

Warszawa 18.05.2019 r.

Prof. dr hab. med. Leszek Królicki
Zakład Medycyny Nuklearnej
Warszawski Uniwersytet Medyczny

**Wojskowy Instytut Medyczny
Rada Naukowa**

Recenzja pracy doktorskiej lek med. Emilii Frankowskiej pt

„Analiza objętości mózgowia ze szczególnym uwzględnieniem hipokampów u pacjentów z chorobą Cushinga z zastosowaniem izowolumetrycznych obrazów T1-zależnych wykonanych 3T systemem MR”.

Promotor: prof. dr hab. Grzegorz Zieliński

Tematem rozprawy doktorskiej jest ocena wpływu hiperkortyzolemii na struktury mózgowia u chorych na chorobę Cushinga. Jak zaznacza Autorka – wykazano zależność między funkcją hipokampów i regulacją endokrynną, ale danych na ten temat jest stosunkowo mało. Natomiast zależność ta odgrywa istotną rolę kliniczną w wybranej grupie chorych - między innymi u chorych na chorobę Cushinga. Należy podkreślić, że prezentowana praca opiera się na obserwacjach największej grupy chorych. Z powyższych względów uważam, że wybór tematu pracy jest właściwy i ważny klinicznie.

Praca ma typowy układ. We **Wstępie** Autorka omówiła mechanizmy działania kortykosteroidów oraz dotychczasowe wyniki badań dotyczących wpływu sterydów na struktury mózgowia. Podkreśliła, że dotychczasowe obserwacje są rozbieżne. Przedstawiła również zależności między gospodarką hormonalną w depresji i stresie. Autorka słusznie podkreśliła, że krótkotrwałe działanie sterydów wykazuje efekt korzystny, natomiast istotnym zagadnieniem jest przewlekłe działanie hiperkortyzolemii. W następnej części Autorka omówiła aspekty patofizjologiczne choroby Cushinga. Akapit ten jest o tyle ważny, że właśnie na modelu choroby Cushinga Autorka badała wpływ hiperkortyzolemii na struktury mózgowia. Podkreśliła, że chorobie tej towarzyszą nie tylko objawy somatyczne, ale również psychiczne – mogące mieć związek z zaburzoną funkcją hipokampów i innych ośrodków mózgowia. Autorka przytoczyła również dane wskazujące, że choroba Cushinga powoduje

zaburzenia w zakresie czynności układu krążenia oraz zespół metaboliczny i wiąże się z 4 krotnie większą umieralnością. Następnie Autorka przedstawiła budowę i funkcję hipokampa z uwzględnieniem najczęściej występujących zespołów chorobowych.

Rozdział ten wskazuje na szeroką wiedzę Autorki w zakresie podjętego tematu rozprawy doktorskiej.

W rozdziale **Material i zastosowane metody** scharakteryzowano badaną grupę, zawarto kryteria włączenia i wyłączenia do badania. Jednym z istotnych elementów kwalifikacji do badań było potwierdzenie, że chory wykazuje jednoznaczne cechy hiperkortyzolemii. Z tego względu u wszystkich badanych wykonane zostały ogólnie akceptowane testy biochemiczne, z uwzględnieniem nie tylko stężenia kortyzolu, ale także wyników testu hamowania. Grupa badana liczyła 36, a grupa kontrolna 26 pacjentów.

Autorka przedstawiła szczegółowo protokół badania MRI. Protokół nie budzi zastrzeżeń – nie zgłaszam uwag do proponowanego protokołu badań.

Odrębnym zagadnieniem jest metoda opracowania wyników badania MRI. Autorka zastosowała ogólnie akceptowany program "free surfer". W opracowaniu wykorzystwała dostępne techniki korekcji obrazów: korekcję artefaktów ruchowych, usunięcie struktur poza mózgowych, automatyczną transformację Talairacha oraz segmentację podkorowej istoty białej i głębokich struktur istoty szarej. Przeprowadzone korekcje były bardzo czasochłonne, ale niezbędne; decydowały o powtarzalności wyników i ich wiarygodności. W sumie oceniano objętości 17 struktur mózgowia u każdego badanego. Nie zgłaszam zastrzeżeń do tej części rozprawy. Nie budzą zastrzeżeń również zastosowane metody statystyczne.

W rozdziale **Wyniki** autorka kolejno przedstawiła swoje obserwacje. Grupa badana i kontrolna nie różniły się znamienne pod względem wieku i płci. Autorka podała kolejno wartości stężenia ACTH w surowicy, zawartość wolnego kortyzolu w moczu, czas trwania objawów chorobowych, wskaźnik BMI.

Autorka nie stwierdziła istotnych statystycznie różnic w objętości hipokampów i ich poszczególnych części w grupie kontrolnej i badanej. Natomiast wykazała, że w przebiegu choroby Cushinga hiperkortyzolemii towarzyszy zmniejszona objętość istoty szarej w mózgowiu. Różnica ta okazała się znamienna statystycznie. Drugim ciekawym spostrzeżeniem było stwierdzenie, że w grupie badanej występował większy stosunek

objętości hipokampa do objętości istoty szarej w mózgowiu. Jest to prawdopodobnie wynik zmniejszenia objętości istoty szarej i zachowania objętości hipokampów.

Autorka przeprowadziła następnie analizę porównawczą z zastosowaniem testu "propensity score matching" uwzględniającą płeć i wiek badanych. Wyniki otrzymane w zbiorczej analizie potwierdziły się niezależnie od wieku i płci badanej grupych chorych. Bardzo ciekawą obserwacją jest stwierdzenie zależności między ilością wolnego kortyzolu oraz czasem trwania objawów choroby a objętością wybranych struktur hipokampa.

W **Dyskusji** autorka przedstawiła podsumowanie wyników i odniosła się do dotychczasowych danych z piśmiennictwa. Zazaczyła, że zmniejszenie objętości mózgowia w przebiegu hiperkrtzolemi zostało potwierdzone także przez innych autorów. Natomiast wpływ hiperkortyzolemii na objętość hipokampów jest problemem kontrowersyjnym. Autorka wykazała, że całkowita objętość hipokamów nie ulega znamiennej zmianie w przebiegu kortykozelemii. Prezentowana praca jest więc ważnym głosem w dyskusji nad tym zagadnieniem.

Autorka słusznie podkreśliła, że zaniki mózgowia w przebiegu choroby Cushinga nie dotyczą równomiernie całego mózgowia, ale wybranych struktur; co więcej zmiany te nie przebiegają symetrycznie. Na podkreślenie zasługuje także fakt, że cukrzyca występująca w przebiegu choroby Cushinga nie wpływa znamiennej zmianie na objętości badanych struktur mózgowia. Autorka przedstawiła więc pośredni dowód, że przyczyną obserwowanych zmian nie są zaburzenia metaboliczne.

Ciekawym uzupełnieniem rozprawy byłoby zawarcie komentarza przedstawiającego sugerowane mechanizmy obserwowanych zmian, zarówno zaniku substancji szarej, jak i oporności hipokampa na hiperkortyzolemię.

W Dyskusji wskazane byłoby zawarcie komentarza tłumaczącego różnice wyników Autorki i Burkhardt'a, według którego hiperkortyzolemia prowadzi do zmniejszenia objętości hipokampów. Wskazaniem byłoby także przedstawienie argumentów za zastosowaniem metod wolumetrycznych, a nie np. czynnościowych – takich jak MRS, które powinny być czulsze od technik oceny morfologicznej.

Weryfikacji wymagają informacje zawarte we Wstępie, a dotyczące diagnostyki ektopowego (poza przysadkowego) wydzielania ACTH. Analogi somatostatyny znakowane ^{111}In były

stosowane około 20 lat temu. Obecnie stosowane są analogi somatostatyny znakowane ^{99m}Tc . Radioizotop ^{99m}Tc nie jest radioizotopem PET.

Podsumowując, uważam, że praca zawiera szereg oryginalnych obserwacji i wyróżnia się sumiennością przeprowadzonych analiz.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art 13 ust.1 z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. Nr 65, poz.595, z późn. zm.

Biorąc pod uwagę przedstawioną ocenę zwracam się z wnioskiem do członków Rady Naukowej o kontynuowanie przewodu doktorskiego.

