



Łódź, dn. 15.08.2020r

**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

mgr Aleksandry Wabik

**„Ocena korelacji wyników badania perfuzyjnego MR i FDG-PET mózgu u pacjentów z chorobą Alzheimerera i z łagodnymi zaburzeniami funkcji poznawczych.”**

Diagnostyka radiologiczna dzięki niezwykle intensywnemu, wielokierunkowemu rozwojowi w ostatnich latach przekroczyła granicę jedynie morfologicznego uwidoczniania tkanek i narządów, co było jej istotą od momentu narodzin przez prawie dwa stulecia. Ocena funkcji obejmuje niezwykle szeroki zakres technik radiologicznych. Należą tu także badania perfuzyjne metodą rezonansu magnetycznego wielu narządów, w tym struktur mózgowych. W niektórych zastosowaniach diagnostycznych wartość perfuzji została już określona. Nieustannie jednak powstaje potrzeba weryfikacji metody w kolejnych jednostkach chorobowych lub w odniesieniu do innych sposobów diagnostycznych, zwłaszcza że nieprawdopodobny postęp techniczny oraz informatyczny tworzą nieprzerwanie nowe perspektywy.

Co ważne, możliwość obrazowania funkcji organizmu to dziś już nie wyłącznie domena laboratoriów naukowych, ale codzienna rzeczywistość radiologów praktyków. Rosną zatem oczekiwania środowiska lekarskiego na nowe, ale w pełni wiarygodne narzędzia pogłębiające możliwości diagnostyczne.

Przedstawiona mi do recenzji dysertacja lek. med. Aleksandry Wabik pt. „Ocena korelacji wyników badania perfuzyjnego MR i FDG-PET mózgu u pacjentów z chorobą Alzheimera i z łagodnymi zaburzeniami funkcji poznawczych.” jest znakomitym przykładem połączenia jednego z ciekawszych kierunków eksploracji naukowej w dziedzinie obrazowania z potrzebami praktyki lekarskiej. Na szczególną uwagę zasługuje wybór problemu klinicznego, który obejmuje – problemu o wyjątkowej randze społecznej.

Chciałabym podkreślić wybór przez Doktorantkę dwóch stanów chorobowych jako obszaru eksploracji naukowej tj. choroby Alzheimera (AD) oraz łagodnych zaburzeń funkcji poznawczych (MCI); pod względem badawczym jest on niezwykle ciekawy oraz konsekwentnie, głęboko logiczny; wszak łagodne zaburzenia funkcji poznawczych stanowią stan pomiędzy zdrowiem a otępieniem mogący prowadzić do choroby Alzheimera.

Pozwolę sobie już w tym miejscu na niewielką uwagę krytyczną odnoszącą się do samego tytułu rozprawy, który uważam za nieco niezręczny. Tytuł w moim przekonaniu powinien być szerszy, bardziej uniwersalny, mniej metodologiczny. Oczywiście jest, że dysertacja będzie zawierała wyniki i ich korelacje wraz z oceną poczynionych obserwacji. Ale co więcej, w rozprawie omawiane są nie tylko korelacje, co Autorka sama definiuje stawiając w swoim projekcie ściśle określone cele – główny i szczegółowe. Wystarczyłoby wykreślić z tytułu dwa słowa „korelacji wyników” lub przereklamować go np. jako „Ocena badania perfuzyjnego MR w stosunku do FDG-PET mózgu u pacjentów z chorobą Alzheimera i z łagodnymi zaburzeniami funkcji poznawczych.” Właściwie dobrany tytuł ma nie tylko znaczenie edytorskie; świadczy o ścisłym, logicznym myśleniu i pozwala na precyzyjnie pozycjonowanie czy dysertacji czy artykułów w publikowanej literaturze.

Praca doktorska lek. Aleksandry Wabik ma klasyczny układ edytorski: przygotowana jest starannie, zawiera 134 strony. Uzupełnia ją piśmiennictwo liczące 161 pozycji, które są właściwie dobrane i prawidłowo wykorzystane w tekście. Zawiera także 24 tabele, 39 rycin wraz z ich spisami oraz umieszczony na stronach 7 - 9 wykaz najczęściej używanych skrótów, terminów i symboli.

*Wstęp* zawiera wszechstronne omówienie choroby Alzheimera oraz łagodnych zaburzeń funkcji poznawczych – zarówno pod kątem epidemiologii, etiologii, neuropatologii, objawów i przebiegu klinicznego, kryteriów rozpoznania, jak i możliwości terapeutycznych. Zwróciła moja uwagę duża przejrzystość tej części rozprawy; zawiera wszystkie istotne aspekty poruszanych, złożonych zagadnień, zdecydowanie wykraczających poza wiedzę radiologiczną, a nawet lekarską np. o zagadnienia z dziedziny psychologii. Doktorantka przekazała je kompetentnie i w sposób logiczny, jasny, co udowadnia Jej dużą

wiedzę w dziedzinie pozwalającą na tak swobodne i świadomie uporządkowane poruszanie się w temacie.

Najciekawszą częścią *Wstępu* dla Recenzentki radiologa jest przedstawienie metod diagnostycznych. Lek. Aleksandra Wabik wyczerpująco omawia wszystkie obecnie znane techniki nowoczesnego obrazowania ośrodkowego układu nerwowego. Co naturalne, najwięcej uwagi poświęca obrazowaniu perfuzyjnemu – w tomografii komputerowej, rezonansie magnetycznym tj. dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MRI), dynamic susceptibility contrast magnetic resonance imaging (DSC-MRI), arterial spin labeling magnetic resonance imaging (ASL MRI), z zakresu medycyny nuklearnej tj. single photon emission computed tomography (SPECT), positron emission tomography (PET). Autorka zwięźle charakteryzuje podstawy fizyczne i techniczne wymienionych metod i określa wartość uzyskiwanych na ich podstawie parametrów. Tym samym – co właściwe, wstępnie uzasadnia wybór metody DSC-MRI zastosowanej w rozprawie.

Wskazuje także na obecnie proponowane, najnowsze techniki mające poprawić jakość poszczególnych metod perfuzyjnych, jednocześnie wskazując na ich potencjalne ograniczenia. Określa przydatność omawianych metod dla oceny AD i MCI na podstawie najnowszych danych z piśmiennictwa, które szeroko i swobodnie przytacza.

Jako główny cel rozprawy Doktorantka postawiła stworzenie wzorca zaburzeń perfuzyjnych w wybranych obszarach mózgu i porównanie wyników badania perfuzyjnego MR technika T2\*DSC z wynikami badań FDG-PET u osób z AD i MCI, co pozwoli na określenie roli badania perfuzyjnego MR w stosunku do badania FDG-PET.

Uzupełniły go cele szczegółowe:

1. Określenie wzorca zaburzeń perfuzji mózgowej w badaniu perfuzyjnym MR u pacjentów z AD i MCI
2. Określenie wzorca zaburzeń metabolizmu glukozy w badaniu FDG-PET u pacjentów z AD i MCI
3. Korelacja wyników badania perfuzyjnego MR i badania FDG-PET ze stopniem nasilenia zaburzeń klinicznych w Ad i MCI
4. Określenie korelacji pomiędzy wynikami badania perfuzyjnego MR i FDG-PET w diagnostyce Ad i MCI.

W rozdziale „Materiał i metody” Autorka przedstawiła grupę osób zdrowych i pacjentów, u których przeprowadziła badania. Grupa pacjentów liczyła 66 osób, 27 z AD, 39 z asymptotycznym MCI, a grupa kontrolna 16.

Nie stwierdzono różnic statystycznych w liczebności tych grup, jednak wyraźnie najliczniejsza była grupa chorych z MCI. Podobnie, wiek istotnie nie różnicował wszystkich 3 grup, choć średnia wieku była wyższa u chorych z AD. Wszyscy pacjenci mieli przeprowadzone liczne testy psychologiczne stanowiące podstawę postawionych rozpoznań klinicznych. Jednak do dalszej analizy Autorka wybrała jeden z nich tj. Mini – Mental State Examination (MMSE) ze względu na najczęstsze stosowanie w praktyce klinicznej oraz wysoką dokładność.

Wszyscy ochotnicy i pacjenci mieli wykonane testy psychologiczne oraz badanie MR; natomiast badanie FDE-PET przeprowadzono – co oczywiste, tylko u chorych z AD i MCI.

W kolejnej części rozdziału Doktorantka przedstawia sposób akwizycji perfuzyjnego badania MR podając dokładne dane wykorzystanych sekwencji oraz sposób podania środka kontrastowego. Dalej znajduje się omówienie poszczególnych etapów obliczania parametru CBV w określonych lokalizacjach anatomicznych mózgowia oraz omówienie metodyki badań FDG-PET. Zamieszczenie czytelnych rycin i tabeli powoduje, iż jedna z kluczowych części rozprawy nie budzi wątpliwości.

Rozdział *Materiał i Metoda* kończą informacje obejmujące psychologiczny test MMSE i zastosowane metody statystyczne, których dobór uważam za właściwy.

Kolejna część dysertacji pt. *Wyniki* zawiera dokonane obliczenia, które Doktorantka umieszcza w 18 tabelach oraz na 25 rycinach. Pierwsze z nich porównują wartości rCBV i z-score rCBV w badaniu MR pomiędzy grupami AD, MCI i kontrolną, drugie - wartości FDE w badaniu PET pomiędzy AD i MCI. Dalej znajduje się analiza czułości, swoistości i dokładności parametrów rCBV, z-score CBV oraz z-score PET. Końcowa część *Wyników* to analiza korelacji powyższych parametrów: - rCBV i z-score PET, - z-score CBV i z-score PET, - rCBV, z-score CBV i z-score PET z MMSE osobno dla grup AD i MCI oraz łącznie dla obu tych grup.

Rozdział 5-ty pt. „Dyskusja” podzielony jest na dwie, merytoryczne części. Część pierwszą stanowi omówienie *Materiału i Metodyki*, drugą - uzyskanych obserwacji. Ten nieco nietypowy podział wydaje się właściwy. Wprawdzie zwykle uzasadnienie doboru grupy badawczej i kontrolnej oraz przedstawienie sposobu realizacji projektu naukowego znajdują się jedynie w rozdziale *Materiał i Metoda* to jednak tu Doktorantka wyjątkowo szeroko uzasadnia i komentuje podjęte decyzje, co konieczne ze względu na złożoność badania - choćby ciągle aktualizowanych kryteriów diagnostycznych, wpływu wieku na wyniki badań obrazowych i psychologicznych czy mnogość technik perfuzyjnych w rezonansie magnetycznym.

Tak wyczerpujące omówienie niewątpliwie wykracza poza zwyczajowy opis materiału i metody, stąd jego umieszczenie w rozdziale *Dyskusja*.

Za szczególnie ciekawe uważam wprowadzenie do projektu parametru z-score CBV, który mógł najściślej odpowiadać wynikom FDE-PET, a tym samym umożliwić najbardziej obiektywne porównanie perfuzji mózgowej z metabolizmem glukozy w danej okolicy mózgowej. Również wybór analizowanych okolic mózgowych, z ominięciem pierwotnej kory czuciowo-ruchowej, wzrokowej oraz układu limbicznego uważam za jednoznacznie właściwy.

Istotę każdej dysertacji stanowi omówienie uzyskanych wyników i tu należy podkreślić wysoki poziom dyskusji przeprowadzonej przez Autorkę. W sposób bardzo przemyślany ocenia poczynione obserwacje i obliczone korelacje poruszając się swobodnie w złożonym obszarze anatomiczno-fizjologicznym oraz fizycznym. Zwraca uwagę duże oczytanie lek. Aleksandry Wabik. W grupie chorych z AD Autorka uzyskała wyniki perfuzyjnego badania MR zgodne z danymi piśmiennictwa w odniesieniu do płatów skroniowych i ciemieniowych oraz PCG i ACG. Dyskusyjna, znaczna hipoperfuzja w zakresie płatów potylicznych została kompetentnie rozważona. W grupie pacjentów MCI także rezultaty są zgodne z doniesieniami z literatury, podobnie jak wyniki badań PET w obu grupach, przy czym Autorka uzasadnia potrzebę badań metabolizmu glukozy mózgowej u osób z MCI i podejrzeniem AD, niezależnie od innych, nawet najnowszych technik z kręgu medycyny nuklearnej.

Dalej Doktorantka ocenia oba badania diagnostyczne pod względem czułości, swoistości i dokładności zauważając, iż MR i PET mają porównywalną wartość w różnicowaniu pomiędzy pacjentami AD i MCI oraz AD i osobami zdrowymi. W różnicowaniu chorych z MCI oraz osób zdrowych badaniem o najwyższej dokładności pozostaje PET.

Następnie Autorka oceniła określone korelacje. Koniecznie trzeba podkreślić oryginalność rozprawy pod tym względem – w literaturze światowej znajdują się jedynie pojedyncze prace porównujące obie metody. Stąd też Autorka poszerza omówienie o technikę ASL w sposób szeroki obecną w piśmiennictwie, co także należy wysoko ocenić. Lek. Aleksandra Wabik potwierdziła dodatnie korelacje pomiędzy parametrami CBV i PET u chorych z AD oraz u pacjentów z MCI po połączeniu obu grup, co konieczne z powodu ich relatywnie niskiej liczebności. W przekonaniu Recenzentki jest to rzeczywiście jedyny powód braku korelacji w wyizolowanej grupie chorych z MCI. Ważna jest także obserwacja, iż parametr z-score rCBV może być w pełni zastąpiony przez rCBV.

Rozdział *Dyskusja* kończy interesujące omówienie korelacji pomiędzy wynikami badań obrazowych a testem psychologicznym MMSE, które niewątpliwie należy uznać za inspirację dla kolejnych projektów badawczych Autorki.

Rozprawę kończy podsumowanie oraz dwa wnioski końcowe, które jako całość w pełni odnoszą się do postawionych założeń i celów szczegółowych. Nie mniej, w odczuciu Recenzentki podsumowanie nie powinno zastępować precyzyjnego sformułowania wniosków, co przecież stanowi jedną z koniecznych umiejętności prowadzenia badań naukowych.

Przedstawiona rozprawa zawiera przede wszystkim wartościową analizę dwóch, odmiennych pod względem fizycznym rodzajów badań diagnostycznych w niezwykle ważnym problemie społecznym, jaki stanowią choroby otępienne. Wypełnia niewątpliwą lukę w literaturze – lukę badawczą, ale o znacznym potencjale w praktyce klinicznej. Zastąpienie drogich, obciążających i o niskiej dostępności badań metodą PET badaniem rezonansu magnetycznego będącego pozbawionym powyższych ograniczeń w sposób istotny przełożyłoby się na możliwości diagnostyczne pacjentów z chorobami otępiennymi oraz przy ich podejrzeniu.

Nieznaczące uwagi krytyczne zgłaszałam w poszczególnych częściach recenzji; nie odnoszą się one do wartości merytorycznej pracy, ale raczej do jej opracowania. Mam tylko jedno pytanie – czy pomiary w badaniu MR były wykonywane jedynie przez le. Aleksandrę Wabik?

Oczywiście Autorka nie uniknęła błędów stylistycznych czy edytorskich np. Doktorantka obawia się pisania w pierwszej osobie, co wysoce nieślusne! Wszak rozprawa to jak najbardziej jej autorskie dzieło. Jednocześnie pozwoliłoby to uniknąć większości niezręczności językowych. Jednak błędy tego rodzaju nie mają najmniejszego znaczenia i nieobce są wszystkim piszącym, w tym Recenzentce.

Reasumując, uważam przedstawioną mi do recenzji pracę doktorską lek. Aleksandry Wabik za bardzo dobrą, a otrzymane wyniki badań na wysokim poziomie naukowym. Stąd też stwierdzam, że rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.) i wnoszę o dopuszczenie lek. Aleksandry Wabik do dalszych etapów przewodu doktorskiego.