

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach  
Katedra i Zakład Radiologii Lekarskiej i Radiodiagnostyki  
41-800 Zabrze, ul. 3-go Maja 13/15  
tel. +48 (32) 370 42 48 fax.+48 (32) 370 42 47  
roenzab@sum.edu.pl

prof. nadzw. SUM dr hab. n. med. Ewa Kluczevska

Katowice 25.04.2021

## RECENZJA

rozprawy na stopień doktora mgr inż. Patrycji Mazgaj pt.

**„ Użyteczność techniki MRI w badaniach stwardnienia rozsianego mózgowia“**

Przedstawiona do oceny praca porusza bardzo aktualną i istotną z praktycznego punktu widzenia problematykę znaczenia nowoczesnych technik rezonansu magnetycznego jako narzędzia do obrazowania zmian demielinizacyjnych w stwardnieniu rozsianym (SR), które jest jedną z najczęstszych, przewlekłą, postępującą chorobą OUN. Proces demielinizacji klinicznie objawia się pogarszaniem sprawności fizycznej chorego oraz postępującym deficytem neurologicznym, jest najczęstszą nieurazową przyczyną niepełnosprawności u ludzi młodych. Średnia długość życia chorych jest o ok. 10-15 lat krótsza niż w populacji ogólnej, a wiedza o etiopatogenezie SM i jego neurobiologii jest nadal niepełna. Znaczna część postępu w leczeniu wynika m.in z rozwoju nowoczesnych technologii diagnostycznych, w tym metod neuroobrazowania. W tym świetle podjęta przez Autorkę próba oceny użyteczności techniki MRI w badaniach stwardnienia rozsianego jest wielce oczekiwana, dlatego z dużym zainteresowaniem podjęłam się recenzji tej pracy. Wybór tematu badań przez Doktorantkę, oceniam bardzo wysoko, zarówno w aspekcie poznawczym jak i praktycznym.

Badanie MR jest badaniem z wyboru w diagnostyce i ocenie przebiegu naturalnego choroby oraz skuteczności terapii. W ostatnich latach w patogenezie SR podkreśla się występowanie zmian w całym mózgowiu i jego elementach, zarówno w istocie białej jak i szarej mózgu, które stopniowo doprowadzają do zaniku mózgowia i jego składowych. Ocena atrofii zapewnia bardziej dokładną niż inne zmienne, ocenę stanu chorego i może być parametrem określającym postęp choroby w czasie jej trwania. Pragnę sprostować sformułowanie podane we Wstępie: „...analizy ilościowe pozwalają na śledzenie postępów choroby oraz monitorowanie stosowanych terapii lekowych, co z klinicznego jak i

naukowego punktu widzenia jest pożądane, ale w Polsce rzadko stosowane”, ponieważ od 2013 roku diagnostycznie i dla potrzeb oceny nowych programów lekowych, w Pracowni MR w Zabrze współpracującej z Kliniką Neurologii SUM w Zabrze, w której stosowane są nowoczesne programy lekowe, badania tego typu są prowadzone i uwzględniane w opisach wykonywanych badań MR.

Przedstawiona do recenzji dysertacja liczy 117 stron i składa się z 8 zasadniczych rozdziałów, objaśnienia skrótów, spisu rysunków (ryc 66) i 25 tabel, bibliografii oraz spisu publikacji i konferencji, ma typowy układ prac doktorskich. Układ rozdziałów i ich proporcje są dobrze dobrane, a całość pracy jest przejrzysta i przystępna dla czytającego. Zdjęcia MR, tabele i wykresy są umieszczone w tekście pracy, co ułatwia zapoznanie się z danymi. Piśmiennictwo liczy 76 pozycji, niemal wyłącznie zagranicznych – zawiera wszystkie istotne doniesienia ostatnich lat dotyczące omawianego problem: 40 pozycji z ostatnich 10 lat, łącznie z najnowszymi z 2020r (piśm. nr 45); dobór oceniam jako uzasadniony merytorycznie i w pełni wykorzystany. Nasuwa się pytanie: czy Autorka miała dostęp do publikacji (piśm 6) z 1868 r której autorem był JM Charcot opisujący po raz pierwszy plaki demielinizacyjne?

We wstępie, zawierającym trzy podrozdziały Autorka obszernie i wyczerpująco wprowadza czytelnika w podstawowe problemy, będące istotą dalszego ciągu rozprawy doktorskiej. W podrozdziałach przedstawia aktualny stan wiedzy na temat neurodegeneracji OUN, epidemiologii, diagnostyki, przebiegu i leczenia choroby SM. Zasadnicza część wstępu dotyczy najważniejszych aspektów technik obrazowania MR zmian w centralnym układzie nerwowym. Autorka podkreśla wysoką przydatność zarówno rutynowo stosowanych protokołów badawczych MR jak i rozszerzonych, w tym obrazowania dyfuzji wody (DWI, ADC, IR w tym FLAIR, DIR, T1-MPRAGE (sekwencja 3D T1 zależna) w rozpoznawaniu jak i ocenie stopnia zaawansowania choroby. Określa wartość rzadziej stosowanych sekwencji, jak DIR, które lepiej różnicują zmiany w istocie szarej niż techniki konwencjonalne - a rodzaj i ilość/liczba zmian korelują ze skalą kliniczną rozpoznania choroby. Kolejno szeroko omawia i pozycjonuje rolę obrazowania objętościowego 3DTI, które pozwala na obiektywną ocenę tempa (?) zaniku mózgowia i jego podstruktur, co jest niezwykle ważne przy wyborze sposobu leczenia, a także do oceny jego skuteczności i efektów klinicznych. Praca pod tym względem ma charakter pionierski. Zawarte w tym rozdziale informacje są istotne i przejrzyste przedstawione, chociaż niektóre z nich (np.

dotyczące atrofii mózgu) wymagają pewnego uzupełnienia lub komentarza – np. atrofia mózgu oceniana w kolejnych badaniach tego samego pacjenta. Wstęp pracy, sam w sobie, stanowi bardzo dobry artykuł poglądowy z pogranicza neuroradiologii i diagnostyki MR .

Cel pracy sprecyzowano w sposób zwięzły i rzeczowy na stronie 34. Obejmuje przedstawienie możliwości oceny jakościowej i ilościowej mózgowia metodą obrazowania MR uwzględniając obliczenia wolumetryczne, w tym wartości współczynnika BPF (współczynnika frakcji miąższu mózgu) oraz narzędzi do automatycznego wykrywania i segmentacji zmian demielinizacyjnych w SR. W badaniach nie uwzględniono dynamiki atrofii mózgu z uwzględnieniem płci – brak badań powtórnych co zostało wyjaśnione we Wstępie i w rozdziale 6.3 na str.74.

Badaniem objęto 56 osób z rozpoznaniem klinicznym SR, w większości z postacią rzutowo-remisyjną, których zakwalifikowano do dwóch grup badawczych: grupa 1 - analiza jakościowa obrazów MR pacjentów z SR (analiza parametrów sygnału w istocie białej i szarej) - 25 kobiet w wieku 25 do 59 lat oraz grupa 2 - badania atrofii mózgu pacjentów z SR nie leczonych lekami modyfikującymi przebieg choroby - 31 osób: 23 kobiety i 8 mężczyzn o średniej wieku nieco powyżej 40 lat. Grupa kontrolna uwzględniona w badaniu wynosiła 6 ochotników (z powodów klinicznych grupę kontrolną oparto na doniesieniach literaturowych (str 35).

Analiza obejmowała:

Badanie wpływu segmentacji na obliczenie współczynnika BPF (współczynnik frakcji miąższu mózgu) z grupy 1,

Analizę zastosowania metod wolumetrycznych w monitorowaniu terapii lekowych pacjentów chorujących na SR – 9 kobiet leczonych w programie lekowym (interferon beta) przez dwa lata

Analizę użyteczności narzędzia do automatycznego wykrywania i segmentacji zmian demielinizacyjnych – 8 pacjentek nie leczonych lekami w programach lekowych.

Analizowano w badaniu sekwencje, oceniając głównie stwierdzenie obecności plak, powierzchnię zmiany, średnią intensywność sygnału, wartość minimalną i maksymalną sygnału, gęstość integralną - pomiary wykonywano analogicznie dla wszystkich ocenianych sekwencji. W badaniach wykorzystano oprogramowanie open-source – SPM12 oraz CAT2 stosowane do analiz w zakresie anatomii obliczeniowej. Sposób przygotowania danych do analiz gwarantował dokładność pomiaru oraz ich wiarygodność w porównywaniu zmian w poszczególnych sekwencjach. Autorka dokładnie omawia metody i narzędzia, którymi się posługiwała, zarówno oprogramowanie zastosowane do pomiarów objętości mózgowia i jego

składowych, jak i metody statystyczne. W analizie statystycznej wykonano w programie Statistica 13 testu t zależnego dla jednej próby w celu szacowania wyników w zależności od wieku. Dla sprawdzenia normalności rozkładów i jednorodności wariancji zastosowano test Shapiro-Wilka. Istotne wyniki uwzględniono dla różnic dla  $p < 0,05$ . Zastosowane metody obliczeniowe są odpowiednimi do retrospektywnego charakteru pracy.

W rozdziale „Wyniki” mgr inż. Patrycja Mazgaj prezentuje szczegółową analizę statystyczną danych. Ogromna ilość danych, którymi zajmowała się Doktorantka przedstawiona jest w kolejnych, oddzielnych tabelach i wykresach, porównujących uzyskane wyniki dotyczące objętości jamy czaszki oraz mózgowia i jego składowych (objętość, płynu mózgowo rdzeniowego, istoty szarej i białej) w pojedynczych badaniach i poszczególnych analizowanych grupach chorych.

Analiza parametrów wolumetrycznych wykazała wyraźne różnice objętości mózgowia w różnych grupach wiekowych: zmniejszanie się objętości mózgu: zmniejszenie się ilości istoty szarej i kory mózgu oraz zwiększenie objętości CSV – przestrzeni podpajęczynówkowej i zbiorników mózgowych. Cenną jest również ocena atrofii w anatomicznych strukturach półkul mózgowia – u pacjentów z SR zaobserwowano wyraźny zanik w strukturach głębokich istoty szarej (wyspa, jądro ogoniaste) bez atrofii wzgórza.

Rozdział “Dyskusja “ zawiera komentarze do poszczególnych elementów badania np do zaniku mózgu, zaniku istoty szarej, do oceny zaniku mózgowia w zależności od płci. Ten podział pozwala uporządkować dane z rozdziału “Wyniki”. Rozdział 8 – „Podsumowanie” wykazuje doskonale rozeznanie Autorki w piśmiennictwie dotyczącym omawianego tematu i umiejętność krytycznej oceny własnych wyników w konfrontacji z poglądami innych autorów. Na podstawie opracowania statystycznego Autorka stwierdziła postępujące z czasem trwania choroby zmniejszenie objętości mózgu, zmniejszenie objętości istoty szarej jako całości oraz samej kory mózgu u chorych na Stwardnienie rozsiane. Doktorantka nie stwierdziła zmiany objętości istoty białej mózgu co potwierdza fakt, że SM nie jest tylko chorobą istoty białej o czym była mowa na początku.

Wyniki badań przedstawiono w sposób jasny, uzupełniając je bardzo czytelnymi, starannie wykonanymi wykresami, tabelami oraz rycinami, obrazującymi merytoryczną część rozprawy. Autorka potwierdziła wysoką wartość badań wolumetrycznych, wykazujących zanik zwłaszcza istoty szarej, co ma duże znaczenie w ocenie neurologicznej stanu pacjenta. 19iTak zaproponowana i przeprowadzona analiza wolumetryczna ma charakter oryginalny i

jest unikalna w dostępnym piśmiennictwie. Całość rozprawy kończy jej logiczne podsumowanie.

Nie dopatrzyłam się w pracy żadnych istotnych uchybień merytorycznych i metodycznych. Praca jest napisana pod każdym względem poprawnie, dobrą polszczyzną a wybrany temat ma znaczenie praktyczne, co zasługuje na szczególne wyróżnienie. Doktorantka nie ustrzegła się pewnych błędów redakcyjnych nie zmieniających jednak oceny pracy. Podsumowując mam nadzieję, że Autorka będzie kontynuowała pracę nad prezentowanym zagadnieniem. Przedstawiony materiał, dyskusja dostarcza dowodów, że konieczne jest wprowadzanie szczegółowych badań objętościowych mózgowia do codziennej praktyki, gdyż mają dla chorych wysoką wartość diagnostyczną i rokowniczą.

Stwierdzam, że oceniana praca spełnia wszelkie wymogi stawiane rozprawom doktorskim i przedstawiam Wysokiej Radzie Instytutu Fizyki Uniwersytetu Śląskiego w Katowicach wniosek o dopuszczenie mgr inż. Patrycji Mazgaj do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie biorąc po uwagę duże walory poznawcze pracy, aktualność tematu, doskonałą warsztat naukowy, dociekliwość i równocześnie umiejętność interpretacji wyników przedstawiam Wysokiej Radzie Instytutu Fizyki Uniwersytetu Śląskiego w Katowicach wniosek o przyznanie Autorce wyróżnienia oraz wystąpienie o nagrodę do Władz Uczelni.

Kierownik Katedry Radiologii i Radiodiagnostyki Lekarskiej w Zabrze  
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach  
Prof. nadzw. SUM dr hab. n. med. Ewa Kluczevska

KIEROWNIK  
Katedry i Zakładu Radiologii Lekarskiej  
i Radiodiagnostyki  
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach  
dr hab. n. med. Ewa Kluczevska  
prof. nadzw. SUM