

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

Kraków, 7 sierpnia 2020

OCENA PRACY DOKTORSKIEJ

Lek. Jagody Jacków-Nowickiej

Ocena wpływu wybranych czynników epidemiologicznych
oraz nasilenia zmian naczyniopochodnych mózgowia
na wyniki pomiarów wolumetrycznych
istoty szarej i białej w badaniach rezonansu magnetycznego

Przedstawiona do recenzji praca związana jest z istotnym problemem jakim jest starzenie się mózgu. W pracy połączono ocenę ilościową zmian zanikowych istoty szarej i białej przeprowadzoną z użyciem techniki rezonansu magnetycznego w korelacji z wybranymi czynnikami epidemiologicznymi oraz oceną funkcji poznawczych. Wybór tematu uważam za udany, także w aspekcie praktycznym.

Układ pracy jest typowy – obejmuje 13 rozdziałów, liczy 84 strony oraz zawiera 28 rycin i 25 tabel. Piśmiennictwo liczy 100 pozycji.

W rozdziale WSTĘP (8 strony) Autorka przedstawiła problem będący przedmiotem pracy. W tym celu opisała problem zaniku mózgu oraz metody jego oceny.

W rozdziale CELE PRACY Autorka sprecyzowała cztery cele:

1. Pomiary wolumetryczne istoty szarej i białej w ponad stu lokalizacjach za pomocą oprogramowania BrainSuite v.17a na podstawie obrazów MR.
2. Korelacja wyników pomiarów wolumetrycznych z wybranymi czynnikami epidemiologicznymi takimi jak: wiek, płeć, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, waga, palenie papierosów, spożycie alkoholu, kontakt z metalami ciężkimi i miejsce zamieszkania.
3. Korelacja wyników pomiarów wolumetrycznych z nasileniem zmian naczyniopochodnych w mózgu.
4. Korelacja wyników pomiarów wolumetrycznych ze stopniem zaburzeń funkcji poznawczych, ocenianych za pomocą testu psychologicznego MOCA.

Przedstawiła także spodziewane korzyści wynikające z realizacji pracy:

1. Pogłębienie wiedzy na temat etiologii oraz patomechanizmu zaniku poszczególnych struktur mózgu oraz jego wpływu na zaburzenia funkcji poznawczych w populacji mieszkańców Dolnego Śląska.
2. Próba określenia najważniejszych czynników ryzyka zaniku mózgu, a także grup największego ryzyka tj. osób najbardziej narażonych na zanik mózgowia i jego negatywny wpływ na funkcje poznawcze.
3. Znajomość czynników ryzyka oraz grup ryzyka daje możliwość opracowania metod prewencji pierwotnej spowolniających procesy zaniku mózgu, a tym samym redukujących ryzyko chorób neurodegeneracyjnych, zaburzeń funkcji poznawczych i otępienia, a co za tym idzie zwiększenie komfortu życia ludzi, zwłaszcza starszych i zmniejszenie kosztów związanych z ewentualnym ich leczeniem.

W rozdziale MATERIAŁ i METODY (12 stron) opisano grupę pacjentów, która była celem badania:

*Grupa 200 osób (ochotników) zrekrutowanych z kohorty dużego badania epidemiologicznego PURE MIND (projekt badawczy, który skupia się na zmianach naczyniopochodnych mózgu oraz zaburzeniach funkcji poznawczych w populacji osób w wieku produkcyjnym w Polsce).

*Wiek badanych zawierał się w przedziale od 42 do 80 lat (średni wiek 61,5 lat). Najliczniej reprezentowaną grupą były osoby w wieku 45-65 lat (63% badanych), następnie powyżej 65 r. ż. (33% badanych). A najmniej liczna była grupa poniżej 45 r. ż. (4% badanych).

*Kobiety stanowiły 65,5% badanej grupy a mężczyźni 34,5%.

Opisano również metodykę związaną z realizacją pracy:

*Przeprowadzenie ankiety

- zebranie danych dotyczących zamieszkania, aktualnego stanu zdrowia, przeszłości chorobowej, narażenia na różne czynniki środowiskowe, stylu życia.

*Pobranie próbek krwi do badań laboratoryjnych.

*Przeprowadzenie testu psychologicznego MOCA służącego do wykrywania łagodnych zaburzeń poznawczych.

*Wykonanie badania MR przy pomocy systemu MR 1,5 T ze stałymi, zdefiniowanymi parametrami.

*Identyfikacja i ocena zmian naczyniowo-pochodnych (zmiany o typie White Matter Hyperintensities, udary lakunarne, mikrokrwawienia).

*Dokonanie oceny wolumetrycznej z użyciem komputerowego programu BrainSuite v.17a. Analizowano wyniki pomiarów dla:

- całego mózgowia wraz z wewnątrzczaszkowymi przestrzeniami płynowymi,

- istoty szarej: 73 lokalizacje w obrębie każdej półkuli mózgu,

- istoty białej: 73 lokalizacje w obrębie każdej półkuli mózgu,

- jąder głębokich mózgu: 12 lokalizacji w obrębie każdej półkuli mózgu

- pnia mózgu

- mózdzku

- układu komorowego:

*Dokonanie oceny statystycznej, która miała na celu:

- ustalenie zależności pomiędzy objętością poszczególnych struktur mózgowia a obecnością wybranych czynników epidemiologicznych (wiek, płeć, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, waga, spożycie alkoholu, palenie papierosów, kontakt z metalami ciężkimi, miejsce zamieszkania) oraz zmianami naczyniopochodnymi widocznymi w badaniu MR mózgowia

* Odniesienie wyników analizy wolumetrycznej do wyników testu psychologicznego MOCA oceniającego funkcje poznawcze.

Zastosowano następujące narzędzia statystyczne: test Manna-Whitney'a test Kruskala-Wallisa, test współczynnika korelacji Spearmana, test Wilcoxon. Obliczenia zostały wykonane przy pomocy pakietu R for Windows (wersja 3.6.1). Za istotnie statyczne wyniki uznawano, gdy wartość p była $\leq 0,05$.

Rozdział WYNIKI zajmuje 26 stron.

Jest szczegółową i rzeczową analizą zebranego materiału, ilustrowaną 17 rycinami oraz 21 tabelami. Rozdział ten Autorka podzieliła na cztery główne podrozdziały:

1. Rozkład cech epidemiologicznych w grupie badanej.
2. Analiza wpływu badanych czynników na objętość poszczególnych szczegółowych obszarów mózgu (analizowano 13 parametrów)
3. Analiza wpływu badanych czynników na duże obszary mózgu (analizowano 6 parametrów).
4. Analiza zależności pomiędzy pomiarami wolumetrycznymi a zaburzeniami funkcji poznawczych.

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

Rozdział DYSKUSJA liczy 10 stron. Również został podzielony na podrozdziały analogiczne jak w rozdziale wyniki. Autorka podsumowuje własne wyniki i konfrontuje je z rezultatami 49 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.

W rozdziale PODSUMOWANIE zostały ujęte najważniejsze wyniki pracy:

Autorka uważa, że spośród analizowanych czynników największy wpływ na zmniejszenie objętości największej liczby struktur mózgowia miały: wiek (67 lokalizacji), płeć (319 lokalizacji), podkorowe zmiany naczyniopochodne typu FazS (41 lokalizacji), zamieszkanie w mieście (26 lokalizacji).

Wpływ na zmniejszenie objętości znacznie mniejszej liczby obszarów mózgu miały kolejno nieprawidłowa masa ciała (16 lokalizacji), okołokomorowe zmiany naczyniopochodne typu FazP (23 lokalizacji), cukrzyca (13 lokalizacji), hiperlipidemia (12 lokalizacji), spożycie alkoholu (4 lokalizacje), nasilone zmiany naczyniopochodne typu High WMHs (3 lokalizacje), palenie (2 lokalizacje).

Autorka zwróciła uwagę, że płeć miała wpływ na objętość wszystkich badanych obszarów, co jest związane z mniejszą objętością mózgu kobiet w stosunku do mężczyzn, a nie z większym zanikiem tych struktur. Płeć żeńska nie może więc być uznana za czynnik ryzyka szybszego zaniku mózgu.

Analizując duże obszary mózgu pod kątem niezależnego wpływu poszczególnych czynników na ich zanik - po wyłączeniu płci z grupy czynników ryzyka - wykazano, że na zanik całej istoty szarej i białej wpływ miały wiek oraz podkorowe zmiany naczyniopochodne typu FazS, a na zanik istoty białej dodatkowo również zamieszkanie w aglomeracji miejskiej. Na zanik pnia mózgu miały wpływ jedynie podkorowe zmiany naczyniopochodne typu FazS. Na zanik mózdzku natomiast wpływ miały wiek oraz wzrost BMI (nadwaga), a na układ komorowy wiek, cukrzyca, a także okołokomorowe zmiany naczyniopochodne typu FazP.

Autorka podkreśla, że czynnikami, które nie miały istotnego wpływu na zanik mózgu okazały się: nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, palenie papierosów, spożycie alkoholu oraz kontakt z metalami ciężkimi.

Na podstawie wyników niniejszej dysertacji można było wyodrębnić 3 kategorie czynników ryzyka zaniku mózgu:

1. czynniki niemodyfikowalne takie jak wiek
2. czynniki bezpośrednio modyfikowalne takie jak: nadwaga i otyłość, cukrzyca, zamieszkanie w aglomeracji miejskiej,
3. czynniki pośrednio modyfikowalne takie jak: zmiany naczyniopochodne w mózgu typu WMHs zarówno podkorowe jak i okołokomorowe.

Na podstawie uzyskanych wyników, autorka uważa, że czynnikami, które są najbardziej istotne ze względów klinicznych to te, które miały bezpośredni istotny wpływ na zanik struktur mózgowia w grupie pacjentów z objawami MCI. Okazały się nimi wiek jako najważniejszy czynnik, w dalszej kolejności zmiany naczyniopochodne typu WMHs zlokalizowane podkorowo (FazS) oraz okołokomorowo (FazP), wzrost BMI (nadwaga, otyłość) oraz cukrzyca.

Na zakończenie zostały przedstawione **WNIOSKI KOŃCOWE**:

Autorka przedstawiła 7 wniosków:

1. Proces zaniku mózgu jest wieloczynnikowy i złożony oraz w różnym stopniu obejmuje poszczególne struktury mózgu.
2. Na nasilony zanik mózgu mają wpływ liczne analizowane czynniki epidemiologiczne takie jak: wiek, płeć, cukrzyca, BMI (nadwaga i otyłość), miejsce zamieszkania w mieście, jak również zmiany naczyniopochodne w istocie białej mózgu zlokalizowane podkorowo (FazS) oraz okołokomorowo (FazP).
3. Wiek jest niezależnym czynnikiem najsilniej wpływającym na zanik mózgu, nie podlega jednak możliwości modyfikacji, więc jest czynnikiem niemodyfikowalnym.
4. Wyodrębniono dwie grupy czynników modyfikowalnych wpływających na zanik mózgu tzw. czynniki bezpośrednio modyfikowalne takie jak podwyższony wskaźnik BMI, cukrzyca, miejsce zamieszkania w aglomeracji miejskiej, oraz czynniki pośrednio modyfikowalne, do których należą zmiany naczyniopochodne w istocie białej zlokalizowane podkorowo (FazS) oraz w mniejszym stopniu okołokomorowo (FazP).

5. Czynniki, które nie miały istotnego wpływu na zanik mózgu okazały się: nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, palenie papierosów, spożycie alkoholu oraz kontakt z metalami ciężkimi.

6. Czynniki mającymi największy wpływ na zanik struktur mózgu u osób z objawami MCI okazały się: wiek, zmiany naczyniopochodne w istocie białej zarówno podkorowe jak i okołokomorowe FazS i FazP, w mniejszym stopniu wzrost BMI (nadwaga, otyłość) oraz cukrzyca.

7. Wydaje się, że z klinicznego punktu widzenia najważniejsza powinna być więc prewencja zaniku prowadzącego do MCI czyli dbanie o prawidłową masę ciała, profilaktyka cukrzycy oraz miażdżycy naczyń mózgowych.

Wnioski te nie w pełni korelują z przedstawionymi wcześniej celami. Należy przy tym zwrócić uwagę, że wszystkie cele zostały zrealizowane a wyniki przedstawione ale w dziale PODSUMOWANIE jak również w omówieniu poszczególnych podrozdziałów działu WYNIKI.

BIBLIOGRAFIA

Zawiera 100 pozycji. Zdecydowana większość pozycji (48%) pochodzi z lat 2001-2005. 22% to pozycje z lat 2006-2011, 5% z lat 2011-2015 a także 5% z ostatnich 5 lat (2016-2020).

Pracę uzupełniają:

STRESZCZENIE w języku polskim i angielskim oraz SPIS TABEL, SPIS RYCIN oraz WYKAZ STOSOWANYCH OZNACZEŃ I SKRÓTÓW.

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

1. Praca dotyczy istotnego problemu.
2. Doktorantka wykazuje dobrą znajomość tematyki stanowiącej temat pracy.
3. W pracy analizowano zarówno wyniki uzyskane przy pomocy techniki MR, przy pomocy testów psychologicznych a także dane epidemiologiczne.
4. Wyniki są czytelnie zaprezentowane.
5. Dysertacja jest napisana zrozumiałym językiem.
6. Przeprowadzona dyskusja świadczy o znajomości i zrozumieniu poruszanego tematu.

Recenzent chciałby również przedstawić następujące uwagi:

1. Jedynie 10% piśmiennictwa pochodzi z ostatnich 10 lat.
2. W tekście (w opisach wyników własnych) Autorka używa określeń „istotna zależność” oraz „istotna statystycznie zależność” co może sugerować, że w pierwszym przypadku opisywane są zależności nieistotnie statystyczne. Po analizie okazywało się, że zależności te wykazują istotność statystyczną. Należy więc ujednoclić te określenia.
3. Wnioski nie korespondują z postawionymi celami; de facto wnioski są zawarte w rozdziałach WYNIKI i PODSUMOWANIE

Przedstawione uwagi nie podważają merytorycznej wartości dysertacji ale wskazują na konieczność ścisłego przestrzegania reguł związanych z realizacją prac naukowych przez Doktorantkę.

Rozprawa doktorska “Ocena wpływu wybranych czynników epidemiologicznych oraz nasilenia zmian naczyniopochodnych mózgowia na wyniki pomiarów wolumetrycznych istoty szarej i białej w badaniach rezonansu magnetycznego” autorstwa lek. Jagody Jacków-Nowickiej 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, mimo przedstawionych zastrzeżeń edycyjnych, i zwracam się z wnioskiem do Przewodniczącego i Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o dopuszczenie lek. Jagody Jacków-Nowickiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

