

Dr hab. n. med. Marek Stajgis

16 08 2014

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego

W Poznaniu

O c e n a

rozprawy doktorskiej lek. med. Anny Kołtowskiej
pt. „Ocena wartości tensora dyfuzji rezonansu magnetycznego
w wykrywaniu wczesnych zmian mózgu u pacjentów zakażonych wirusem
HIV bez objawów neurologicznych”

Dane z piśmiennictwa jednoznacznie wskazują, że szeroko stosowana terapia antyretrowirusowa wyraźnie wydłużyła okres przeżywalności osób zakażonych wirusem HIV. Jednocześnie w dużej części populacji zakażonych stwierdzono zwiększenie liczby różnego stopnia deficytów neuropoznawczych, które mają negatywny wpływ na codzienne życie chorych. Przyczyną tego faktu jest szybkie przenikanie wirusa HIV do tkanki mózgowej, które odbywa się już w pierwszych dniach po zakażeniu oraz ograniczone przenikanie stosowanych leków przez barierę krew-mózg. Powstaje więc pytanie, na jakim etapie choroby można przeciwdziałać wczesnym zaburzeniom neurologicznym. Kluczowe znaczenie ma w tym przypadku szczegółowa ocena dysfunkcji neuropoznawczych. W tej ocenie coraz większą rolę odgrywają zaawansowane techniki obrazowe, takie jak spektroskopia rezonansu magnetycznego (MRS) oraz badania perfuzyjne i dyfuzyjne MR. Rozwinięciem techniki dyfuzyjnej w badaniach MR jest obrazowanie tensora dyfuzji (DTI). Na podstawie dotychczasowych publikacji tensor dyfuzji oceniany jest jako najbardziej czuła metoda obrazowa w wykrywaniu wczesnych uszkodzeń dróg neuronalnych w obrębie istoty białej. Takie uszkodzenia mogą już występować u chorych, u których nie stwierdzono jeszcze uchwytynych odchyłań w stanie neurologicznym.

Dlatego z dużym zainteresowaniem podjąłem się recenzji rozprawy doktorskiej lekarza medycyny Anny Kołtowskiej, oceniającej przydatność tensora dyfuzji rezonansu magnetycznego w wykrywaniu wczesnych zmian w obrębie mózgowia u osób zakażonych HIV, bez objawów neurologicznych. Osoba Doktorantki, mimo jej młodego wieku, jest mi dobrze znana z okazji znakomitych wystąpień na konferencjach krajowych i zagranicznych. Recenzowana praca powstała w renomowanym Zakładzie Radiologii Ogólnej, Zabiegowej i Neuroradiologii Katedry Radiologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, pod kierunkiem promotora o olbrzymim doświadczeniu klinicznym i w diagnostyce obrazowej - prof. dr hab. n. med. Marka Sęsiadka.

Autorka podjęła badania, których ogólnym celem była ocena wartości badania DTI w wykrywaniu wczesnych zmian w obrębie dróg neuronalnych u neurologicznie bezobjawowych chorych zakażonych wirusem HIV oraz stwierdzenie, czy rutynowe włączenie obrazowania tensora dyfuzji do protokołu badania MR u pacjentów zakażonych HIV wraz z oceną stanu układu immunologicznego będą przydatne w podjęciu decyzji o podjęciu wcześniejszego leczenia lub jego modyfikacji. Doktorantka wytyczyła 3 cele szczegółowe, z których za najważniejszy uważam:

- ocenę uszkodzeń istoty białej na podstawie pomiarów wartości parametrów tensora dyfuzji FA i ADC w wybranych drogach projekcyjnych, kojarzeniowych i spoidłowych (cel nr 1).

Wartość pracy podnosi cel nr 3, który zakłada ocenę korelacji parametrów FA i ADC z wynikami zaawansowanych testów neuropsychologicznych w badanych grupach pacjentów.

Właściwy tekst przedstawionej do oceny rozprawy liczy 92 strony i podzielony jest na 6 rozdziałów. Porównując z innymi rozprawami doktorskimi stwierdzam, że jest to praca rozbudowana, napisana doskonałym językiem, zawiera dużo ważnych faktów i nie ma w niej zbędnych fragmentów. Czyta ją się z przyjemnością i olbrzymim zainteresowaniem. Moją uwagę zwraca zbyt długi wstęp pracy, który liczy 28 stron. Według mnie, nie było potrzeby omówienia takich metod obrazowania jak pozytonowa

tomografia emisyjna, spektroskopia MR , czy też badania perfuzyjne MR – te metody nie są bowiem tematem pracy.

Wszystkie z 40 nienaganych pod względem technicznym rycin w całości odzwierciedlają poruszaną problematykę i w przejrzysty sposób ilustrują wyniki badań. 16 tabel uzupełnia wartość merytoryczną pracy. Są one skomplikowane i wymagają dużej koncentracji czytających, nie ma jednak możliwości ich uproszczenia, gdyż jest to jedyny sposób do zaprezentowania wyników badań Autorki. W tym miejscu chcę pogratulować Doktorantce rzetelności i rzadko spotykanej dokładności w pisaniu pracy naukowej. Streszczenie jest poprawnie i jasno napisane. Imponujący jest dobór piśmiennictwa, liczącego 157 pozycji. W zdecydowanej większości są to najnowsze publikacje zagraniczne, wy tłumaczeniem tego faktu jest nowatorska problematyka pracy podjętej przez Autorkę, zarówno w Polsce jak i na świecie.

Materiał kliniczny obejmuje 46 chorych z Kliniki Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby i nabytych Niedoborów Immunologicznych Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, u których na podstawie dwukrotnego testu immunoenzymatycznego stwierdzono infekcję HIV. U wszystkich z tych osób nie stwierdzono żadnych odchyśleń w badaniu neurologicznym. Jest to największa grupa pacjentów zakażonych HIV bezobjawowych neurologicznie, w której analizowano badania DTI mózgowia – jest to największy materiał kliniczny w dostępnym piśmiennictwie światowym. Unikalny w tej pracy jest również dobór grupy badanej, która obejmowała 20 chorych niewymagających leczenia, 18 pacjentów leczonych kombinowaną terapią antyretrowirusową oraz 8 nieleczonych osób zakażonych HIV/HCV. Grupę kontrolną stanowiło 19 zdrowych ochotników o dostosowanym do grupy zakażonej HIV przedziale wiekowym. Taki dobór grupy kontrolnej wiekowej ma duże znaczenie, z powodu fizjologicznego starzenia się mózgowia, które ma wpływ na funkcje neuropsychologiczne. U wszystkich badanych wykonano badania MR z DTI, przeprowadzono podstawowe badania neuropsychologiczne i dodatkowe, zaawansowane testy mające za zadanie wykrycie ewentualnych ubytków neuropsychologicznych oraz oceniono stan immunologiczny. Bez żadnych zastrzeżeń, liczba chorych jest reprezentatywna do założonego opracowania kliniczno-statystycznego.

Metodyka badań i ich wyniki zostały wyczerpująco i szczegółowo przedstawione. Osiągnięciem Doktorantki jest zastosowanie własnego, zmodyfikowanego protokołu badania dyfuzyjnego MR, który pozwolił na uzyskanie krótkiego czasu akwizycji danych – 7 minut i 29 sekund. Wydłużenie standardowego badania MR o ten czas jest akceptowalne przez pacjentów, nie powoduje także nadmiernego obciążenia pracowni rezonansu magnetycznego.

W omówieniu autorka przedstawiła wiele ciekawych, częściowo nowatorskich i mające duże znaczenie praktyczne spostrzeżeń. Zostały one precyzyjnie sformułowane w 9 wnioskach. To duża liczba, przy czym w ich lekturze zwraca uwagę podział na wnioski ogólne i bardziej szczegółowe. Dla przejrzystości pracy naukowej, sugerowałbym umieszczenie wniosków nr 1, 8 i 9 na pierwszych pozycjach. Pozostałe wyodrębniłbym jako grupę wniosków szczegółowych. Jednoznacznie stwierdzam, że Doktorantka przekonująco udowodniła wartość metody DTI w wykrywaniu cech uszkodzenia wszystkich dróg neuronalnych u pacjentów zakażonych HIV oraz znaczenie tej metody obrazowej w ocenie zmian w obrębie istoty białej we wczesnej fazie zakażenia HIV, przed pojawieniem się zaburzeń neuropoznawczych wykrywalnych w przesiewowych testach neuropsychologicznych.

Z wielką przyjemnością stwierdzam, że jest to jedna z niewielu moich recenzji rozpraw doktorskich, w której nie dopatrzyłem się żadnych uwag merytorycznych, mogących mieć wpływ na ogólną ocenę wartości pracy. Jeszcze raz podkreślam, że rozprawa ta nie jest sztucznie rozbudowana, napisana jest zrozumiałym językiem i zawiera wyłącznie istotne dla klinicystów i radiologów informacje.

Reasumując, uważam, że rozprawa doktorska lek. med. Anny Kołtowskiej jest pracą bardzo wartościową z punktu widzenia klinicznego i świadczy o olbrzymiej wiedzy Autorki w zakresie podjętego problemu. Spełnia wszystkie wymogi stawiane do uzyskania stopnia naukowego doktora nauk medycznych.

Mam zaszczyt zwrócić się do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie lek. med. Anny Kołtowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Z przekonaniem, ze względu na wartość pracy, która ma duże znaczenie w codziennej praktyce klinicznej oraz dotychczasowy dorobek naukowy Doktorantki, wnioskuję o przyznanie nagrody.

Dr hab. n. med. Marek Stajgis

KIEROWNIK
Katedry Radiologii Ogólnej
i Neuroradiologii
dr hab. n. med. Marek Stajgis