

Łódź, dn. 16.11.2020r

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

lek. med. Anny Zacharzewskiej - Gondek

„Ocena wartości badania dyfuzji oraz spektroskopii rezonansu magnetycznego w diagnostyce obrazowej zmian w przebiegu stwardnienia rozsianego.”

Poprzez ciągły, dynamiczny rozwój metoda rezonansu magnetycznego (RM) dostarczyła i dostarcza badaczom, lekarzom, a zwłaszcza radiologom różnorodnych narzędzi do eksploracji zmian patologicznych wielu narządów i układów. Szczególnie interesujące jest wykorzystanie nowych technik w obszarze diagnostyki ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Właśnie w tym obszarze został umiejscowiony projekt naukowy p. Anny Zacharzewskiej – Gondek określający potencjał badań dyfuzyjnych i spektroskopowych w grupie chorych ze stwardnieniem rozsianym (SM). Co ważne, Doktorantka podjęła problem zmian patologicznych w normalnie wyglądającej istocie białej i szarej stanowiący rzeczywisty „hot topic” w dociekaniach badawczych na świecie.

Stwardnienie rozsiane jest najczęstszą nabytą chorobą demielinizacyjną OUN powodującą trwałe inwalidztwo u młodych ludzi, występującą z częstością 1:1000 w państwach Europy i Ameryki Północnej. Szacuje się, że na SM cierpi obecnie około 2,5 mln osób na świecie. Polska należy do strefy o wysokiej częstości występowania SM, zachorowalność wynosi od 45 do 92 osób na 100 tysięcy mieszkańców. Stąd też uważam, iż podjęta przez Doktorantkę problematyka posiada rzeczywiste, wysokie znaczenie społeczne.

Zakład Diagnostyki i Terapii Radiologicznej i Izotopowej
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

92-213 Łódź | ul. Pomorska 251
tel. (042) 201 42 02 | fax. (042) 201 41 11
e-mail: agata.majosl@umed.lodz.pl
www.umed.pl | www. http://zdo.umed.pl/

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska została wykonana w Zakładzie Radiologii Ogólnej, Zabiegowej i Neuroradiologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu pod kierunkiem prof. dr hab. med. Joanny Bładowskiej. To warto podkreślić, gdyż Ośrodek ten jest jednym z wiodących w dziedzinie neuroobrazowania w Polsce oraz na arenie europejskiej.

Jest cyklem trzech, oryginalnych artykułów opublikowanych w recenzowanych czasopismach.

Pracę otwiera wykaz skrótów, spis treści i streszczenia w językach polskim i angielskim. Taka redakcja rozprawy niewątpliwie już na wstępie wprowadza przejrzystość i łatwość odbioru dysertacji. Dalej następuje zwięzłe wprowadzenie zawierające najważniejsze elementy diagnostyki i leczenia chorych z SM oraz podstaw obrazowania dyfuzyjnego i spektroskopii.

Autorka postawiła jako cel pracy doktorskiej ocenę przydatności pomiarów opartych o technikę dyfuzji i spektroskopii rezonansu magnetycznego normalnie wyglądającej istocie białej i szarej u pacjentów z SM, a dokładnie:

1. Rola badania DWI w diagnostyce różnicowej między pacjentami z MS i pacjentami z ogniskami hiperintensywnymi w istocie białej o innym charakterze tzw. WMHs;
2. Znaczenie badania DWI w prognozowaniu odpowiedzi na leczenie interferonem- β ;
3. Zastosowanie badania MRS w prognozowaniu odpowiedzi na leczenie oraz w monitorowaniu leczenia interferonem- β .

Cele są rozszerzone czterema założeniami, które doprecyzowują potencjalne wykorzystanie wyników projektu w praktyce klinicznej.

Wszystkie prace składające się na cykl posiadają współczynnik IF o łącznej wartości **IF - 8,873**, **pkt. - MNiSW 280,00**. Już tu należy zauważyć, iż tak znaczna wartość świadczy o niezwykle wysokim poziomie naukowym dokonań Doktorantki.

Składowe cyklu:

1. Zacharzewska-Gondek A, Pokryszko-Dragan A, Gondek TM, Kołtowska A, Gruszka E, Budrewicz S, Sąsiadek M, Bładowska J. Apparent diffusion coefficient measurements in normal appearing white matter may support the differential diagnosis between multiple sclerosis lesions and other white matter hyperintensities. **J Neurol Sci.** 2019 **15;397:24-30**.
2. Zacharzewska-Gondek A, Pokryszko-Dragan A, Budrewicz S, Sąsiadek M, Trybek G, Bładowska J. The role of ADC values within the normal-appearing brain in the prognosis of multiple sclerosis activity during interferon- β therapy in the 3-year follow-up: a preliminary report. **Sci Rep.** 2020 **30;10:12828**.

- Zacharzewska-Gondek A, Pokryszko-Dragan A, Sąsiadek M, Zimny A, Bładowska J. Magnetic resonance spectroscopy of the normal appearing grey matter in the posterior cingulate gyrus in the prognosis and monitoring of disease activity in MS patients treated with interferon- β in a 3-year follow-up. *J Clin Neurosci.* 2020 79;205-214.

Omówienie *Materiału i Metodyki* kolejno wszystkich trzech artykułów stanowi natsepną część rozprawy p. Anny Zacharzewska – Gondek.

Na pierwszy z nich składają się grupy: chorych z SM (n=66), ze zmianami hyperintensywnymi istoty białej (n=66) oraz grupa kontrolna (n=64), właściwie dobrane pod względem wieku i płci. Dalej następuje precyzyjny opis umiejscowień obszarów zainteresowania, który oceniam jako właściwy.

W *Materiale i Metodyce* drugiej z prac znalazło się 87 pacjentów z SM, dalej zakwalifikowanych do dwóch grup – przed włączeniem leczenia (n=45) oraz po jednym roku leczenia (n=42). Sposób kwalifikacji chorych dobrze ilustruje zamieszczony w artykule schemat.

Jednak ani w opisie pierwszej publikacji, ani drugiej nie znalazłam sposobu, w jaki była przeprowadzana ocena liczby plak, a co stanowiło jedno z kryteriów wykluczenia. W rozumieniu Recenzentki musiała być wykorzystana jedna z aplikacji segmentujących struktury mózgowe – ale która z nich?

W trzeciej z prac zbadano 41 chorych i 41 zdrowych ochotników, u których zbadano stosunki metabolitów NAA/CR, Cho/Cr i ml/Cr w okolicy tylnej części zakrętu obręczy metoda pojedynczego voxela.

Przedstawienie trzech modeli punktów końcowych – predykcji i czasu wystąpienia negatywnego punktu końcowego oraz powodu jego utraty (NEDA) zależnych od przyjętej metody statystycznej nie budzi wątpliwości.

Część *Materiał i Metoda* kończy przedstawienie zastosowanych metod statystycznych. Należy mocno podkreślić znaczną złożoność wykorzystanego warsztatu statystycznego, zwłaszcza w zakresie dwóch ostatnich prac. Mimo różnorodnego charakteru bardzo licznych danych dobór metod statystycznych jest niezwykle celny i logiczny, a uzasadnienie ich zastosowania przejrzyste. Niewątpliwie jest to owocem doskonałej współpracy z profesorem A. Tukiendorfem. Nie mniej, nie sposób nie docenić wyjątkowej i w tym zakresie wiedzy Doktorantki, która głęboko rozumie wykorzystane narzędzia statystycznej analizy i z pełną świadomością i swadą interpretuje uzyskane na ich podstawie wyniki.

Najciekawszą część w każdym projekcie badawczym, co oczywiste, stanowią *Wyniki*. Obserwacjami poczynionymi przez p. Anna Anny Zacharzewska – Gondek w pierwszym artykule są podwyższone wartości współczynnika ADC w normalnie wygalającej istocie białej chorych na SM okolicznych, czołowo-ciemieniowych, a zwłaszcza skroniowych zarówno w odniesieniu do osób zdrowych, jak i ze zmianami hyperintensywnymi istoty białej. Ma to bezpośrednie przełożenie na praktykę lekarską, gdyż różnicowanie zmian demielinizacyjnych w stwardnieniu rozsianym z ogniskami nieprawidłowego sygnału o innej etiologii stanowi codzienny, ważki problem kliniczny o kluczowym znaczeniu w leczeniu pacjentów neurologicznych.

W drugiej z prac Doktorantka stwierdziła, iż współczynnik ADC jest powiązany z NEDA – dla chorych przed wdrożeniem leczenia w okolicach podnamiotowych tj. w istocie białej obu półkul mózdzku i moście, dla chorych po rocznej terapii interferonem- β w okolicach nadnamiotowych tj. w okolicach czołowych, czołowo-ciemieniowych i skroniowych. Niezwykle interesująca jest dalsza analiza czynników demograficznych, klinicznych i radiologicznych z NEDA. P. Anna Zacharzewska – Gondek udowodniła, iż największe znaczenie posiada tu obecność ognisk ulegających wzmocnieniu kontrastowemu w odniesieniu do ryzyka i czasu utraty radiologicznego aspektu NEDA i wyjściowa niepełnosprawność dla klinicznego aspektu NEDA w grupie chorych przed leczeniem. Natomiast w grupie pacjentów po rocznej terapii największą rolę odgrywała liczba ognisk demielinizacyjnych w powiązaniu z ryzykiem i czasem utraty klinicznego aspektu NEDA.

W trzecim z cyklu artykule Doktorantka zaobserwowała zmienioną zawartość metabolitów w korze zakrętu obręczy u chorych na SM tzn. obniżenie stosunku NAA/Cr i podwyższenie Cho/Cr w odniesieniu do grupy kontrolnej udowadniając w ten sposób obecność zmian w niezmienionej istocie szarej. Nie stwierdziła jednak znaczenia powyższych wskaźników jako parametrów mających znaczenie rokownicze w określaniu odpowiedzi na leczenie. Jedynie poprawa w zakresie obydwu wskaźników i tylko pomiędzy 1-szym i 2-gim rokiem leczenia interferonem- β wskazywała na 6-krotne podwyższenie dobrej odpowiedzi na ww terapię. Wartość rokowniczą p. Anna Zacharzewska – Gondek znalazła wśród innych ocenianych parametrów tj. wiek chorych oraz wyjściowa niepełnosprawność.

W ograniczeniach artykułów Autorka wskazuje na relatywnie niską liczebność grup badawczych. Pozwolę sobie nie zgodzić z tą opinią. Uzyskanie w miarę homogennych populacji chorych na SM zarówno pod względem klinicznym, jak i radiologicznym jest niebywale trudne i restrykcyjne kryteria włączenia zastosowane przez Doktorantkę musiały zakładać a priori niższą liczbę pacjentów. Jestem

jednak głęboko przekonana, że warto było podjąć właśnie taką decyzję wzmacniając istotnie tym samym siłę poczynionych obserwacji.

Dysertację zamyka 7 wniosków, które ściśle odpowiadają postawionym celom i logicznie wynikają z przeprowadzonych analiz uzyskanych wyników.

Ostatecznie w rozprawie znajdujemy pełne wersje wszystkich 3 artykułów będących jej podstawą. A na koniec - uzupełnienia w postaci noty biograficznej Autorki oraz oświadczenia współautorów prac.

Recenzowana rozprawa jest ambitnie zaplanowanym cyklem mającym na celu odnalezienie parametrów technik dyfuzyjnych i spektroskopii rezonansu magnetycznego pełniej opisujących stan OUN u chorych na SM oraz co szczególnie cenne, o potencjale rokowniczym dla powszechnie stosowanej terapii pierwszej linii. Tym samym Doktorantka podjęła problematykę niezwykle ważką jako zadanie badawcze, ale i kliniczne. Wszak stwardnienie rozsiane to jednostka chorobowa o dużym znaczeniu społecznym. Precyzyjnie zaplanowany projekt badawczy, doskonale dobrane narzędzia metodyczne, komunikatywne przedstawienie wyników, ich wnikliwa interpretacja świadczą o wysokich umiejętnościach Doktorantki na polu prowadzenia badań naukowych. Nie mam żadnych uwag krytycznych do dysertacji, a o jej wyrównanym, rzadko spotykanym w odniesieniu do rozpraw doktorskich, niezwykle wysokim poziomie jednoznacznie świadczy publikacja artykułów w renomowanych czasopismach europejskich.

Reasumując, oceniam przedstawioną mi do recenzji pracę doktorską lek. med. Anny Zacharzewskiej – Gondek niezwykle pozytywnie. 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. med. Anny Zacharzewskiej – Gondek do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie ze względu na bardzo wysoki poziom naukowy cyklu poszerzający obecny stan wiedzy na temat stwardnienia rozsianego i duże walory praktyczne całego cyklu stawiam wniosek o nagrodzenie tej pracy jako wyróżniającej się.

Agata Majos

