryczne wykonano na obrazach T1-zależnych 3D (wolumetrycznych) , izotropowych , wysokiej rozdzielczości z wielkością voxela 1x1x1mm,. Doktorantka używa nazwy sekwencji BRAVO co jest nazwą własną GE dla takiej sekwencji, moim zdaniem należało podać typ/rodzaj sekwencji i najważniejsze parametry - choćby typowo podawane tzn. TR, TE, FA i TI jeżeli jest to sekwencja z inwersją a chyba jest.

Obliczenia objętości wykonano za pomocą oprogramowania FreeSurfer wersja 6.0.

W pierwszym kroku dokonano segmentacji na dwie klasy : istotę białą i szarą a w kolejnych wyodrębniło struktury podkorowe.

Analiza statystyczna w obu pracach jest wykonana poprawnie.

Pierwsza praca (Evaluation of brain volume alterations in HCV-infected patients after interferon-free therapy : A pilot study. J Neurol Sci 2019. 3999: 36 -43) jest poświęcona zmianom objętości struktur mózgowia u chorych , u których stosowano terapię bezinterferonową (direct-acting antiviral agents DAA) z powodu przewlekłego zakażenia wirusem HCV. Grupę badaną stanowiło 11 chorych z przewlekłym zakażeniem wirusem HCV , a grupę kontrolną - 18 zdrowych ochotników.

Zarówno badanie MR jak i ocenę neurologiczną oraz psychologiczną chorych z grupy badanej wykonano dwukrotnie : przed rozpoczęciem leczenia (D0) i 24 tygodnie po zakończeniu leczenia DAA ((FU 24) .

Stwierdzono statystycznie istotne zmniejszenie objętości części podspoidłowej zakrętu obręczy , zakrętów czołowo-biegunowych poprzecznych, w przednim segmencie kory wyspy i bruzdy poprzecznej – jak rozumiem istoty szarej przy bruzdzie poprzecznej. Moim zdaniem zmniejszenie objętości bruzdy skutkuje zwiększeniem objętości struktur w przyleganiu do bruzdy , ale jak rozumiem jest to skrót myślowy. W drugiej pracy jest wyjaśnienie ,że chodzi o korę w wokół blizny, ale w pierwszej tej informacji brakuje.

Testy neuropsychologiczne wykazały poprawę lub brak zmian badanych funkcji poznawczych. W żadnym z testów nie stwierdzono pogorszenia funkcji poznawczych. Jest to zgodne z obserwacjami innych autorów ,że eradykacja HCV skutkowała poprawą metabolizmu mózgowego oraz funkcji poznawczych.

Ze względu na małą liczebność grupy badanej i krótki czas obserwacji wyciąganie istotnych wniosków jest ogromnie trudne jeżeli w ogóle możliwe co zresztą zauważa także Doktorantka pisząc ,że mała liczebność grupy jest jednym z ograniczeń pracy. Z uznaniem wszakże należy podkreślić ,że badanie zmian objętości mózgu u chorych leczonych DAA z powodu przewlekłego zakażenia HCV wykonane przez Doktorantkę z zespołem z Wrocławskiego Uniwersytetu Medycznego mają charakter pionierski.

Dyskusja napisana jest w sposób bardzo ciekawy i dojrzały. Doktorantka analizuje zjawisko pseudozaniku (pseudoatrofii) mózgu w czasie terapii w różnych aspektach , przedstawia możliwe przyczyny tego zjawiska i koreluje je z innymi niż wolumetryczne parametrami .Planowane przez Doktorantkę dalsze badania chorych z tej grupy wpisują się w badania innych autorów nad zjawiskiem pseudozaniku mózgu po leczeniu m.in. zakażenia HCV czy SM.

Na podkreślenie i uznanie zasługuje fakt , że prof. Joanna Bładowska z zespołem w którym pracuje lek. Ewelina Marciniewicz od kilku lat zajmuje się zmianami w mózgu w przebiegu HVC i wynikiem tych prac są publikacje w renomowanych czasopismach

W drugim projekcie badawczym (przedstawionym w pracy 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 – e 178) oceniono na podstawie badania MR objętość wybranych struktur mózgowia u chorych na SM. Grupę badaną stanowiło 17 chorych na SM z klinicznie pewnym rozpoznaniem chorujących od 1 roku do 5 lat , a grupę kontrolną 24 osoby zdrowe.

U wszystkich chorych wykonano test EDSS (expanded disability status scale) w celu klinicznej oceny niesprawności, obiektywizacji stanu klinicznego i tempa postępu choroby.

Celem pracy była ocena zależności między ocenianym ilościowo zanikiem mózgu chorych na SM a progresją niesprawności mierzoną standardowymi testami neurologicznymi.

Charakterystyka kliniczna i demograficzna grupy badanej i kontrolnej jest starannie przedstawiona jest w tabelach

Różnice objętości między grupą badaną a kontrolną dotyczyły tylko części struktur istoty szarej, natomiast objętość istoty białej nie różniła się istotnie między grupami.

Stwierdzono statystycznie istotne różnice objętości między grupą badaną a kontrolną 10 struktur mózgowia przedstawionych w tabeli 2. W okresie obserwacji u chorych w przeciwieństwie do grupy kontrolnej stwierdzono istotne zmniejszenie objętości kilku obszarów istoty szarej . Istotne zmniejszenie objętości struktur mózgowia w grupie badanej dotyczyło zarówno chorych bez (MS0) jak i z progresją objawów neurologicznych (MS1). W grupie MS0 statystycznie istotny zanik dotyczył 4 obszarów zlokalizowanych w lewej półkuli

mózgu (zakręt prosty lewego płata czołowego, planum polare lewego zakrętu skroniowego górnego, istoty szarej przy ramieniu poziomym szczeliny bocznej lewej półkuli i lewego ośrodka Broca (pars triangularis)) Czy wszyscy chorzy z grupy MS0 byli praworęczni – czy lewa półkula była dominującą?

Natomiast istotny zanik w grupie MS1 w porównaniu z grupą kontrolną dotyczył 14 obszarów istoty szarej wymienionych w tabeli 3. Stwierdzono także istotnie większy zanik kilku struktur w grupie MS1 w porównaniu z MS0

!Tabela 2 chyba nie prezentuje zmian objętości w okresie obserwacji tylko struktury o istotnie różnej objętości u chorych i zdrowych

Dyskusja wskazuje na dużą wiedzę Doktorantki w zakresie tak klinicznych aspektów SM, jak i metodyki i ograniczeń badań wolumetrycznych oraz umiejętność krytycznej oceny wyników badań zarówno własnych jak i innych badaczy. Podobnie jak pozostała część pracy dyskusja napisano jest ciekawie, przejrzyste tak ,że czyta się ją z prawdziwą przyjemnością. Istotnym ograniczeniem pracy – na co zresztą zwraca uwagę Doktorantka – jest mała liczebność grupy badanej i krótki czas obserwacji. Należy wszakże podkreślić , że Doktorantka planuje wykonanie ponownych badań u chorych przedstawianych w pracy oraz rozszerzenie grupy badanej.

Wnioski wynikają z celu pracy , przeprowadzonych badań i są przedstawione jasno i przejrzyste

1. Zanik istoty szarej u chorych na SM mogą być jednym z głównych czynników odpowiedzialnych za progresję niesprawności zarówno fizycznej jak i intelektualnej
2. Łączna ocena wolumetrii i wyników testów EDSS dostarcza bardziej precyzyjnej charakterystyki niesprawności chorych na SM
3. Wolumetria na podstawie nadania MR może być ważnym nieinwazyjnym biomarkerem w predykcji progresji niesprawności.

Na podstawie tego ostatniego wniosku Doktorantka formułuje zalecenie ważne w codziennej praktyce klinicznej ,że badania wolumetryczne należałoby wykonywać wykonywać rutynowo u chorych na SM celem wczesnego identyfikowania chorych z wysokim ryzykiem progresji

Trzecia praca (The role of MR volumetry in brain atrophy assessment in multiple sclerosis : A review of the literature . Adv Clin Exp Med 2019; 28 (7) : 0-0.6.1. doi 10.17219/acem/94137) jest pracą poglądową poświęconą zagadnieniu wolumetrii na podstawie badania MR w ocenie zaniku mózgu u chorych na SM. Głównymi celami pracy jest omówienie na podstawie przeglądu literatury następujących zagadnień:

- znaczenie wolumetrii jako wskaźnika neurodegeneracji i klinicznej progresji w SM.
- mechanizmy prowadzące do zaniku mózgu
- prezentacja najnowszych opartych na obrazach MR metod ilościowej oceny zaniku mózgu
- prezentacja ograniczeń wolumetrii opartej na obrazach MR
- czynniki biologiczne wpływające na wyniki pomiaru objętości

Wszystkie te zadania zostały zrealizowane , praca napisana jest znakomicie, wskazuje na rozległą i gruntowną wiedzę Doktorantki w tym zakresie

Przedstawione mi do recenzji opublikowane prace oceniam wysoko, dotyczą istotnych klinicznych i poznawczych zagadnień , są starannie przygotowane i przedstawione.

Dyskusje w pracach oryginalnych napisane są z dużą znajomością zagadnienia, bardzo ciekawie. Doktorantka porównuje swoje wyniki z publikowanymi wcześniej wykazując się umiejętnością ich krytycznej i wnikliwej analizy.

Ryciny w pracach opublikowanych będących podstawą rozprawy doktorskiej lek. Eweliny Marciniwicz są bardzo dobrej jakości, starannie dobrane i opisane.

Piśmiennictwo we wszystkich trzech pracach jest dobrze dobrane, zawiera aktualne pozycje.

Nieco inaczej przedstawia się przygotowana przez Doktorantkę prezentacja polskojęzyczna rozprawy doktorskiej tj. rozdziały : wprowadzenie do omówienia rozprawy doktorskiej, cele i założenia pracy, materiał i metodyka pracy, podsumowanie wyników i wniosków

Tytuł doktoratu „Ocena wartości badania wolumetrii rezonansu magnetycznego w diagnostyce wybranych chorób infekcyjnych i demielinizacyjnych mózgowia „ sugeruje szersze omówienie zagadnienia a w rzeczywistości dotyczy jednej choroby infekcyjnej (HCV) i jednej demielinizacyjnej (stwardnienia rozsianego). Tytuł doktoratu w języku polskim wydaje mi się niezbyt szczęśliwy „ wolumetria rezonansu magnetycznego” może być rozumiana jako objętość rezonansu magnetycznego a chodzi o objętość struktur mózgowia obliczanych na podstawie obrazów badania MR chociaż ten skrót myślowy jest zrozumiały.

Cel główny pracy został przez Doktorantkę sformułowany następująco: „ celem pracy doktorskiej jest ocena zastosowania techniki wolumetrii MR w diagnostyce wybranych chorób infekcyjnych i demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego”

Cel ten został opisany co najmniej niezręcznie i nie mógł być zrealizowany albowiem pomiary objętości struktur mózgowia nie posłużyły Doktorantce do postawienia rozpoznania. Wszyscy chorzy będący przedmiotem analizy w pracach oryginalnych mieli wcześniej postawione rozpoznanie.

Cele szczegółowe postawione przez Doktorantkę są następujące:

1. ocena zaniku istoty białej i szarej mózgowia u chorych przewlekle zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu C przed oraz po leczeniu nową terapią bezinterferonową
Moim zdaniem Doktorantka analizowała zanik w przebiegu czy w czasie leczenia porównując objętości wybranych struktur przed i po zastosowaniu terapii bezinterferonowej. porównując objętości przed leczeniem i 24 tygodnie po zakończeniu leczenia
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

Wnioski ogólne:

Nie rozumiem jaka część przedstawionych do recenzji prac upoważniła Doktorantkę do wniosku ogólnego nr 1 : „ badanie wolumetrii MR jest czułą metodą diagnostyczną pozwalającą na wykrycie nawet najmniejszych fluktuacji objętości struktur mózgowia, także we wczesnych fazach choroby”. Moim zdaniem to stwierdzenie jest bez związku z przedstawioną do recenzji rozprawą doktorską i takiego wniosku nie znajduję w pracach opublikowanych

Wniosek 2 odpowiada realizacji celu nr 1. Trochę dziwi fakt umieszczenia we wnioskach stwierdzenia „że było to „ pierwsze pilotażowe badanie zmian objętości mózgu po skutecznej

terapii bezinterferonowej u pacjentów z przewlekłym HCV". Oczywiście nie kwestionuję tego stwierdzenia tylko jego lokalizację.

Wniosek ogólny nr 3 aczkolwiek jest stwierdzeniem słusznym nie wynika z pracy.

Wnioski ogólne 4 (zanik istoty szarej koreluje ze stopniem niesprawności u chorych na SM) i 5 (wolumetria rezonansu magnetycznego może stać się nieinwazyjnym biomarkerem prognostycznym w ocenie postępu niepełnosprawności w przebiegu SM) oraz wnioski szczegółowe są poprawne i wskazują na realizację celów postawionych przez Doktorantkę

Generalnie części doktoratu nie będące publikacjami są w opinii recenzenta napisane niestarannie , w sposób nie pozwalający na ocenę wykonanych prac. Brakuje wielu informacji m.in. dotyczących metodyki badań, wyniki są przedstawione fragmentarycznie i niedokładnie. Można odnieść wrażenie że Doktorantka uważa tę część pracy za zbędną sugerując ,że przecież wszystko jest w dołączonych publikacjach. Trudno się z tym nie zgodzić – to przecież publikacje stanowią rozprawę doktorską .

Reasumując przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lekarz Eweliny Marciniwicz składa się z trzech interesujących, dobrze przygotowanych, wartościowych prac opublikowanych w renomowanych czasopismach. Wartość każdej z tych prac oceniam wysoko.

Uważam, że przedstawiona mi do recenzji praca doktorska lekarz Eweliny Marciniwicz „ Ocena wartości badania wolumetrii rezonansu magnetycznego w diagnostyce wybranych chorób infekcyjnych i demielinizacyjnych mózgowia” składająca się z cyklu artykułów :

Praca nr 1 : Evaluation of brain volume alterations in HCV-infected patients after interferon-free therapy : A pilot study. J Neurol Sci 2019. 3999: 36 -43

Praca nr 2: 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 – e 178

Praca nr 3 The role of MR volumetry in brain atrophy assessment in multiple sclerosis : A review of the literature . Adv Clin Exp Med 2019; 28 (7) : 0-0.6.1. doi 10.17219/acem/94137

stanowi poprawne i wartościowe rozwiązanie ważnego zagadnienia klinicznego i naukowego i spełnia wymogi stawiane rozprawom doktorskim.

Wnoszę przeto do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie lekarza Eweliny Marciniwicz do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

KIEROWNIK
Zakładu Radiologii i Diagnostyki Obrazowej
Barbara Bobek-Billewicz
prof. dr hab. n. med. Barbara Bobek-Billewicz