

Warszawa, 20 marca 2020

Prof. dr hab. n. med. Elżbieta Jurkiewicz  
Kierownik Zakładu Diagnostyki Obrazowej  
Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”  
w Warszawie



**Ocena rozprawy na stopień doktora nauk medycznych  
lekarz Katarzyny Sleiman**

**„Ocena korelacji zmian strukturalnych oraz metabolicznych w korze i istocie białej w badaniu rezonansu magnetycznego (MR) u pacjentów z chorobą Alzheimera i u osób z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi”.**

wykonanej pod kierunkiem naukowym dr hab. n. med. Anny Zimny (promotor) oraz dr n. med. Elżbiety Trypka (promotor pomocniczy).

Podstawą wykonania recenzji jest uchwała Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu nr 128/1/2010, podjęta w dniu 30 stycznia 2020 roku.

Przedstawiona do recenzji praca doktorska dotyczy chorób otępiennych, które stanowią coraz powszechniejszy problem zdrowotny, społeczny i ekonomiczny naszych czasów. W Polsce liczbę osób chorych szacuje się na około 450-500 tysięcy. Najczęstszą postacią otępienia jest choroba Alzheimera stanowiąca około 60-70% wszystkich zespołów otępiennych, natomiast łagodne zaburzenia funkcji poznawczych, które uważa się za formę poprzedzającą otępienie, rozpoznaje się rzadziej, w 15-30% przypadków. Doktorantka podjęła próbę oceny uszkodzenia hipokampów, tylnej części zakrętu obręczy oraz istoty białej i korelacji zmian strukturalnych i metabolicznych w obu grupach chorych ze stanem klinicznym pacjentów.

Rozprawa doktorska lekarz Katarzyny Sleiman powstała w oparciu o retrospektywną ocenę badań rezonansu magnetycznego mózgowia wykonanych u 80 pacjentów z rozpoznaniem choroby Alzheimera lub łagodnych zaburzeń funkcji poznawczych oraz 22 osobowej grupy kontrolnej.

Rozprawa obejmuje 160 stron tekstu, podzielonego w sposób typowy dla rozpraw na tytuł naukowy. Praca zawiera wykaz stosowanych skrótów oraz następujące rozdziały: wstęp, założenia i cel pracy, materiał, opis metodyki, wyniki, omówienie i dyskusję, podsumowanie i wnioski końcowe, spis piśmiennictwa oraz streszczenie w języku polskim i angielskim. Ostatni rozdział to spis 30 tabel, 11 rycin oraz 11 wykresów.

Spis piśmiennictwa zajmuje 36 stron i 358 pozycji ale jego rzeczywista liczba jest trudna do oceny, ponieważ po numerze 235 następuje ponownie numer 126 i kolejne. Ta pomyłka skutkuje podwójną numeracją przypisaną około połowie publikacji. W związku z powyższym znaczna część cytowań w tekście rozprawy jest podana nieprawidłowo. Dodatkowo na stronie 126 po numerze 176 podany jest numer 178. Zamieszanie w prezentowanym piśmiennictwie uniemożliwia recenzentowi ocenę właściwego jego doboru. Zdaniem recenzenta liczba publikacji (Autorka podaje 358 pozycji) jest stanowczo zbyt duża, na pewno korzystniej byłoby dokonać krytycznej selekcji, co uchroniłoby Doktorantkę przed popełnionymi błędami.

Doktorantka nie zadbała także o jednolite, zgodne z przyjętymi zasadami, przedstawienie piśmiennictwa: nazwisko, pierwsze litery imion, tytuł pracy, skrót tytułu czasopisma, rok opublikowania, strony początkowa i ostatnia wykazane są w różnej kolejności. W części artykułów brakuje tytułu czasopisma, daty publikacji oraz stron (przykładowo: Nr 148 na stronie 123, Nr 140 na stronie 131).

Tylko około 17% cytowanych publikacji to najnowsze (z ostatnich pięciu lat) doniesienia dotyczące omawianego problemu. Bibliografia uwzględnia publikacje autorów polskich.

Chaos panujący w piśmiennictwie to słaby punkt dysertacji.

We **Wstępie** Autorka przedstawia najważniejsze informacje dotyczące epidemiologii, patofizjologii, etiopatogenezy, rozpoznania i leczenia choroby Alzheimerera (AD) oraz epidemiologię, rozpoznanie i leczenie łagodnych zaburzeń funkcji poznawczych (MCI). Zwraca uwagę na amnestyczny podtyp MCI, który wykazuje największe ryzyko konwersji do choroby Alzheimerera. Omówione są metody diagnostyczne obu schorzeń przybliżające rozpoznanie i służące diagnostyce różnicowej, do których należą np. testy neuropsychologiczne, badania laboratoryjne i genetyczne oraz podstawowe i zaawansowane techniki badania neuroobrazowego. Doktorantka przedstawia precyzyjny opis zmian sugerujących w badaniach obrazowych rozpoznanie w/w chorób i pozwalających na wykluczenie organicznych przyczyn otępienia.



Głównym **Celem** pracy jest ocena uszkodzenia hipokampów, tylnej części zakrętu obręczy (PCG) oraz istoty białej u pacjentów z AD i MCI oraz poszukiwanie wzajemnych zależności pomiędzy nimi, jak również korelacja ich nasilenia ze stanem klinicznym pacjentów. Autorka wyznaczyła 5 szczegółowych celów pracy, które obejmują:

1. ocenę stopnia zaniku hipokampów u pacjentów z AD i MCI metodą wzrokową wg Scheltensa oraz za pomocą pomiarów planimetrycznych;
2. ocenę zaburzeń metabolicznych w PCG w badaniu MRS;
3. ocenę uszkodzenia istoty białej w ocenie wzrokowej w skali Fazekasa oraz w spektroskopii MR;
4. wzajemną korelację zmian w hipokampach i istocie białej;
5. korelację zmian w hipokampach, PCG i istocie białej z wynikami testów psychologicznych MMSE i CDR u pacjentów z AD i MCI;

**Material** badawczy stanowiła grupa 37 pacjentów, u których rozpoznano chorobę Alzheimera oraz 43 pacjentów z rozpoznaniem amnestycznego podtypu łagodnych zaburzeń funkcji poznawczych. Doktorantka przedstawiła kliniczne kryteria rozpoznania choroby. Grupę kontrolną stanowiły 22 osoby zdrowe, spełniające założone kryteria włączenia do grupy.

W kolejnym rozdziale przedstawiono protokół standardowego badania MR mózgowia oraz metodę wykonania spektroskopii pojedynczego woksela. Rozdział **Metodyka badania** zawiera także dokładne informacje o metodach oceny:

- wielkości hipokampów (wzrokowa - metodą Scheltensa i planimetryczna);
  - hiperintensywnych zmian w istocie białej (wzrokowa - metodą Fazekasa);
  - spektroskopii (automatyczna - przy użyciu właściwego oprogramowania)
- oraz o przeprowadzonych testach psychologicznych (MMSE, CDR – wykonanych przez doświadczonych psychologów klinicznych).

Doktorantka na zakończenie rozdziału wymienia zastosowane w opracowaniu metody analiz statystycznych.

Na kolejnych 32 stronach pracy Autorka przedstawiła szczegółowo opracowane i udokumentowane **Wyniki** swoich badań w formie opisowej, uzupełniając je bardzo czytelnymi, starannie wykonanymi tabelami, wykresami oraz rycinami.

W badaniach własnych Autorki zwraca uwagę na brak korelacji testów psychologicznych MMSE i CDR z oceną wzrokową hipokampów metodą Scheltensa. Wyniki te odbiegają od doniesień literaturowych, proszę zatem Autorkę o odniesienie się do tego wyniku i komentarz. Interesująca jest analiza korelacji pomiarów hipokampów z wynikami testów psychologicznych w grupie AD, która wykazała istotne statystycznie ujemne korelacje pomiędzy planimetrycznymi pomiarami wielkości hipokampów przy użyciu testów HI r, HI I, mean HI, nHI r, mean nHI a wynikami testu CDR oraz istotne statystycznie dodatnie korelacje pomiędzy planimetrycznymi pomiarami wielkości hipokampów przy użyciu testów HI r, HI I, mean HI, nHI, mean nHI a wynikami testu MMSE.

#### **Punkt 6. - Omówienie i dyskusja**

Pierwsza część tego rozdziału, zawierająca podpunkty 6.1 oraz 6.2 nazwane przez Autorkę: Omówienie materiału, Omówienie metodyki badania MR jest w znacznym stopniu powtórzeniem informacji podanych wcześniej we Wstępie i Metodyce badania. Zdaniem recenzenta rezygnacja z tej 8- stronicowej części pracy nie miałaby istotnego wpływu na jej wartość a byłaby niewątpliwie korzystna dla zwiększenia przejrzystości tekstu.

Punkt 6.3 to właściwa **Dyskusja**. W tej części dysertacji Doktorantka omawia wyniki swojej pracy odnosząc je do cytowanych opracowań. Doktorantka wykazała umiejętność krytycznej oceny własnych wyników, sprawnie konfrontuje wyniki z danymi z publikacji. Niestety część piśmiennictwa jest cytowana nieprawidłowo, o czym wspominałam na początku recenzji. Ten fragment dysertacji świadczy o bardzo dobrym, merytorycznym przygotowaniu Doktorantki.

W badaniach Autorki pomiary planimetryczne formacji hipokampa nie wykazały istotnych statystycznie różnic w stopniu zaniku hipokampów pomiędzy grupami MCI a GK, w przeciwieństwie do badań Zimny i wsp. Tu proszę o szersze wyjaśnienie przyczyn tej różnicy. Niewątpliwie ciekawym spostrzeżeniem wynikającym z pracy jest fakt stwierdzenia większego zaniku lewego hipokampa wśród chorych z AD i MCI, który potwierdza nieliczne opublikowane dane. Bardzo interesujące są także obserwacje dotyczące oceny zaniku hipokampów (MTA) – Autorka dowiodła iż metodą o najwyższej dokładności w różnicowaniu pacjentów z AD, MCI i GK jest wizualna ocena metodą Scheltensa oraz proste pomiary planimetryczne - wskaźnik HI. Jednocześnie zwraca uwagę na fakt, że w zaawansowanym stadium choroby bardziej wiarygodną metodą jest ocena planimetryczna, natomiast w grupie pacjentów z MTI skuteczniejsza okazała się ocena wzrokowa. Proszę o skomentowanie tych wyników.



Na uwagę zasługuje także część pracy obejmująca badania spektroskopowe. Tu jednak wyniki pracy doktorskiej dotyczące poziomów metabolitów mierzonych w istocie białej pacjentów z MTI odbiegają od danych opublikowanych w piśmiennictwie. Autorka nie wyjaśnia przyczyn tej niezgodności. Proszę również o informację na jakich aparatach wykonywane były badania MRS w publikacjach, na które powołuje się Doktorantka. Słuszną konkluzją wydaje się propozycja zaniechania wykonywania badania MRS u pacjentów z MTI w praktyce klinicznej. I tu narzuca się kolejne pytanie: czy zdaniem Autorki badanie spektroskopowe w przypadkach AD/MTI ma znaczenie diagnostyczne?

Wnioski wypływające z dysertacji odpowiadają celom pracy.

#### Uwagi recenzenta

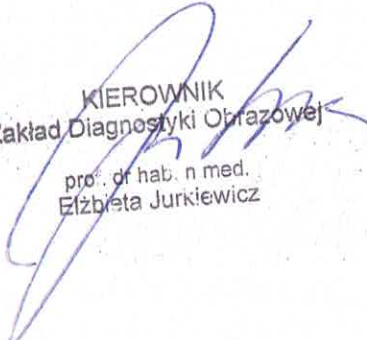
Poza umieszczonymi w tekście recenzji zastrzeżeniami i pytaniami, mam następujące drobne uwagi:

- nie znalazłam danych dotyczących zgody Komisji Bioetycznej;
- str. 23: nieprawidłowo użyte słowo ilość zamiast liczba;
- str. 25: nieprawidłowo użyte słowo gliozą – w języku polskim przyjęto glejoza;
- str. 25: nieprawidłowe użycie formy „tkanka mózgu” – zamiast mózgowie lub tkanka nerwowa
- str. 88: błędne odniesienie do (Rycina 8) – zamiast (Rycina 7);

Podsumowując, wybór tematu pracy doktorskiej lekarz Katarzyny Sleiman uważam za trafny i interesujący, zarówno z naukowego jak i praktycznego punktu widzenia. Poczynione z obowiązku recenzenta uwagi krytyczne w najmniejszym stopniu nie umniejszają merytorycznej wartości pracy doktorskiej i mojej ogólnej pozytywnej oceny dysertacji. Praca napisana jest poprawnie językowo.

Uważam, że oceniana praca odpowiada w pełni wymogom stawianym rozprawom doktorskim. Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art.13 ust.1 ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. Nr. 65, poz. 595, z późn.zm.).

W związku z powyższym przedstawiam Wysokiej Radzie Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie lekarz Katarzyny Sleiman do dalszych etapów przewodu doktorskiego i publicznej dyskusji nad rozprawą.

  
KIEROWNIK  
Zakład Diagnostyki Obrazowej  
prof. dr hab. n med.  
Elżbieta Jurkiewicz