

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 Banaszek

„Ocena wartości badania tenora dyfuzji rezonansu magnetycznego (DTI) w diagnostyce wybranych chorób zwyrodnieniowych i demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego.”

Metoda rezonansu magnetycznego (RM) jest dziś szeroko stosowanym narzędziem diagnostycznym głęboko zakorzenionym w praktyce klinicznej, zwłaszcza w obszarze nauk neurologicznych. Co jednak unikalne, rozwój tej metody obrazowania jest wciąż niezwykle dynamiczny. Nieprzerwanie proponowane są nowe, często nowatorskie rozwiązania techniczne, aplikacyjne, matematyczne, które istotnie zwiększają możliwości wejrzenia w morfologię, fizjologię a nawet funkcję tkanek i narządów organizmu człowieka w warunkach in vivo. To prawdziwie pasjonujące, ale i podnoszące wymagania dla dziś pracujących radiologów w sposób szczególny.

Jednym z ciekawych kierunków we współczesnej neuroradiologii niewątpliwie pozostaje wykorzystanie technik dyfuzyjnych należących do kręgu tzw. badań funkcjonalnych, z najbardziej wymagającym badaniem tensora dyfuzji (DTI). Metoda ta, mająca niezwykle duży potencjał podniesienia czułości badań RM, nadal wymaga weryfikacji w praktyce klinicznej, zwłaszcza w odniesieniu do powszechnie występujących chorób ośrodkowego układu nerwowego, co stanowi o ich szczególnym znaczeniu społecznym.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska jest cyklem trzech artykułów opublikowanych w recenzowanych czasopismach, w tym dwóch oryginalnych.

Otwiera ją wstęp stanowiący zwarte wprowadzenie do podstaw fizycznych technik dyfuzyjnych oraz uzasadnienie wyboru jednostek chorobowych będących przedmiotem dysertacji.

Autorka postawiła jako cel pracy doktorskiej ocenę przydatności techniki tensora dyfuzji rezonansu magnetycznego w diagnostyce wybranych chorób zwyrodnieniowych i demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego, a dokładnie

1. W diagnostyce nieprawidłowości w szyjnym odcinku rdzenia kręgowego w przebiegu choroby zwyrodnieniowej kręgosłupa o różnym stopniu zaawansowania
2. W diagnostyce uszkodzenia prawidłowo wyglądającej istoty białej mózgowia u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.

Cykl obejmuje dwie prace z IF, a łączna wartość cyklu to: IF - 4,316, pkt. - MNiSW 70,00.

Składowe cyklu:

1. **Banaszek A**, Bładowska J, Szewczyk P, Podgórski P, Sąsiadek M. Usefulness of diffusion tensor MR imaging in the assessment of intramedullary changes of the cervical spinal cord in different stages of degenerative spine disease. *Eur Spine J.* 2014;23:1523-30. DOI: 10.1007/s00586-014-3323-x.

2. **Banaszek A**, Bładowska J, Podgórski P, Sąsiadek MJ. Role of Diffusion Tensor MR Imaging in Degenerative Cervical Spine Disease: a Review of the Literature. *Clin Neuroradiol.* 2015 Sep 30. DOI: 10.1007/s00062-015-0467-y

3. **Banaszek A**, Bładowska J, Pokryszko-Dragan A, Podemski R, Sąsiadek MJ. Evaluation of the Degradation of the Selected Projectile, Commissural and Association White Matter Tracts Within Normal Appearing White Matter in Patients with Multiple Sclerosis Using Diffusion Tensor MR Imaging - a Preliminary Study. *Pol J Radiol.* 2015;80:457-63. DOI: 10.12659/PJR.894661.

Pierwszy z cyklu publikacji to artykuł oryginalny określający możliwość zastosowania techniki tensora dyfuzji w ocenie zmian strukturalnych rdzenia szyjnego na różnych stadiach rozwoju choroby zwyrodnieniowej kręgosłupa jako jednostki morfologiczno-czynnościowej. Ponadto, Autorka poszukiwała zależności pomiędzy DTI a pomiarami stopnia stenozy kanału kręgowego. Do projektu zostało włączonych 25 osób zdrowych stanowiących grupę kontrolną oraz 132 chorych, poddano analizie 349 poziomów będących poprzecznymi przekrojami kanału kręgowego na ściśle określonych wysokościach i wyodrębniono 5 grup w zależności od stopnia jego zwężenia. Doktorantka dokonała obliczeń parametrów związanych z szerokością kanału kręgowego oraz ze średnią dyfuzyjnością i FA w obszarach zainteresowania. W przeprowadzonej analizie uzyskanych wyników zostało udowodnionych szereg istotnych korelacji prowadzących do następujących wniosków. Autorka dowiodła możliwości wykorzystania techniki DTI do wykrywania zmian patologicznych rdzenia szyjnego nawet we wczesnych stadiach choroby zwyrodnieniowej kręgosłupa, przy braku objawów

radiologicznych w tzw. klasycznych sekwencjach RM. Co szczególnie ważne dla praktyki klinicznej pokazała, że obszar zainteresowania stanowiący całą powierzchnię przekroju rdzenia stanowi wiarygodną możliwość przeprowadzania obliczeń parametrów dyfuzji. I w końcu, że pomiary kanału kręgowego, rdzenia szyjnego i współczynnika przestrzeni dostępnej dla rdzenia w wymiarze przednio-tylnym mogą być pośrednimi wykładnikami zmian strukturalnych w samym rdzeniu.

Drugi artykuł cyklu to szeroki, gruntowny przegląd literatury odnoszący się do podstaw fizycznych, akwizycji danych, możliwości przeprowadzania obliczeń tensora dyfuzji, jak i obecnego miejsca badań DTI w chorobie zwyrodnieniowej odcinka szyjnego kręgosłupa w praktyce klinicznej. Autorka uzupełniła go wyczerpującym opisem mechanizmu powstania i patofizjologii samej choroby. Należy podkreślić, że mimo znacznej złożoności poruszanych zagadnień artykuł ma niezwykle przejrzystość. Napisany jest bardzo logicznie, pięknym jasnym językiem.

Trzecia i ostatnia praca cyklu to artykuł oryginalny, dotyczący wykorzystania badania DTI w normalnie wyglądającej istocie białej u chorych na stwardnienie rozsiane. Doktorantka zakwalifikowała do projektu 16 ochotników oraz 36 chorych z niepełnosprawnością ruchową do stopnia 3,5 w klinicznej skali EDSS. Pomiarów współczynnika dyfuzji oraz FA dokonała w 14 obszarach zainteresowania celowo zlokalizowanych w określonych drogach istoty białej. Uzyskane wyniki potwierdziły zmiany wartości obu badanych parametrów w odniesieniu do osób zdrowych, choć poziom statystycznej istotności osiągnęło jedynie 6 z 14 parametrów w obliczeniach FA i 2 z 14 w obliczeniach współczynnika dyfuzji. Doktorantka zauważyła jednocześnie, że zmiany tych wskaźników nie były równoległe. Na tej podstawie Autorka wysunęła wniosek o odmienności zjawisk patologicznych leżących u podstaw analizowanych parametrów.

Dysertację zamyka zwięzłe podsumowanie wyników oraz 9 wniosków, a uzupełnia wykaz skrótów oraz streszczenia w językach polskim i angielskim. Załączono także informację o źródłach finansowania badań, notę biograficzną Autorki oraz oświadczenia współautorów prac.

Recenzowana rozprawa jest doskonale zaplanowanym cyklem – dwa artykuły oryginalne uzupełnia doskonała praca stanowiąca niezwykle kompetentny, a jednocześnie przejrzysty przegląd literatury przedmiotu.

Cykl podejmuje istotne problemy kliniczne. Zarówno choroba zwyrodnieniowa kręgosłupa, zwłaszcza w odcinku szyjnym, jak i stwardnienie rozsiane to jednostki chorobowe o dużym znaczeniu społecznym. Obie prowadzą do istotnego pogorszenia jakości życia. Stąd poszukiwanie metod do wykrywania ich wczesnych objawów jest odpowiedzią na rzeczywiste potrzeby kliniczne.

Z dwóch pozycji stanowiących publikacje oryginalne zwłaszcza pierwsza z nich w opinii Recenzenta zasługuje na szczególne uznanie. Precyzyjnie zaplanowany projekt badawczy, doskonale

dobrane narzędzia metodyczne, komunikatywne przedstawienie wyników, ich wnikliwa interpretacja świadczą o wysokich umiejętnościach Doktorantki na polu prowadzenia badań naukowych.

Udowodnienie, iż DTI jest narzędziem pozwalającym wykryć zmiany w rdzeniu szyjnym na bardzo wczesnym etapie rozwoju choroby zwyrodnieniowej, na etapie jedynie modelowania worka oponowego przez krążek czy osteofity jest bardzo interesujące i otwiera przed techniką DTI niezwykle obiecujące perspektywy.

Koniecznym podkreślenia jest oryginalna propozycja Autorki zakreszenia obszarów zainteresowania na przekrojach poprzecznych kanału kręgowego obejmującego całkowitą powierzchnię przekroju rdzenia, z włączeniem zarówno istoty białej, jak i szarej. Uzyskane wyniki potwierdzają słuszność tego rozwiązania. Ten relatywnie prosty, a jednocześnie efektywny sposób może stać się odpowiedzią na możliwość realnego wprowadzenia techniki DTI do praktyki klinicznej. Dotychczas nie tylko złożoność metodologiczna, ale także czasochłonność obliczeń była istotną barierą wykorzystania tej metody. Dzięki nowemu rozwiązaniu DTI może znaleźć miejsce w rutynowych protokołach do badania ośrodkowego układu nerwowego, na co niewątpliwie zasługuje.

Pewne wątpliwości w recenzowanym cyklu budzą jedynie pewne niezręczności w sformułowaniu założeń i wniosków.

Założenie drugie jest niezbyt logicznie przedstawione i bardzo ogólne. Połączenie z założeniem pierwszym wraz z ich stylistycznym przereklamowaniem podkreśliłoby sens obu sformułowań.

Wnioski logicznie wynikają z założeń i celów cyklu. Miałabym pewne zastrzeżenia do wniosków:

- 3-go; nie tylko z powodu naturalnych procesów starzenia należy wyniki badań obrazowych w chorobie zwyrodnieniowej kręgosłupa - w tym DTI, interpretować w powiązaniu ze stanem klinicznym chorych. Jest to stwierdzenie oczywiste w odniesieniu do zdecydowanej większości badań radiologicznych. To po pierwsze, po drugie – stwierdzenie to jest jednym z aspektów poruszonych i omówionych w przeglądzie literatury, natomiast na pewno nie jest to wniosek wynikający z cyklu

- 6-tego; badanie pęczków nerwowych niewątpliwie lepiej pozwala łączyć wyniki badań DTI z objawami klinicznymi, ale tego w pracy oryginalnej nie udowodniono

- 8-mego. To prawda, że już dziś wynik badania DTI podnosi czułość badań RM. Pożądanym zastosowaniem również dla tej techniki byłaby możliwość określenia rozpoczęcia leczenia oraz sposobu leczenia: rehabilitacja, terapia farmakologiczna czy wreszcie leczenie. Proponowałabym jednak by takie stwierdzenie znalazło się w podsumowaniu, a nie jako odrębny wniosek jakim w istocie nie jest.

Ponadto, dla Recenzenta bardziej logicznym układem byłaby zmiana kolejności trzech ostatnich wniosków na odpowiednio 9, 7, 8.

Oczywiście istnieją także błędy edytorskie, choćby w już opublikowanych artykułach np. w pracy nr 1, w tabeli 4-tej niewłaściwie pogrubiono czcionkę szeregu liczb, a w pracy nr 3, jest pomyłka w opisie kolumny tabeli 2-giej. Te nieznaczące błędy są niewątpliwie chochlikami drukarskimi. W odczuciu Recenzenta zręczniejszym sformułowaniem byłoby także „stan kliniczny” zamiast „status kliniczny”.

Reasumując, oceniam przedstawioną mi do recenzji pracę doktorską lek. med. Anny Banaszek niezwykle pozytywnie. Stąd też stwierdzam, że praca spełnia wszystkie wymagania stawiane przez odpowiednią Ustawę i wnoszę o dopuszczenie lek. med. Anny Banaszek do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie ze względu na bardzo wysoki poziom naukowy cyklu poszerzający obecny stan wiedzy na temat mielopatii w chorobie zwyrodnieniowej kręgosłupa i duże walory praktyczne całego cyklu stawiam wniosek o nagrodzenie tej pracy jako wyróżniającej się.

Agata Majas