

Recenzent:

Profesor dr hab. n. med. Stanisław Niemczyk

Specjalista chorób wewnętrznych, nefrologii,
endokrynologii, geriatrici i transplantologii klinicznej

Zgodnie s uchwałą Rady Dyscypliny Nauk Medycznych WUM z dnia 17.02 2021r przedstawiam recenzję rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lekarza medycyny Katarzyny Sułkowskiej pt. „Znaczenie pomiarów dyfuzji tkankowej metodą rezonansu magnetycznego w nerkach u pacjentów z ich niewydolnością lub po przeszczepieniu”.

Promotorem pracy jest Profesor dr hab. n. med. Marek Gołębiowski , Kierownik I Zakładu Radiologii Klinicznej WUM a promotorem pomocniczym dr n. med. Piotr Palczewski. Doktorantka złożyła 3 publikacje w których jest pierwszym autorem, z oświadczeniami współautorów o znaczącej roli doktorantki w przedstawionych artykułach, wszystkie publikacje mają współczynnik oddziaływania IF. Dwa pisma z których pochodzą prace są radiologiczne i jedno transplantologiczne, współautorzy to transplantolodzy, nefrolodzy i patolog i radiolodzy.

Punktacja tych trzech prac to 135pkt MNiSW i 4,776 IF

Praca przygotowana w bardzo przejrzysty sposób, atrakcyjny dla czytającego, prawidłowym językiem. Streszczenia oddają sens pracy, streszczenie angielskie prawidłowo napisane.

Niepotrzebnie doktorantka trzykrotnie powtarza w pracy zawartość artykułów.

Obrazowanie dyfuzyjne rezonansu magnetycznego (DW-MRI – diffusion weighted magnetic resonance imaging) jest techniką pozwalającą na zobrazowanie przemieszczania się cząsteczek wody w tkankach. Są stosowane dwa podstawowe modele analizy danych otrzymanych przy pomocy tej metody. W modelu monoeksponencjalnym każde

przemieszczenie się cząsteczek wody, czy to w przestrzeni zewnątrznaczyniowej (spowodowane ruchami Browna) oraz wewnątrznaczyniowej (spowodowane różnicą gradientu ciśnień), jest ilościowo oceniane za pomocą jednego sumarycznego parametru – pozornego współczynnika dyfuzji ACD (ang. apparent diffusion coefficient).

Bardziej złożony model bieksponecjalny, zwany również obrazowaniem niekoherentnego ruchu cząsteczek wody w wokselu IVIM (ang. intravoxel incoherent motion) pozwala na rozróżnienie pomiędzy rzeczywistą dyfuzją oraz pseudodyfuzją.

Podstawą sekwencji dyfuzyjnych są odpowiednio dobrane gradienty pola magnetycznego, dzięki którym uzyskany sygnał jest odwrotnie proporcjonalny do stopnia przemieszczenia się cząsteczek wody w badanym obszarze. Wszystkie właściwości tych gradientów, które decydują w jakim stopniu obraz jest zależny od dyfuzji nazwane są zbiorczo „wartością b”. W przedziale niskich wartości b na uzyskany obraz wpływa silnie pseudodyfuzja oraz w mniejszym stopniu dyfuzja, w przedziale wysokich wartości b to głównie rzeczywista dyfuzja. W związku z tym protokół z niskimi wartościami b pozwala głównie na ocenę mikrokrążenia w badanej tkance, a z wysokimi na ocenę jej struktury. Dzięki temu, że dane te można otrzymać bez konieczności podania środka kontrastowego, co jest bardzo ważne dla chorych badanych, więc znaczenie jego jest szczególne. Nie ma ogólnie dostępnych metod obrazowych pozwalających na miarodajne monitorowanie postępu mięsaszowych chorób nerek metoda ta mogłaby więc znaleźć szczególne zastosowanie kliniczne.

Celem całości pracy było prospektywne określenie znaczenia diagnostycznego pomiarów dyfuzji tkankowej wykonywanych w ramach zoptymalizowanego protokołu badania pacjentów z rozlanymi chorobami nerek własnych i nerek przeszczepionych. Cel jest realizowany w cyklu trzech artykułów.

Każdy z tych artykułów skupia się na nieco innym aspekcie obrazowania dyfuzyjnego oraz pokazuje jego rolę w monitorowaniu i prognozowaniu postępu rozlanych patologii nerek.

Artykuły są dobrane w sposób przemyślany i systematyczny.

Pierwszy artykuł pod tytułem “Diffusion-weighted MRI of kidneys in healthy volunteers and living kidney donors” służy walidacji metody pomiaru parametrów dyfuzyjnych oraz ustaleniu norm tych parametrów dla nerek służących jako punkt odniesienia w pozostałych publikacjach. Do badania zakwalifikowano 50 zdrowych ochotników i potencjalnych

dawców nerek bez przeciwwskazań do wykonania rezonansu magnetycznego. Celem pracy było ustalenie wartości referencyjnych parametrów dyfuzyjnych nerek w zdrowej populacji dorosłych za pomocą dwóch protokołów odzwierciedlających różne podejście do doboru wartości b , sprawdzenie powtarzalności otrzymanych pomiarów oraz ich porównanie z dotychczas opublikowanymi danymi i parametrami wydolności nerek.

Celem drugiej załączonej pracy pod tytułem "Intravoxel incoherent motion imaging in monitoring the function of kidney allograft" była ocena zmian parametrów dyfuzyjnych w nerce przeszczepionej w obserwacji kilkunastomiesięcznej oraz ich korelacja z wydolnością przeszczepu.

Celem było też oszacowanie rokowniczej wartości parametrów dyfuzyjnych w przewidywaniu wydolności graftu. Do tego badania włączono 35 pacjentów po przeszczepie nerek ze stabilną funkcją graftu, bez epizodów ostrego odrzucania oraz brakiem przeciwwskazań do badania MR.

W trzecim artykule pod tytułem "Diffusion weighted magnetic resonance imaging in the assessment of renal function and parenchymal changes in chronic kidney disease: a preliminary study" celem była ocena korelacji parametrów dyfuzyjnych z histopatologiczną oceną zaawansowania przewlekłej choroby nerek oraz sprawdzenie czy DWI może służyć jako nieinwazyjne narzędzie w monitorowaniu progresji włóknienia nerek w przebiegu tej patologii. W pracy zastosowano tylko jedną z dwóch do tej pory stosowanych sekwencji dyfuzyjnych z tytułu długości trwania badania i jego uciążliwości dla starszych często chorych. Na podstawie wcześniejszych publikacji wybrano krótszą sekwencję dyfuzyjną, która również lepiej różnicowała pacjentów z prawidłową i upośledzoną funkcją przeszczepu. Kryteriami włączenia do tego badania było rozpoznanie u pacjenta przewlekłej choroby nerek (PChN).

W cyklu tych trzech przedstawionych prac pokazano znaczenie pomiarów dyfuzji tkankowej metodą rezonansu magnetycznego w nerkach u pacjentów z ich niewydolnością lub po przeszczepieniu. Wyniki przedstawiono za pomocą pomiarów parametrów dyfuzyjnych w modelu mono- i bieksponencjalnym. Model bieksponencjalny dyfuzji z dwoma parametrami D i F_p lepiej odzwierciedlał zmiany zachodzące w nerkach niż model monoeksponencjalny. F_p wydaje się obiecującym parametrem w prognozowaniu wydolności i monitorowaniu funkcji graftu. Z kolei D dzięki istotnej statystycznie korelacji

z histopatologiczną oceną przewlekłych zmian w mięszu nerki może być pomocny przy ocenie i monitorowaniu zaawansowania PCHN.

Na podstawie otrzymanych wyników wybrano jeden protokół dyfuzyjny (protokół 2), który pozwala na stosowanie obu modeli dyfuzyjnych. W ośrodkach wyspecjalizowanych w diagnostyce a także przy ewentualnym leczeniu chorych z rozlanymi chorobami mięszowymi nerek jego zastosowanie pozwoli na obliczenie bardziej złożonych parametrów modelu bieksponecjalnego.

Obrazowanie dyfuzyjne z zaproponowanym protokołem ma szansę stać się standardem w badaniu nerek w rezonansie magnetycznym.

Na podstawie przedstawionych prac doktorantka przedstawiła 5 wniosków;

1. Obrazowanie dyfuzyjne, w szczególności model monoeksponecjalny, aby wyniki były porównywalne pomiędzy różnymi ośrodkami lub populacjami pacjentów, wymaga stosowania jednego protokołu z tymi samymi wartościami b.
2. Model bieksponecjalny dyfuzji lepiej niż monoeksponecjalny odzwierciedla zmiany zachodzące w rozlanych chorobach nerek własnych i przeszczepionych- **wniosek o dużej wartości klinicznej.**
3. Współczynnik rzeczywistej dyfuzji tkankowej może służyć jako nieinwazyjna metoda monitorowania postępu przewlekłej choroby nerek- **podobnie jak drugi wniosek jego wartość kliniczne jest duża.**
4. Ocena frakcji perfuzyjnej kilka tygodni po przeszczepieniu może pomóc w przewidywaniu wydolności graftu, pod warunkiem poprawy precyzji pomiaru tego parametru.
5. Zaproponowany protokół dyfuzyjny z 10 wartościami b (protokół 2) może stać się standardowym protokołem w obrazowaniu nerek w rezonansie magnetycznym -**bardzo duże znaczenie kliniczne wniosku**

Przedstawiono praca jest o dużej wartości klinicznej. Brakuje bowiem dokładnych metod oceny funkcji nerek, precyzyjnych i różnicujących mechanizmy niewydolności nerek.

Zaproponowane informacje mają duże znaczenie kliniczne dla nefrologów i internistów z różnych dziedzin.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003.

O stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki(Dz. U. nr 65, poz. 595 z późniejszymi zmianami) w związku z art. 179 ust 1

ustawy z dnia 3 lipca 2018r.. Przepisy wprowadzające ustawę- Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018r. poz. 1669 z późn. zm.).

W związku z powyższym zwracam się do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lekarz medycyny Katarzyny Sulikowskiej do dalszych etapów procedury na stopień doktora nauk medycznych

Ze względu na wartość merytoryczną, sposób przedstawienia pracy oraz praktyczne , interdyscyplinarne jej znaczenie , wnoszę o wyróżnienie pracy.

24.02 2021r Warszawa

Prof. dr hab. n. med. Stanisław Niemczyk
SPECJALISTA CHOROGB WEWNĘTRZNYCH
ENDOKRYNOLOG, NEFROLOG, GERIATRA
TRANSPLANTOLOG KLIMATOL
Prof. S. Niemczyk
3195850