

## Ocena

rozprawy doktorskiej lek. med. Marcina Hartela pt

### **ANALIZA OBJĘTOŚCI MÓZGOWIA ORAZ ISTOTY BIAŁEJ I SZAREJ U CHORYCH NA STWARDNIENIE ROZSIANE O RÓŻNYM CZASIE TRWANIA CHOROBY**

Stwardnienie rozsiane jest przewlekłą, postępującą chorobą ośrodkowego układu nerwowego, która charakteryzuje się obecnością rozsianych ognisk demielinizacji i aksonopatii w obrębie mózgu i rdzenia kręgowego. Proces demielinizacji czyli rozpadu osłonek mielinowych prowadzi do stopniowego zaniku mieliny i uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego, co klinicznie objawia się pogarszaniem sprawności fizycznej chorego oraz postępującym deficytem neurologicznym.

Szacuje się, że na świecie choruje ponad 2,5 mln osób, w Polsce liczba osób chorych na stwardnienie rozsiane wynosi ponad 40 tysięcy. Choroba rozpoczyna się najczęściej u osób młodych, przed 40-tym rokiem życia. Ze względu na dużą częstość występowania, szczyt zachorowania we wczesnym wieku oraz bardzo zróżnicowany, wieloletni i progresywny przebieg, stwardnienie rozsiane stanowi istotny problem nie tylko medyczny, ale i społeczny.

Na obecnym etapie wiedzy nie ma jednoznacznej odpowiedzi na temat przyczyn SR, co świadczy o konieczności prowadzenia dalszych wielokierunkowych badań. W badaniach epidemiologicznych wykazano szereg czynników wpływających na ryzyko pojawienia się choroby. Wśród najbardziej poznanych wymieniane są czynniki geoklimatyczne, środowiskowe, rasowe, genetyczne, wiek oraz płeć. Istnieją hipotezy mówiące, że przyczyną SR może być wirus lub nieznany dotąd antygen. W patogenezie choroby kluczową rolę wydaje się mieć proces autoimmunologiczny, który doprowadza do rozpadu osłonek mielinowych oraz zaburzenia odporności komórkowej.

Progresję choroby ocenia się m.in. na podstawie dziesięciopunktowych skal EDSS (ang. Expanded disability status scale) oraz MSSS (ang. multiple sclerosis status scale).

Badanie rezonansu magnetycznego jest badaniem z wyboru w diagnostyce i ocenie przebiegu naturalnego choroby oraz skuteczności terapii. Na jego podstawie można ocenić zarówno zakres uszkodzenia mózgowia, jak i etapy ewolucji procesu demielinizacyjnego. W oparciu o obrazy rezonansu wyszczególniono zespół objawów charakterystycznych dla rozpoznania choroby, które stanowią zasadnicze parametry kryteriów diagnostycznych według klasyfikacji

McDonalda. Badanie umożliwia diagnostykę różnicową oraz ocenę ryzyka wystąpienia stwardnienia rozsianego u chorych z izolowanym uszkodzeniem układu nerwowego.

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 atrofi zapewnia bardziej dokładną niż inne zmienne ocenę stanu chorego i może być parametrem określającym postęp choroby w czasie jej trwania.

W tym świetle podjęta przez Autora próba oceny analizy objętości mózgowia oraz istoty białej i szarej u chorych ze stwardnieniem rozsianym i porównanie jej w różnych okresach trwania choroby jest wielce oczekiwana. Przede wszystkim jako jeszcze jedno badanie mogące poprawić los chorych, dlatego z dużym zainteresowaniem podjęłam się recenzji pracy dotyczącej tego a pochodzącej z ośrodka o tak dużym doświadczeniu klinicznym.

Przedstawiona do recenzji dysertacja liczy 87 stron i składa się z 7 zasadniczych rozdziałów, listy skrótów, wykazu rycin i tabel oraz streszczenia.

We wstępie, zawierającym szereg podrozdziałów Autor obszernie i wyczerpująco wprowadza czytelnika w podstawowe problemy, będące istotą dalszego ciągu rozprawy doktorskiej. W kolejnych podrozdziałach przedstawia aktualny stan wiedzy na temat epidemiologii, diagnostyki, przebiegu i leczenia choroby.

Zasadnicza część wstępu dotyczy najważniejszego dla pracy problemu obrazowania zmian w centralnym układzie nerwowym oraz oceny zaniku mózgowia, które mają wyraźny związek ze stanem klinicznym chorych i obecne są w całym okresie trwania choroby.

Związek atrofi mózgu z objawami choroby, szczególnie zaburzeniami funkcji poznawczych, staje się w ostatnich latach tematem zainteresowań wielu badaczy, dlatego zaprezentowany przez Doktoranta temat badawczy pod tym względem wydaje się być szczególnie ważny i przydatny zarówno dla kliniki jak i codziennej praktyki.

Autor podkreśla wysoką przydatność zarówno rutynowo stosowanych protokołów badawczych MR jak i rozszerzonych, w tym obrazowania funkcjonalnego, dyfuzji wody, perfuzji, MRS i MT zarówno w rozpoznawaniu jak i ocenie stopnia zaawansowania choroby. Określa wartość rzadziej stosowanych sekwencji, jak DIR, PSIR, SPGR, które lepiej różnicują zmiany w istocie szarej niż techniki konwencjonalne, a ich rodzaj i ilość korelują ze skalą EDSS. 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.

Wstęp pracy sam w sobie stanowi bardzo dobry artykuł poglądowy z pogranicza neuroradiologii i neurologii.

Cele pracy sprecyzowano w sposób zwięzły i rzeczowy na stronie 35. W punkcie pierwszym starano się porównać stopień zaniku mózgowia u pacjentów ocenianych po roku i sześciu latach od rozpoznania choroby, w punkcie drugim zaś ustalić stopień zaniku istoty szarej i białej. W punkcie 3 podjęto próbę określenia zmian współczynnika dwuogoniastego i objętości układu komorowego, w punkcie czwartym oceny rocznej dynamiki atrofii mózgu z uwzględnieniem płci. Punkty 3 i 4 w moim odczuciu należałoby bardziej rozbudować i podzielić na dodatkowe założenia, zwłaszcza w odniesieniu do wyników badań oraz licznych nasuwających się ostatecznie wniosków.

Badaniem objęto 76 chorych w średnim wieku (nieco powyżej 40 lat) z rozpoznaniem klinicznym SR na podstawie kryteriów Mac Donalda, w większości z postacią rzutowo-remisyjną, których zakwalifikowano do dwóch grup badawczych. Grupa pierwsza obejmowała 40 pacjentów z ponad sześcioletnim przebiegiem choroby, grupa druga 36 chorych z jednorocznym przebiegiem choroby.

Analizie poddano sekwencje standardowe, oceniając głównie aktywność plak i objętościowe, które gwarantowały dokładność pomiaru oraz wiarygodność w porównaniu badań wykonanych w odstępach rocznych.

Objętość jamy czaszki oraz mózgowia i jego składowych wyliczano przy użyciu oprogramowania SIENAX, które jest uznanym narzędziem do oceny atrofii mózgowia. Dla każdego chorego dodatkowo wyliczano wartość współczynnika dwuogoniastego, uznawanego za jeden z głównych parametrów atrofii mózgu.

W analizie statystycznej zastosowano program Statistica 10 PL. Dla porównania sekwencji badań MR i ich progresji czasowej między grupą jednoroczną i 6-letnią Doktorant posłużył się testem T-Studenta dla zmiennych niezależnych i zmiennych powiązanych.

Dla danych o rozkładzie innym niż normalny zastosowano nieparametryczny test Manna – Whitneya, który nie wymagał normalności rozkładu badanej cechy w porównywanych grupach chorych oraz test kolejności par Wilcoxon. Zastosowane metody obliczeniowe są odpowiednimi do retrospektywnego charakteru pracy.

Dla analizy zależności między poszczególnymi sekwencjami MR wyznaczono współczynniki korelacji Pearsona oraz poziomy istotności statystycznej. Kolejnym elementem

pracy było porównanie poszczególnych parametrów objętościowych, jak objętość mózgowia, kory mózgu, istoty szarej, istoty białej, objętości układu komorowego oraz współczynnika dwuogoniastego w różnych okresach choroby z uwzględnieniem wieku i płci pacjentów.

W obu grupach chorych wykazano znamienne wyższe wartości pomiarów objętości mózgowia i jego składowych w początkowych fazach procesu chorobowego oraz istnienie korelacji zaniku istoty szarej ze skalą EDSS oraz występowaniem zaburzeń poznawczych.

Analiza parametrów wolumetrycznych wykazała wyraźne różnice objętości mózgowia i jego elementów po upływie roku i sześciu lat od chwili rozpoznania. Zmniejszanie się objętości mózgu wraz z postępem choroby, zmniejszenie się ilości istoty szarej i kory mózgu oraz zwiększenie wskaźnika dwuogoniastego należały do najbardziej charakterystycznych cech stwierdzanych u chorych, co zostało podkreślone w końcowej ocenie pracy.

W podsumowaniu wyników Autor wykazuje istnienie wyraźnych różnic w objętości mózgu (zarówno znormalizowanych jak i nieznormalizowanych) między badaniami wyjściowymi a końcowymi u kobiet niezależnie od czasu rozpoznania SR oraz u mężczyzn w grupie sześciolletniej, co jednocześnie korelowało z zaburzeniami neurologicznymi w różnych okresach schorzenia.

Wyniki badań przedstawiono w sposób jasny, uzupełniając je bardzo czytelnymi, starannie wykonanymi wykresami, tabelami oraz rycinami, obrazującymi merytoryczną część rozprawy. Autor potwierdził wysoką wartość badań wolumetrycznych, wykazujących zanik zwłaszcza istoty szarej, co ma duże znaczenie w ocenie neurologicznej stanu pacjenta.

Tak zaproponowana i przeprowadzona analiza wolumetryczna ma charakter oryginalny i jest unikalna w dostępnym piśmiennictwie.

Przeprowadzona dyskusja, jak i wcześniej przedstawione rozdziały wstępne wykazały doskonale rozeznanie Autora w piśmiennictwie dotyczącym omawianego tematu, a także jego dojrzałość w naukowej ocenie wyników badań.

Pisząc rozprawę Doktorant posłużył się 103 pozycjami piśmiennictwa, w większości anglojęzycznego, którego dobór oceniam jako uzasadniony merytorycznie i w pełni wykorzystany.

Na podstawie uzyskanych wyników Autor z dużym znanstwem podkreśla i pozycjonuje rolę badania MR w ocenie zmian objętości mózgowia u chorych ze stwardnieniem rozsianym, co pozwala na określenie stopnia atrofii i jest ważne dla oceny stanu klinicznego. Dyskusja obejmuje także aspekty kliniczne obserwowanych zmian neurologicznych, korelację z wynikami przeprowadzonych badań.

Doktorant w sposób bardzo wyważony i rzeczowy porównuje wyniki własnych badań z wynikami innych autorów.

Całość rozprawy kończą cztery trafnie sformułowane wnioski, będące logicznym jej podsumowaniem. Najważniejszym wnioskiem z punktu widzenia praktycznego jest wniosek pierwszy.

W końcowym wniosku Autor stwierdza, że pomiary objętościowe mózgu i wyliczanie wskaźników atrofii mózgowia, winny być wykonywane i oceniane rutynowo u każdego chorego z podejrzeniem SR, co usprawni proces diagnostyczny oraz przyczyni się do jak najszybszego wpływu na rodzaj terapii.

Nie dopatryłam 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. Doktorant nie ustrzegł się pewnych błędów redakcyjnych nie zmieniających jednak oceny pracy.

Podsumowując mam nadzieję, że Autor będzie kontynuował 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. Wskazują nie tylko na stopień zaawansowania choroby, charakter i przebieg ale są przydatne w planowaniu skutecznego leczenia.

Stwierdzam, że oceniana praca spełnia wszelkie wymogi stawiane rozprawom doktorskim i przedstawiam Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego w Katowicach Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach wniosek o dopuszczenie lek. med. Marcina Hartela do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie biorąc po uwagę duże walory poznawcze pracy, aktualność tematu, doskonały warsztat naukowy, dociekliwość i równocześnie umiejętność interpretacji wyników przedstawiam Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego wniosek o przyznanie Autorowi wyróżnienia oraz wystąpienie o nagrodę do Władz Uczelni.

Kierownik Zakładu Radiologii Ogólnej i Pediatricznej  
Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu  
Prof. nadzw. dr hab. n. med. Urszula Zaleska-Dorobisz

KIEROWNIK  
Zakładu Radiologii Ogólnej i Pediatricznej  
dr hab. n. med. Urszula Zaleska-Dorobisz  
p. 01. 2015