

**Prof. zw. dr hab. Andrzej Urbanik**  
**Katedra Radiologii**  
**Collegium Medicum UJ**  
**ul. Kopernika 19**  
**31-501 Kraków**

Kraków, 23 kwietnia 2020

## **OCENA PRACY DOKTORSKIEJ**

Lek. 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 funkcji poznawczych

Przedstawiona do recenzji praca związana jest z istotnym problemem jakim jest coraz większy odsetek występowania chorób otępiennych w starzejących się społeczeństwach. Najczęstszą jednostką chorobową, której manifestacją kliniczną jest otępienie to choroba Alzheimera. Z kolei rodzajem „pomostu” pomiędzy normalnym funkcjonowaniem poznawczym a otępieniem są tzw. łagodne zaburzenia funkcji poznawczych. Poznanie zmian morfologicznych oraz metabolicznych mózgu występujących w tych dwóch stanach jest kluczowe zarówno dla poznania istoty problemu jak i może przyczynić się do postępów w leczeniu. Biorąc to pod uwagę, wybór tematu uważam za udany a pracę za ważną dla praktyki klinicznej.

Układ pracy jest typowy – obejmuje 11 rozdziałów, liczy 160 stron oraz zawiera 11 rycin, 11 wykresów, 30 tabel. Piśmiennictwo liczy 468 pozycji.

W rozdziale WSTĘP (24 strony) Autorka przedstawiła problem będący przedmiotem pracy. W tym celu opisała takie zagadnienia jak epidemiologia, patofizjologia, rozpoznawanie, przebieg kliniczny i leczenie. Szczegółowo opisała również metody diagnostyczne z zakresu diagnostyki obrazowej oraz neuropsychologii.

W rozdziale ZAŁOŻENIA I CEL PRACY Autorka przedstawiła cel główny, którym jest ocena uszkodzenia hipokampów, tylnej części zakrętu obręczy (PCG) oraz istoty białej u pacjentów z AD i MCI, poszukiwanie wzajemnych zależności pomiędzy tymi zmianami patologicznymi, jak również korelacja ich nasilenia ze stanem klinicznym pacjentów.

Aby zrealizować cel główny autorka sformułowała 5 celów szczegółowych:

1. Ocena stopnia zaniku hipokampów u pacjentów z AD i MCI metodą wzrokową wg Scheltensa oraz za pomocą pomiarów planimetrycznych.
2. Ocena zaburzeń metabolicznych w tylnej części zakrętu obręczy w badaniu spektroskopii MR.
3. Ocena uszkodzenia istoty białej w ocenie wzrokowej w skali Fazekasa oraz w spektroskopii MR.
4. Wzajemna korelacja zmian w hipokampach, w tylnej części zakrętu obręczy i istocie białej.
5. Korelacja zmian w hipokampach, w tylnej części zakrętu obręczy i istocie białej z wynikami testów psychologicznych MMSE i CDR u pacjentów z AD i MCI.

W rozdziale MATERIAŁ (4 strony) zdefiniowano grupy pacjentów, które włączono do badania.

Grupę pacjentów z AD (grupa AD) stanowiło 37 chorych (24 kobiety, 13 mężczyzn) w wieku od 55 lat do 85 lat (śr. 73,1 lat). Rozpoznając AD opierano się na klasyfikacjach ICD-10 oraz DSM-IV wzbogaconych o kryteria NINCDS-ADRA. Pacjenci z AD w teście MMSE uzyskali od 2 do 27 pkt (śr. 16,6 pkt), natomiast w teście CDR od 0,5 do 3 pkt (śr. 1,36 pkt).

Grupę pacjentów z MCI (grupa MCI) stanowiło 43 chorych (24 kobiety, 19 mężczyzn) w wieku od 47 lat do 79 lat (śr. 67,6 lat). MCI rozpoznawano na podstawie wywiadu oraz w oparciu o kryteria Petersena. U wszystkich pacjentów rozpoznano postać aMCI. Pacjenci z MCI w teście MMSE uzyskali od 23,1 do 30,8 punktów (śr. 26,7 pkt), natomiast w teście CDR od 0 do 1 punktu (śr. 0,72 pkt).

Do grupy kontrolnej (grupa GK) włączono 22 osoby (15 kobiet i 7 mężczyzn) w wieku od 53 do 84 lat (śr. 69,5 lat). W teście MMSE osiągnęły wyniki 25,6 – 29,9 pkt (śr. 27,1 pkt) a w teście CDR 0-0,5 pkt (śr. 0,25 pkt).

METODYKA (10 stron) - w rozdziale opisano metodykę zastosowaną w realizacji pracy.

Wszystkie badania rezonansu magnetycznego głowy wykonano aparatem MR 1,5 T przy użyciu 16-kanalowej cewki dedykowanej do badań głowy, szyi i rdzenia kręgowego. Stosowano stały protokół: obrazy T1 i T2-zależne oraz FLAIR w przekrojach poprzecznych a także obrazy T2-zależne w przekrojach czołowych i strzałkowych.

Wykorzystana w badaniach spektroskopowych technika to protonowa spektroskopia MR (1HMRS); zastosowano metodę SVS przy użyciu sekwencji PRESS. U każdego pacjenta umieszczono po dwa woxele wielkości 2x2x2 cm - jeden w korze tylnej części zakrętu, drugi w istocie białej lewego płata ciemieniowego.

Ocena wielkości hipokampów była przeprowadzana na podstawie analizy obrazów T2-zależnych w przekrojach czołowych, w warstwach na wysokości przedniej części mostu, tuż za tętnicą podstawną. Stopień zaniku hipokampów oceniano metodą wzrokową Scheltensa oraz za pomocą pomiarów planimetrycznych.

Hiperintensywne zmiany w istocie białej oceniano na obrazach T2-zależnych i FLAIR w przekrojach poprzecznych posługując się metodą wzrokową zaproponowaną przez Fazekasa opartą na analizie liczby, wielkości i morfologii zmian w istocie białej.

Wyniki badania 1HMRS przedstawiano w postaci widma a także z wartościami względnych stosunków stężeń wybranych metabolitów (NAA/Cr, Cho/Cr i ml/Cr) w stosunku do Cr. Dodatkowo w pracy analizowano współczynnik ml/NAA.

Dla wszystkich pacjentów oraz osób z grupy kontrolnej przeprowadzono testy psychologiczne MMSE i CDR.

W analizie statystycznej zastosowano: metodę ANOVA, test post hoc Sheffe'go, współczynnik korelacji Pearsona, metodę ROC, obliczanie współczynników Youdena.

Rozdział WYNIKI zajmuje 52 strony. Jest bardzo szczegółową i rzeczową analizą zebranego materiału, ilustrowaną 7 wykresami, 2 rycinami („wieloelementowymi”) oraz 21 tabelami.

Rozdział ten Autorka podzieliła na trzy główne podrozdziały:

1. Porównanie pomiędzy grupami AD, MCI i GK uzyskanych wyników w ocenie różnych parametrów.
2. Analiza czułości, swoistości i dokładności analizowanych parametrów.
3. Wyniki analizy korelacji.

Podział tego rozdziału na podrozdziały czyni go bardziej przejrzystym i ułatwia ocenę.

Najważniejsze wyniki jakie uzyskano:

1. Stwierdzono istotne różnice statystyczne w ocenie wielkości hipokampów pomiędzy GK AD i MCI zarówno w ocenie metodą Scheltensa jak i planimetryczną; w ocenie planimetrycznej nie stwierdzono takiej zależności pomiędzy grupami MCI i GK.
2. Analiza widm spektroskopowych z rejonu tylnej części zakrętu obręczy wykazała najniższe wartości NAA/Cr w grupie pacjentów z AD, pośrednie wartości u pacjentów z MCI i najwyższe wartości w GK. Wykazano statystycznie istotne różnice w poziomach tego metabolitu pomiędzy grupami AD i MCI oraz AD i GK. Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy pacjentami z grup MCI i GK.

Nie wykazano także istotnych statystycznie różnic w zakresie wartości Cho/Cr pomiędzy wszystkimi badanymi grupami.

Analiza wartości średnich stężeń ml/Cr i ml/NAA wykazała najwyższe wartości w grupie AD oraz niższe, i bardzo podobne wartości w grupach MCI i GK. Statystycznie istotne różnice stwierdzono pomiędzy grupami AD i MCI oraz AD i GK; nie stwierdzono pomiędzy grupami MCI i GK.

3. Analiza porównawcza wyników spektroskopii z istoty białej lewego płata ciemieniowego wykazała najniższe wartości NAA/Cr w grupie pacjentów z AD i wyższe, zbliżone do siebie wartości w grupach MCI i GK.

Wykazano istotnie statystycznie różnice w wartościach NAA/Cr pomiędzy grupami AD i MCI oraz AD i GK. Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy pacjentami z grup MCI i GK.

Analiza średnich Cho/Cr wykazała podobne ich wartości we wszystkich badanych grupach i brak istotnych statystycznie różnic.

Analiza średnich ml/Cr i ml/NAA wykazała najwyższe ich wartości w grupie AD oraz niższe, bardzo zbliżone wartości w grupach MCI i GK. Porównanie wartości pomiędzy grupami wykazało istotnie statystycznie różnice pomiędzy AD i MCI oraz AD i GK. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w wartościach ml/Cr oraz ml/NAA pomiędzy MCI i GK.

4. W przypadku analizy porównawczej oceny zmian w istocie białej (w skali Fazekasa) nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami AD, MCI i GK.
5. W przypadku próby określenia możliwości różnicowania pomiędzy AD i GK - najwyższe wartości czułości i swoistości, a co za tym idzie także dokładności oraz wsp. Youdena, wykazano dla pomiarów planimetrycznych hipokampa z użyciem współczynnika mean HI przy wartości odcięcia  $<0,4$ . Zbliżone, ale nieco niższe wartości swoistości, czułości, dokładności i wsp. Youdena stwierdzono kolejno dla pomiarów współczynnika mean SH, mean nHI oraz poziomów NAA/Cr w tylnej części zakrętu obręczy. Pozostałe, uzyskane wyniki względnych stężeń wykazywały znacznie niższe wartości swoistości, czułości, dokładności i wsp. Youdena
6. W przypadku próby określenia możliwości różnicowania pomiędzy MCI i GK - najwyższe wartości czułości i swoistości, a co za tym idzie także dokładności testu oraz wsp. Youdena, wykazano dla wzrokowej oceny hipokampa. Niższe wartości swoistości, czułości, dokładności i wsp. Youdena stwierdzono kolejno dla pomiarów współczynnika mean HI, mean nHI oraz poziomów NAA/Cr w PCG. Pozostałe badane parametry spektroskopowe wykazywały znacznie niższe wartości swoistości, czułości, dokładności i wsp. Youdena.
7. Analiza dotycząca grupy AD wykazała brak istotnych statystycznie korelacji pomiędzy stopniem zaniku hipokampów ocenianym metodą wzrokową jak i planimetryczną a wartościami stężeń metabolitów z tylnej części zakrętu obręczy oraz istoty białej płata ciemieniowego. Z kolei stwierdzono istotne statystycznie ujemne korelacje pomiędzy planimetrycznymi pomiarami zaniku hipokampów przy pomocy wskaźników HI r oraz mean HI a obecnością hiperintensywnych zmian w istocie białej mierzonych w skali Fazekasa.

8. Analiza dotycząca grupy MCI wykazała istotne statystycznie dodatnie korelacje pomiędzy planimetrycznymi wskaźnikami HI r, HI l, mean HI a poziomem stężeń jedynie NAA/Cr w tylnej części zakrętu obręczy. Nie wykazano żadnych innych istotnych statystycznie korelacji pomiędzy pomiarami wielkości hipokampów a wynikami spektroskopii z istoty białej płata ciemieniowego.

Wykazano przy tym istnienie istotnych statystycznie korelacji pomiędzy pomiarami zaniku hipokampów: dodatnie korelacje ze współczynnikami SH r oraz mean SH oraz ujemne korelacje ze współczynnikami H r, H l i mean H a hiperintensywnymi zmianami w istocie białej płata ciemieniowego mierzonymi w skali Fazekasa.

9. W grupie AD, analiza wykazała istnienie dodatniej korelacji pomiędzy poziomem NAA/Cr w tylnej części zakrętu obręczy a poziomem NAA/Cr w w istocie białej płata ciemieniowego oraz istnienie ujemnych korelacji pomiędzy poziomem NAA/Cr w tylnej części zakrętu obręczy a poziomami ml/Cr oraz ml/NAA w istocie białej płata ciemieniowego. Wykazano również dodatnie korelacje pomiędzy ml/Cr w tylnej części zakrętu obręczy i ml/Cr w istocie białej płata ciemieniowego oraz pomiędzy ml/NAA w tylnej części zakrętu obręczy a ml/Cr oraz ml/NAA z w istocie białej płata ciemieniowego.

Nie wykazano istotnych statystycznie zależności pomiędzy wynikami spektroskopii w tylnej części zakrętu obręczy a nasileniem zmian w istocie białej w skali Fazekasa.

10. W grupie MCI analiza wykazała istnienie dodatniej korelacji pomiędzy poziomem Cho/Cr w tylnej części zakrętu obręczy a poziomem Cho/Cr w istocie białej płata ciemieniowego. Wykazano również dodatnie korelacje pomiędzy poziomami ml/Cr i ml/NAA w istocie białej a poziomami tych metabolitów w obszarze w tylnej części zakrętu obręczy. Nie wykazano istotnych statystycznie zależności pomiędzy wynikami spektroskopii w w tylnej części zakrętu obręczy a nasileniem zmian w istocie białej w skali Fazekasa.

11. Analiza korelacji wyników spektroskopii z okolicy istoty białej płata ciemieniowego ze zmianami w istocie białej (wg. skali Fazekasa) w grupach AD i MCI nie wykazała istotnych statystycznie zależności.

12. Analiza korelacji wartości pomiarów hipokampów, zmian w tylnej części zakrętu obręczy oraz w istocie białej z wynikami testów psychologicznych w grupach AD i MCI

wykazała, że w grupie AD nie stwierdzono istotnych statystycznie zależności pomiędzy stopniem zaniku hipokampów ocenianym metodą wzrokową a wynikami testów MMSE i CDR. Wykazano natomiast istotne statystycznie ujemne korelacje w grupie AD pomiędzy planimetrycznymi pomiarami wielkości hipokampów przy użyciu wskaźników HI r, HI l, mean HI oraz nHI r i mean nHI a wynikami testu CDR.

Stwierdzono również istotne statystycznie dodatnie korelacje pomiędzy planimetrycznymi pomiarami hipokampów przy zastosowaniu wskaźników HI r, HI l, mean HI oraz nHI l i mean nHI a wynikami testu MMSE w grupie chorych z AD.

W grupie MCI nie stwierdzono żadnych istotnych statystycznie korelacji pomiędzy stopniem zaniku hipokampów w ocenie wzrokowej i planimetrycznej a wynikami testów CDR i MMSE.

Nie wykazano istotnych statystycznie zależności pomiędzy wynikami spektroskopii w tylnej części zakrętu obręczy oraz zmianami w istocie białej w IHMRS i w skali Fazekasa a wynikami testów psychologicznych MMSE i CDR w grupach AD i MCI.

Rozdział OMÓWIENIE I DYSKUSJA liczy 28 stron. Analogicznie jak dział WYNIKI jest podzielony na trzy główne części. Autorka podsumowuje własne wyniki i konfrontuje je z rezultatami 143 prac innych autorów. Wykazuje się przy tym znajomością wiedzy w poruszonym przez nią temacie a także umiejętnością krytycznej oceny własnych wyników w konfrontacji z pracami innych autorów.

Na zakończenie zostało przedstawione PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE:

Autorka przedstawiła wnioski, będące odpowiedzią na wcześniej postawione cele szczegółowe:

1. Zarówno ocena wzrokowa metodą Scheltensa, jak i pomiary planimetryczne wykazały największy zanik hipokampów w grupie pacjentów z AD i mniej zaawansowany zanik hipokampów w grupie pacjentów z AD i mniej zaawansowany zanik hipokampów również w grupie MCI.
2. Ocena widm spektroskopowych z obszaru tylnej części zakrętu obręczy wykazała zaburzenia metaboliczne jedynie w grupie pacjentów z AD w postaci spadku poziomu

NAA, podwyższenia poziomu ml, bez zmian poziomu choliny. U pacjentów z MCI nie stwierdzono zaburzeń metabolicznych w korze tylnej części zakrętu obręczy.

3. Pomimo braku istotnych statystycznie różnic między badanymi grupami w nasileniu zmian naczyniowych w istocie białej, widoczna była przewaga tych zmian w istocie białej w grupach AD i MCI w porównaniu do GK. U pacjentów z AD dodatkowo wykazano również zaburzenia metaboliczne w istocie białej w postaci obniżonego poziomu NAA, podwyższonego poziomu ml, bez zaburzeń poziomu Cho. W grupie MCI nie wykazywano zaburzeń metabolicznych w istocie białej.
4. Metodami o najwyższej dokładności w różnicowaniu pacjentów z AD, MCI i GK okazała się ocena wizualna wg Scheltensa oraz proste pomiary planimetryczne.
5. Analiza korelacji pomiędzy zmianami patologicznymi w hipokampach, korze tylnej części zakrętu obręczy oraz w istocie białej wykazała:
  - pozytywną korelację między zanikiem hipokampów i zaburzeniami metabolicznymi w korze tylnej części zakrętu obręczy tylko w grupie MCI
  - pozytywną korelację między nasileniem zaniku hipokampów a zmianami naczyniowymi w istocie białej zarówno w AD jak i MCI
  - brak korelacji pomiędzy stopniem zaniku hipokampów a zaburzeniami metabolicznymi w istocie białej w AD i MCI
  - brak korelacji pomiędzy zaburzeniami metabolicznymi w korze tylnej części zakrętu obręczy a zmianami naczyniowymi w istocie białej zarówno w AD jak i MCI
  - brak korelacji pomiędzy zaburzeniami metabolicznymi w korze tylnej części zakrętu obręczy oraz w istocie białej w AD i MCI
  - brak korelacji pomiędzy zaburzeniami metabolicznymi a zmianami naczyniowymi w istocie białej w AD i MCI
6. Tylko u pacjentów z AD wykazano pozytywną korelację pomiędzy nasileniem zaniku hipokampów oraz zaburzeń funkcji poznawczych mierzonych testami CDR i MMSE. W grupach AD i MCI nie wykazano żadnych istotnych korelacji pomiędzy zaburzeniami metabolicznymi w tylnej części zakrętu obręczy, jak również uszkodzeniem istoty białej (zarówno metabolicznym jak i naczyniowym) a wynikami i testów psychologicznych.

Przedstawione wnioski odpowiadają postawionym celom szczegółowym. Wniosek 4 jest dodatkowym wynikającym z przeprowadzonych w pracy analiz.



Autorka przedstawiła jeszcze dodatkowo WNIOSKI KOŃCOWE, które są próba syntetycznego podsumowania pracy:

1. Zmiany patologiczne w zakresie hipokampów, kory tylnej części zakrętu obręczy oraz istoty białej stanowią istotne elementy uszkodzenia mózgu u pacjentów z AD i MCI.
2. Zarówno w AD jak i MCI dochodzi do różnego nasilenia powyższych patologii.
3. Zmiany patologiczne w hipokampach, korze tylnej części zakrętu obręczy oraz w istocie białej wykazują liczne wzajemne korelacje i zależności czasowe, odmienne w MCI i AD.
4. W AD i MCI istnieją odmienne zależności pomiędzy zmianami patologicznymi w mózgu a wynikami testów poznawczych.

Wnioski te są także właściwe.

## PIŚMIENNICTWO

Zawiera 466 pozycji - numeracja wykazująca 358 pozycji jest nieprawidłowa. Zdecydowana większość pozycji (ponad 80%) pochodzi z lat 2001-2019. Udział najnowszych pozycji (z lat 2016-2019) to 8%. Dobór piśmiennictwa jest właściwy i zawiera pozycje aktualne.

Pracę uzupełniają:

WYKAZ SKRÓTÓW, STRESZCZENIE w języku polskim i angielskim oraz SPIS TABEL, RYCIN i WYKRESÓW.

OCENIAJĄC OGÓLNIIE przedstawioną do recenzji rozprawę doktorską chciałbym zwrócić uwagę na następujące aspekty:

1. Praca dotyczy bardzo istotnego problemu klinicznego.
2. Doktorantka wykazuje bardzo dobrą znajomość tematyki stanowiącej temat pracy.
3. W pracy wykorzystano wyniki uzyskane przy pomocy różnych, także zaawansowanych, technik obrazowych MR a także przy pomocy testów psychologicznych.
4. Wyniki są czytelnie zaprezentowane.
5. Dysertacja jest napisana poprawnie i zrozumiałym językiem.
6. Przeprowadzona dyskusja świadczy o znajomości i zrozumieniu poruszanego tematu.
7. Otrzymane wnioski odpowiadają postawionym celom.

Recenzent chciałby również przedstawić następujące uwagi:

1. Autorka używa oznaczeń tabela, wykres, rycina. Wystarczy tabela i rycina – wykres także jest ryciną.
2. W dziale piśmiennictwo, na str. 130 numeracja jest prowadzona do pozycji 235 a następnie od pozycji 126. Wobec tego liczba pozycji piśmiennictwa wynosi nie 358 ale 468. Tak więc odnośniki są częściowo dublujące się.
3. Nie zachowano jednolitości sposobu opisywania pozycji w piśmiennictwie.
4. Szkoda, że grupa kontrolna nie liczy minimum 30 osób; wtedy większa wiarygodność wyników porównań.
5. W metodyce należało sprecyzować, że wykonywano badania w technice protonowej spektroskopii MR (1HMRS); można się tego domyślić ale z punktu formalnego powinno to być sprecyzowane.

Przedstawione uwagi nie mają istotnego znaczenia dla merytorycznej jakości dysertacji, która jest rzetelnym opracowaniem spełniającym wymogi ustawowe stawiane pracom na stopień doktora nauk medycznych.

**Rozprawa doktorska “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 funkcji poznawczych” autorstwa lek. Katarzyny Sleiman spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 Ustawy z dnia 14 marca 2003 o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm). Rozprawę oceniam pozytywnie, tak pod względem formalnym jak i merytorycznym i zwracam się z wnioskiem do Przewodniczącego i Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o dopuszczenie lek. Katarzyny Sleiman do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**

