

Gliwice, dn. 6.12.2020

Prof. dr hab. n. med. Barbara Bobek-Billewicz
Narodowy Instytut Onkologii – Państwowy Instytut Badawczy
im. Marii Skłodowskiej – Curie oddział w Gliwicach

Recenzja

**Rozprawy doktorskiej lek. Anny Zacharzewskiej-Gondek
p.t. „Ocena wartości badania dyfuzji oraz spektroskopii rezonansu
magnetycznego w diagnostyce obrazowej zmian w mózgowiu w przebiegu
stwardnienia rozsianego”
promotor prof.dr hab.med. Joanna Bładowska**

przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lekarz Anny Zacharzewskiej-Gondek składa się z 3 prac opublikowanych, streszczenia w języku polskim i angielskim, wprowadzenia do omówienia rozprawy doktorskiej, celów i założeń pracy, materiału i metodyki pracy, podsumowania wyników i wniosków, piśmiennictwa, informacji o źródłach finansowania badań, noty biograficznej Doktorantki, oświadczeń współautorów prac , wykazu skrótów.

Cykl tworzący rozprawę doktorską obejmuje trzy następujące opublikowane artykuły:

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 Feb 15;397:24-30.
doi: 10.1016/j.jns.2018.12.018.
(IF 3.115, Pkt. MNiSW: 70)
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 Jul 30;10(1):12828.

doi: 10.1038/s41598-020-69383-3.

(IF 3.998, Pkt. MNiSW: 140)

3. Zacharzewska-Gondek A, Pokryszko-Dragan A, Sąsiadek M, Zimny A, Bladowska 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 Sep 79;205-214.

doi: 10.1016/j.jocn.2020.07.045

(IF 1.760, Pkt. MNiSW: 70)

We wszystkich pracach lek. Anna Zacharzewska-Gondek jest pierwszym autorem, a łączna punktacja za cykl przedstawionych prac wynosi: IF = 8,873; liczba punktów MNiSW= 280. Na podkreślenie i uznanie zasługuje fakt, że każda praca z cyklu jest pracą oryginalną, opublikowaną w czasopiśmie recenzowanym z listy filadelfijskiej.

Wprowadzenie zaawansowanych technikach rezonansu magnetycznego (MR) takich jak: spektroskopia rezonansu magnetycznego (MRS - *magnetic resonance spectroscopy*), badanie perfuzyjne MR (PWI – *perfusion weighted imaging*) oraz metody oparte na analizie dyfuzji (DWI – *diffusion-weighted imaging*) z uwzględnieniem badania tensora dyfuzji MR (DTI – *diffusion tensor imaging*) umożliwia obrazowanie czynnościowe / funkcjonalne . Badanie 1H MRS pozwala na ocenę *in vivo* metabolizmu badanych tkanek (niestety w bardzo ograniczonym zakresie) , badanie PWI umożliwia analizę mikrokrążenia na poziomie włóściakowym, natomiast badanie DWI obrazuje kształt i wielkość przestrzeni zewnątrzkomórkowej na podstawie swobody ruchu cząsteczek wody w tej przestrzeni a obrazowanie tensora dyfuzji na ocenę anizotropii dyfuzji. Metody te pozwalają na lepszą niż obrazowanie morfologiczne charakterystykę tkankową , uwidocznienie zmiany niewidoczne w obrazowaniu morfologicznym. Dotyczy to także obrazowania mózgu i m.in. dokładniejszej oceny istoty białej i szarej.

Rola tych metod w obrazowaniu zmian zapalnych/demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w prawidłowo wyglądającej istocie białej i szarej (NAWM – *normal appearing white matter*, NAGM – *normal appearing grey*

matter) nie jest ostatecznie określona, a liczba publikacji poświęcona temu zagadnieniu nie jest zbyt duża .

Uważam, że temat rozprawy doktorskiej lekarza Anny Zacharzewskiej - Gondek za intersujący i ważny zarówno z poznawczego jak i klinicznego punktu widzenia. Jest to także temat nowatorski a tworzące rozprawę opublikowane prace uzupełniają literaturę dotyczącą obrazowania w stwardnieniu rozsianym.

Rozprawę otwiera wstęp stanowiący omówienie problematyki SM jak również roli strukturalnego badania MR w diagnostyce różnicowej SM z innymi stanami , w których stwierdza się zmiany hiperintensywne w istocie białej (tzw. WMHs – *white matter hyperintensities*) oraz w ocenie odpowiedzi na leczenie lekami immunomodulującymi. Następnie Doktorantka przedstawiła podstawy fizyczne dwóch wybranych zaawansowanych metod obrazowania – obrazowania metodą dyfuzji (DWI) i protonowej spektroskopii rezonansu magnetycznego (1H MRS).

Cele rozprawy doktorskiej Doktorantka sformułowała następująco:

1. Rola badania DWI w diagnostyce różnicowej między pacjentami z SM 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 .

Pierwsza publikacja dotyczy diagnostyki różnicowej nieleczonych pacjentów z SM a chorymi z innymi zmianami hiperintensywnymi w istocie białej (WMHs) o lokalizacji typowej dla choroby małych naczyń mózgowych, z użyciem współczynnika dyfuzji ADC (*apparent diffusion coefficient*). Doktorantka wykazała, że wartości współczynnika ADC w prawidłowo wyglądającej istocie białej obu okolic czołowych, czołowo-ciemieniowych i skroniowych są u pacjentów z SM na wczesnym etapie choroby istotnie wyższe w porównaniu z pacjentami z WMHs i grupą kontrolną.

Druga praca koncentruje się na ocenie dyfuzji u pacjentów z SM w prognozowaniu odpowiedzi na leczenie IFN- β w 3-letniej obserwacji od rozpoczęcia leczenia. Pacjenci zostali podzieleni na dwie grupy, w zależności od czasu wykonania wyjściowego

badania MR – osobnej analizie została poddana grupa pacjentów z pierwszym badaniem MR wykonanym przed rozpoczęciem leczenia oraz grupa pacjentów z pierwszym badaniem MR wykonanym po 1 roku leczenia. Głównym prognozowanym punktem końcowym była słaba odpowiedź na leczenie definiowana jako brak NEDA (*no evidence of disease activity*). Prognozowanie odpowiedzi na leczenie jest jednym z najważniejszych tematów nie tylko w SM. Badania przeprowadzone przez Doktorantkę wykazały przydatność pomiarów współczynnika ADC w prognozowaniu wczesnej odpowiedzi na leczenie immunomodulujące pierwszej linii u pacjentów SM, a na uwagę zasługuje fakt, iż wartość współczynnika ADC w określonych lokalizacjach istoty białej prawidłowo wyglądającej osiągała lepsze parametry w metodzie walidacji krzyżowej niż inne dane otrzymane z analizy strukturalnego badania MR czy dane kliniczno-demograficzne.

Doktorantka wykazała się znajomością problematyki oceny odpowiedzi na leczenie u pacjentów z SM oraz warsztatu statystycznego stosowanego w modelach predykcyjnych.

Celem trzeciej pracy cyklu było określenie przydatności badania spektroskopii rezonansu magnetycznego w prognozowaniu odpowiedzi na leczenie interferonem- β u pacjentów z SM oraz w monitorowaniu skutków leczenia. W tej pracy do badania zostali zakwalifikowani pacjenci z SM, którzy mieli wykonane badanie MRS po 1 i po 2 roku leczenia. Doktorantka wykazała, że stosunki metabolitów w prawidłowo wyglądającej korze tylnej części zakrętu obręczy w badaniu wyjściowym nie były przydatne z prognozowaniem wyników leczenia w 3-letniej obserwacji. Natomiast wykazano, że poprawa NAA/Cr i Cho/Cr zdefiniowana jako podwyższenie lub utrzymanie wartości NAA/Cr z jednoczesnym obniżeniem lub utrzymaniem wartości Cho/Cr była silnie powiązana z dobrą odpowiedzią na leczenie w tym samym przedziale czasowym.

Wnioski w większości wynikają z przeprowadzonych badań i potwierdzają realizację celów rozprawy doktorskiej :

1. Badanie DWI jest nieinwazyjną, prostą i czułą metodą diagnostyczną pozwalającą na wykrycie zaburzeń w prawidłowo wyglądającej istocie białej mózgowia u pacjentów chorujących na stwardnienie rozsiane, pomimo braku widocznej patologii w konwencjonalnych obrazach MR.

2. Pomiar współczynnika dyfuzji ADC wydaje się obiecującym narzędziem przydatnym w diagnostyce różnicowej między zamianami demielinizacyjnymi w przebiegu MS a obecnością ognisk hiperintensywnych w istocie białej o innym charakterze typu WMHs jak również w prognozowaniu odpowiedzi na leczenie IFN- β w 3-letniej obserwacji.
3. Badanie MRS jest nieinwazyjnym badaniem umożliwiającym ocenę metabolizmu mózgowia *in vivo*.
4. Badanie MRS w pacjentów z MS wykazuje zaburzenia stężeń metabolitów w zakresie tylnej części zakrętu obręczy w porównaniu z osobami zdrowymi, co przemawia za zajęciem istoty szarej przez proces patologiczny w przebiegu stwardnienia rozsianego.
5. Badanie MRS może odgrywać rolę w monitorowaniu skutków leczenia IFN- β : stabilizacja lub poprawa w zakresie stosunków NAA/Cr razem z Cho/Cr wydaje się powiązana z jednoczasowym utrzymaniem dobrej odpowiedzi na leczenie (NEDA).
6. Badanie MRS wykonane po 1. roku leczenia IFN- β nie pozwala na prognozowanie odpowiedzi na leczenie w 3-letniej obserwacji.
7. Standaryzacja protokołów badań MR mózgowia z użyciem techniki DWI i MRS oraz sposobów przetwarzania danych pomiędzy zakładami radiologii, jak również walidacja metody na większych grupach pacjentów jest niezbędna, aby możliwe było szerokie wykorzystywanie tych technik w praktyce klinicznej.

Stwierdzenie we wniosku nr 3 jest prawdziwe, ale wykonane przez Doktorantkę badania dotyczyły zbyt małej grupy tak chorych jak i patologii mózgu aby na ich podstawie formułować taki wniosek. Także początek wniosku nr 1, że DWI jest metodą nieinwazyjną i prostą choć niewątpliwie prawdziwe nie wynika z przedstawionych prac.

Dyskusje w pracach oryginalnych napisane są z dużą znajomością zagadnienia, bardzo ciekawie. Doktorantka porównuje swoje wyniki z publikowanymi wcześniej wykazując się umiejętnością ich krytycznej i wnikliwej analizy.

Ryciny w pracach opublikowanych będących podstawą rozprawy doktorskiej lek. Eweliny Marciniewicz są bardzo dobrej jakości, starannie dobrane i opisane.

Piśmiennictwo we wszystkich trzech pracach jest dobrze dobrane, zawiera aktualne pozycje.

Reasumując, przedstawioną mi do recenzji rozprawę doktorską lek. Anny Zacharzewskiej-Gondek p.t. „Ocena wartości badania dyfuzji oraz spektroskopii rezonansu magnetycznego w diagnostyce obrazowej zmian w mózgowiu w przebiegu stwardnienia rozsianego” oceniam bardzo wysoko. Uważam, że rozprawa ta stanowi oryginalne rozwiązanie przez Doktorantkę zagadnienia naukowego, świadczy o dużej wiedzy Autorki w zakresie podjętego tematu oraz potwierdza umiejętności Doktorantki do prowadzenia pracy naukowej. Uważam, że przedstawiona mi do recenzji praca doktorska lek. Anny Zacharzewskiej-Gondek w pełni spełnia wymogi stawiane rozprawom doktorskim wynikające z Ustawy o Stopniach i Tytule Naukowym.

Wnoszę przeto do Wysokiej Rady Dyscypliny Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o dopuszczenie lek. Anny Zacharzewskiej-Gondek do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. n. med. Barbara Bobek-Billewicz

KIEROWNIK
Zakładu Radiologii i Diagnostyki Obrazowej

prof. dr hab. n. med. Barbara Bobek-Billewicz