

Dr hab. n. med. Katarzyna Karmelita-Katulska
Zakład Neuroradiologii
Katedry Radiologii Ogólnej i Neuroradiologii
UM w Poznaniu

O c e n a

rozprawy doktorskiej lek. Aleksandra Wabik

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

Choroba Alzheimera jest chorobą zwyrodnieniową mózgu, charakteryzującą się postępującymi zaburzeniami pamięci oraz zachowania, które z czasem całkowicie uniemożliwiają prawidłowe funkcjonowanie chorego w codziennym życiu, wykonywanie pracy oraz zaburzają kontakty społeczne. Choroba Alzheimera jest najczęstszą (50-60%) przyczyną otępienia u osób po 65. roku życia. Według różnych badań epidemiologicznych w Europie choruje na nią ponad 5% osób w tej grupie wiekowej. Zapadalność na chorobę Alzheimera rośnie z wiekiem i ogólnie przyjmuje się, że podwaja się co niecałe 5 lat; wieku dla grupy wiekowej 65-70 lat wynosi 1,5%, a po 80. roku życia - ponad 30%. Ocenia się, że w Polsce na chorobę Alzheimera cierpi ponad 200 tysięcy osób.

Otępienie jest problemem cywilizacyjnym dla starzejącego się społeczeństwa. W starszych grupach wiekowych współuczestniczą inne patologie mające wpływ na funkcje poznawcze głównie o podłożu naczyniowym. Mimo coraz większej ilości pacjentów spełniających kryteria otępienia i choroby Alzheimera. W tym drugim przypadku ciągle nie mamy jednoznacznej odpowiedzi na pytanie dotyczące podłoża rozwijającej się

patologii. Dwie hipotezy: hipoteza kaskady amyloidowej oraz hipoteza naczyniowa odgrywają istotną rolę tłumaczącą zjawisko hipoperfuzji i niedotlenienia mózgu wtórnie prowadzą do degeneracji neuronów tłumacząc etiologię choroby Alzheimera. Nie można również nie wspomnieć o podłożu genetycznym dotyczącym złożonych mutacji chromosomalnych, które zwiększają ryzyko zachorowania.

Pojawienie się w mózgu patologicznych białek: amyloidu β i białka tau wyprzedza wystąpienie objawów w chorobie Alzheimera nawet o 20 lat. Morfologicznym objawem choroby jest zanik tkanki nerwowej, jednym z kryteriów wspomagających rozpoznanie jest stwierdzenie zaniku w przyśrodkowych partiach płatów skroniowych udokumentowane w badaniu MR w ocenie ilościowej na podstawie wizualnej skali punktowej lub oceny wolumetrycznej.

Pod względem częstości zachorowania chorobę Alzheimera w grupie wiekowej powyżej 65 r.ż. wyprzedzają łagodne zaburzenia funkcji poznawczych (MCI), który jest stanem pomiędzy normą a otępieniem. Częstość zachorowania wynosi 10-20%.

W związku z ciągłym rozwojem możliwości terapeutycznych różnicowanie chorób otępiennych na wczesnym etapie ich rozwoju ma ogromny wpływ na ich przebieg.

W ostatnim dziesięcioleciu dokonał się znaczny postęp w dziedzinie neuroradiologii, gdzie szczególne miejsce zajmuje badanie Rezonansu Magnetycznego dający coraz więcej informacji na temat morfologii mózgu oraz mikrokążeńia mózgowego (techniki perfuzji MR) oraz badania PET z zastosowaniem FDG. Technika PET jest badaniem kosztownym dlatego zastosowanie zamiennie badania perfuzyjnego MR budzi coraz więcej nadziei na wprowadzenie nowoczesnych technik obrazowych do kanonu badania rutynowego.

Dlatego z dużym zainteresowaniem podjęłam się recenzji pracy na stopień naukowy doktora nauk medycznych lekarz Aleksandry Wabik. Praca ta powstała w Zakładzie Radiologii Ogólnej, Zabiegowej i Neuroradiologii Katedry Radiologii Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu pod kierunkiem promotora o ogromnym doświadczeniu w dziedzinie neuroradiologii jakim niewątpliwie jest dr hab. n. med. Anna Zimny.

Autorka podjęła badania, które mają znacznie praktyczne dla wykazania korelacji perfuzyjnego badania MR i FDG-PET mózgu u pacjentów z chorobą Alzheimera i z łagodnymi zaburzeniami funkcji poznawczych.

Celem pracy doktorskiej jest ocena wzorca zaburzeń perfuzyjnych w wybranych obszarach mózgu i porównanie wyników badania perfuzyjnego MR techniką T2* DSC z wynikami badania FDG-PET u osób z chorobą Alzheimera i łagodnymi zaburzeniami poznawczymi. Cel główny jest poszerzony o 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.

Zwraca uwagę konkretność i zwięzłość wytyczonych celów, są one jednocześnie bardzo ważne pod względem dalszego postępowania diagnostycznego i są podstawą do zwięzłego podsumowania.

Przedstawiona do oceny praca liczy 134 strony, jest podzielona na 11 rozdziałów.

We wstępie Autorka przedstawia definicję, epidemiologię, kryteria rozpoznania otępienia, choroby Alzheimera i łagodnych zaburzeń poznawczych oraz omawia wpływ badań neuropsychologicznych, laboratoryjnych, genetycznych i neurobrazowania na postawienie rozpoznania.

W rozdziale 2 zostały przedstawione przez Autorkę zwięzłe i merytorycznie założenia i cele pracy rozwinięte w następnych rozdziałach.

Zwracają uwagę liczne tabele i ryciny, które poza nienaganną stroną techniczną, w całości odzwierciedlają omawiane tematy i w jednoznaczny sposób ilustrują wyniki uzyskane przez doktorantkę. Pracę uzupełnia streszczenie napisane w języku polskim i

angielskim. Prawidłowo zebrane, piśmiennictwo liczy 161 pozycji z przeważającą ilością z ostatnich lat.

Materiał badawczy stanowiła grupa 66 pacjentów z równomiernym rozkładem pacjentów z AD i z rozpoznaniem a MCI. Grupa kontrolna stanowiła 16 osób. Badania zostały wykonane w Zakładzie Radiologii Ogólnej, Zabiegowej i Neuroradiologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu w latach 2009 - 2012.

Uważam, że liczba chorych oraz przeanalizowanych zmian jest reprezentatywna i przydatna do założonego opracowania badawczo-statystycznego.

Metodyka badań została zwięźle przedstawiona z przejrzystymi rycinami i tabelami obrazującymi poszczególne etapy oceny badania perfuzyjnego MR i badania FDG-PET.

Analiza statystyczna została przeprowadzona zgodnie z obowiązującymi zasadami publikacji naukowych z dokładnym omówieniem poszczególnych parametrów statystycznych i ich przydatnością w wykonanie analizie.

Wyniki badań zostały udokumentowane na 30 stronach opracowania z obrazowym przedstawieniem najbardziej reprezentatywnych danych.

W przedstawionym opracowaniu omówienie wyników oraz dyskusje przeprowadzono rzeczowo i wyczerpująco. Szczególną uwagę budzi analiza metodyki badania a zwłaszcza analiza akwizycji danych i porównanie różnych technik diagnostycznych aczkolwiek w tym miejscu tj. omówieniu zbyt dużo miejsca poświęciła Autorka na omówienie technik nie wykorzystanych w dysertacji tj. ASL czy technika permeability MRI. Natomiast przedstawienie wyników badań w aspekcie badania MR i FDG-PET jest wyczerpujące i przejrzyste. Jednocześnie uzyskane wyniki są w korelacji do badań innych autorów zwłaszcza pod względem czułości i swoistości oraz dokładności metod w ocenie AD i MCI. Obie metody mają wysoką dokładność w różnicowaniu AD od GK natomiast MR jest dokładniejszy w różnicowaniu AD i MCI, jednak FDG-PET jest najdokładniejszy w różnicowaniu MCI od GK. Jednocześnie sposób przedstawienia rezultatów badań z innych ośrodków naukowych oraz umiejętne porównanie ich z własnymi wynikami świadczy o biegłej znajomości Autorki zasad korzystania z piśmiennictwa.

Uzyskane wyniki w zakresie porównujące perfuzję mózgową u pacjentów z AD i MCI potwierdziły gorszą perfuzję mózgową w grupie pacjentów z AD. Uzyskany przez Autorkę wzorzec zgadzał się z przyjętym powszechnie wzorcem uszkodzenia mózgu w przebiegu degeneracji Alzheimerowskiej o jej typowej lokalizacji: okolice ciemieniowe, skroniowe, PCG i czołowe. Natomiast wzorzec dotyczący MCI obejmował głównie okolice ciemieniową. W przypadku oceny metabolizmu glukozy w badaniu FDG-PET stwierdzono zmniejszenie metabolizmu glukozy u pacjentów z AD. Największe upośledzenie metabolizmu glukozy zaobserwowano w grupie AD i MCI w obszarach płatów ciemieniowych, skroniowych i lewych PCG.

Pracę kończą 2 wnioski, zgodne z uzyskanymi wynikami, odpowiadające założonym celom. W pierwszym wniosku Autorka wykazała w przebiegu MCI i AD wzorzec hipoperfuzji mózgowej w badaniu perfuzyjnym M technika DSC T2* pokrywa się ze wzorcem hipometabolizmu glukozy stwierdzanym w FDG-PET i jest typowy dla wzorca uszkodzenia mózgu w degeneracji alzheimerowskiej. Autorka podkreśla w pierwszym wniosku konieczność wprowadzenia badania dyfuzyjnego do rutynowego protokołu badania przysadki i okolicy okołosiodłowej, ze względu na krótki czas badania i dostępność tej sekwencji w aparatach MR. W drugim wniosku Autorka potwierdziła przydatność badania perfuzyjnego MR jako metody konkurencyjnej dla badania FDG-PET. Natomiast w MCI większą skuteczność ma badanie FDG-PET.

Zachęcałabym Autorkę do dalszych badań w tym zakresie.

Czytając pracę nie dostrzegłam, poza drobnymi błędami natury edytorskiej, błędów merytorycznych. Chcę tylko zwrócić uwagę na streszczenie, gdzie zwyczajowo nie ma konieczności wprowadzenia punktu dyskusji a ewentualne podsumowanie można przenieść do wyników.

Z obowiązku recenzenta pragnę przekazać Autorowi pracy kilka pytań, które mogą być pomocne w dalszych etapach przewodu doktorskiego:

1. W pracy nie podjęto oceny zmian ogniskowych w mózgowiu w sekwencji SWI w ewentualnej ocenie zmian ogniskowych o charakterze mikro- i makrokrwawień występujących w grupie pacjentów AD. Czy Autorka zalecałaby wprowadzenie tej sekwencji w monitorowaniu pacjentów z AD?

2. Czy zastosowanie technik wolumetrycznych (sekwencji 3D) powinno być włączone do rutynowej oceny mózgowia u pacjentów z MCI i AD w celu monitorowania zaniku mózgowia?
3. Czy zastosowanie techniki perfuzji MR uważałaby Autorka za zasadne do wprowadzenia jako rutynowej u pacjentów z AD i/lub MCI? W jakich przypadkach zastosowanie tej techniki jest konieczne?
4. Rozdzielenie omówienia metod innych niż perfuzja MR i przeniesienie do omówienia metod neuroobrazowania.

Uważam przedstawioną do recenzji pracę doktorską za znaczącą i wartą szczegółowego zapoznania się z jej treścią przez radiologów, neuroradiologów, neurologów i neuropsychologów. Pracę uważam za bardzo wartościową pod względem merytorycznym i badawczym oraz rekomenduję ją do rozpropagowania w czasopiśmie radiologicznym. Mam nadzieję, że Autorka będzie kontynuować badania nad prezentowanym zagadnieniem.

Reasumując, uważam że rozprawa doktorska lek. Aleksandry Wabik 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.Mr65, poz. 595, z późn. zm.)

Mam zaszczyt zwrócić się do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie lek. Aleksandry Wabik do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z poważaniem



Dr hab. n. med. Katarzyna Karmelita-Katulaska