



Prof. dr hab. n. med. Katarzyna Karmelita-Katulska
Zakład Neuroradiologii
Katedry Radiologii Ogólnej i Neuroradiologii
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

O c e n a

rozprawy doktorskiej lek. Emilii Wnuk

pt. Ocena aktualnych kryteriów radiologicznych w badaniu rezonansu
magnetycznego u pacjentów z chorobą Ménière'a

Choroba Meniere'a jest przewlekłą chorobą ucha wewnętrznego. Inaczej zwana jest wodniakiem błędnika lub wodniakiem endolimfatycznym. Przyczyną choroby Meniere'a jest nadmierne gromadzenie się płynu w błędniku błoniastym. Powoduje to poszerzenie układu endolimfatycznego w obrębie ucha wewnętrznego. Choroba Meniere'a występuje rzadko (częstość 17-513:100 000 mieszkańców). U 3% osób skarżących się na zawroty głowy przyczyną jest choroba Meniere'a. Rozpoznanie choroby Meniere'a oparte jest o obraz kliniczny, wywiad i badania dodatkowe. W ostatnich latach MRI jest coraz częściej stosowane do diagnozowania pacjentów z chorobą Meniere'a. Mimo ogromnego postępu technicznego, stosowania nowych wysokogradientowych sekwencji z zastosowaniem czasów inwersji w obrazowaniu 3D badanie to jest ciągle ogromnym wyzwaniem dla radiologów. Niewiele ośrodków w Polsce dysponuje narzędziami oraz przede wszystkim

zespołem lekarzy posiadającym doświadczenie w ocenie patologii ucha wewnętrznego w MR.

Obrazowanie w chorobie Meniere'a opiera się o obrazowanie morfologiczne wodniaka endolimfatycznego oraz ocenę wzmocnienia kontrastowego w obszarze wodniaka.

Podstawą obrazowania są zmodyfikowane sekwencje trójwymiarowe powrotu inwersji z supresją płynu (3D-FLAIR) i/lub rzeczywistą powrotu inwersji (3D-REAL IR) z wykorzystaniem opóźnionej akwizycji po dożylnym lub dożębenkowym podaniu środka kontrastowego. W oparciu o te techniki opracowano kilka metod wykrywania i klasyfikacji wodniaka endolimfatycznego. Ponadto ostatnio zaobserwowano nowe cechy obrazowania MD, takie jak upośledzenie bariery krew-błędnik.

Nie zawsze mimo obecności wodniaka endolimfatycznego jest możliwe uwidocznienie patologicznego zakontrastowania w wodniaku przedsionka lub ślimaka. Chociaż bariera krew-perilimfa jest słabsza niż bariera krew-endolimfa to przenikanie środka kontrastującego do perilimfy jest nadal utrudnione przez dość szczelną barierę krew-perilimfa, chyba że jest ona poważnie uszkodzona co występuje w chorobie Meniere'a. Uzyskanie wzmocnienia perilimfy wymaga zastosowania specjalnego protokołu skanowania po dożylnym podaniu środka kontrastującego i wykonaniem sekwencji FLAIR 3D po 4 h.

Dlatego z dużym zainteresowaniem podjęłam się recenzji pracy na stopień naukowy doktora nauk medycznych lekarz Emilii Wnuk. Praca ta powstała w II Zakładzie Radiologii Klinicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego i we współpracy z Katedrą i Kliniką Otolaryngologii, Chirurgii Głowy i Szyi Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego pod kierunkiem promotora Prof. dr hab. n. med. Magdalena Lachowska, promotorem pomocniczym była dr n. med. Edyta Maj.

Autorka podjęła badania, które mają znacznie praktyczne dla wykazania przydatności badania rezonansu magnetycznego w protokole dla choroby Meniere'a oraz przedstawiła optymalne stosowane parametry badania możliwe do stosowania w innych jednostkach.

Do obrony przedstawiono cykl publikacji stanowiących podstawę pracy doktorskiej. Wynikiem pracy jest cykl dwóch publikacji, które ukazały się w druku w latach 2022 – 2023, w następującej kolejności:

1. Wnuk E, Lachowska M, Jasińska-Nowacka A, Maj E, Rowiński O, Niemczyk K. Detailed insight into magnetic resonance assessment of Ménière's disease – description of methodology and imaging findings in a case series. *Polish Journal of Radiology*. 2022; 87: e354–e362. DOI: 10.5114/pjr.2022.117971)
2. Wnuk E, Lachowska M, Jasińska-Nowacka A, Maj E, Niemczyk K. Reliability of endolymphatic hydrops qualitative assessment in magnetic resonance imaging. *J. Clin. Med*. 2023, 12(1), 202. DOI. 10.3390/jcm12010202

Łączna punktacja MEiN: 210 pkt Łączny Impact Factor: 4,964

Cykl prac jest zwartą całością dotyczącą jednej metody diagnostycznej i jednostki chorobowej co jednoznacznie spełnia kryterium pracy doktorskiej. We wszystkich artykułach Doktorantka jest pierwszym Autorem.

Przedstawiona do oceny praca liczy 52 stron.

We wstępie Autorka omawia technikę badawczą, która jest podstawą metody diagnostycznej w wybranych patologiach.

Zwraca uwagę konkretność i zwartość wytyczonych celów, są one jednocześnie bardzo ważne pod względem dalszego postępowania diagnostycznego i są podstawą do zwięzłego podsumowania.

Celem przeprowadzonych badań było sprawdzenie:

1. Czy uwidocznienie wodniaka endolimfatycznego w badaniu MR jest możliwe.
2. Jak często w grupie uszu z objawami choroby Ménière'a występuje wodniak endolimfatyczny oraz intensywniejsze wzmocnienie kontrastowe struktur perylimfatycznych w porównaniu z grupą uszu bezobjawowych oraz z uszami z objawami przypominającymi chorobę Ménière'a.
3. Na ile, ocena stopnia nasilenia wodniaka struktur endolimfatycznych, przy użyciu skal Barath i wsp. oraz modyfikacji zaproponowanej przez Bernaerts i wsp. oraz stopnia wzmocnienia struktur perylimfatycznych ucha środkowego jest powtarzalna pomiędzy

badaczami, w badaniach MR wykonanych z użyciem sekwencji 3D-FLAIR, i czy jest łatwa do nauczenia, nawet dla początkującego badacza.

W załączonych artykułach źródłowych zwracają uwagę liczne tabele i ryciny, które poza nienaganną stroną techniczną, w całości odzwierciedlają omawiane tematy i w jednoznaczny sposób ilustrują wyniki uzyskane przez Doktorantkę. Pracę uzupełnia streszczenie napisane w języku polskim i angielskim zamieszczone na początku opracowania.

Pierwszą pracę cyklu rozprawy doktorskiej (Wnuk E, Lachowska M, Jasińska-Nowacka A, Maj E, Rowiński O, Niemczyk K. Detailed insight into magnetic resonance assessment of Ménière's disease – description of methodology and imaging findings in a case series. Polish Journal of Radiology. 2022; 87: e354–e362. DOI: 10.5114/pjr.2022.117971) stanowi artykuł, w którym przedstawiony został protokół badawczy z dokładnym opisem metodologii badania i szczegółowym objaśnieniem zasad oceny obrazów rezonansu magnetycznego struktur ucha wewnętrznego zaprezentowany na przykładach siedmiu pacjentów z klinicznie zdefiniowaną jednostronną chorobą Ménière'a, zgodnie z kryteriami Otorynolaryngologii, Chirurgii Głowy i Szyi (AAO-HNS).

W artykule tym szczegółowo opisany został protokół badawczy diagnostyki radiologicznej badaniem MR, stosowany w ocenie struktur ucha wewnętrznego u pacjentów z chorobą Ménière'a. Zaprezentowane zostały używane w protokole sekwencje MR, ich parametry, stosowana cewka odbiorcza, sposób podania i dawka środka kontrastowego. Precyzyjnie opisana została kluczowa dla diagnostyki wodniaka sekwencja 3D-FLAIR wykonywana w fazie opóźnionej po podaniu środka kontrastowego. Ponadto przedstawiona i wyjaśniona została skala oceny EH - zarówno dla ślimaka, jak i przedsionka, według metody opisanej przez Barath i wsp, a także modyfikacja tej skali przez Bernaerts i wsp. Opisy uzupełnione zostały drobiazgowo oznaczonymi obrazami skanów MR, aby ułatwić zrozumienie tej metody oceny. Ponadto w dyskusji artykułu zawarto przegląd aktualnej literatury na temat obrazowania wodniaka endolimfatycznego.

Drugą pracą cyklu rozprawy doktorskiej (Wnuk E, Lachowska M, Jasińska-Nowacka A, Maj E, Niemczyk K. Reliability of endolymphatic hydrops qualitative assessment in magnetic resonance imaging. *J. Clin. Med.* 2023, 12(1), 202. DOI.

10.3390/jcm12010202) jest artykuł w którym dokonano analizy obrazów MR 110 pacjentów z podejrzeniem choroby Ménière'a. Skany uzyskane z zastosowaniem sekwencji 3D-FLAIR w fazie opóźnionej po kontraście, zostały ocenione niezależnie przez trzy badaczki, które w czasie oceniania obrazów MR nie były świadome statusu klinicznego pacjentów. Dodatkowo dwie z nich były radiologami z wieloletnim doświadczeniem w ocenie badań MR, jedna była otolaryngologiem, przeszkolonym w krótkim czasie w zakresie metody oceny wodniaka. W sumie oceniono 220 uszu pod kątem czterech parametrów (kryteriów):

1. wodniaka endolimfatycznego ślimaka (CoEH) w trójstopniowej skali zaproponowanej przez Barath i wsp.,
2. wodniaka endolimfatycznego przedsionka (VEH) w trójstopniowej skali zaproponowanej przez Barath i wsp.,
3. wodniaka endolimfatycznego przedsionka (VEH) w czterostopniowej skali zaproponowanej przez Bernaerts i wsp.,
4. wzmocnienia struktur perylimfatycznych ucha wewnętrznego.

Celem pracy było sprawdzenie na ile ocena poszczególnych kryteriów jest powtarzalna pomiędzy badaczami i czy jest łatwa do nauczenia, nawet dla początkującego, niedoświadczonego badacza. Dodatkowo praca przedstawia analizy częstości występowania wodniaka endolimfatycznego w uszach pacjentów z chorobą Ménière'a, w porównaniu z uszami z innymi objawami imitującymi chorobę Ménière'a oraz w uszach bez objawów. W przedstawionym opracowaniu omówienie wyników oraz dyskusje przeprowadzono rzeczowo i wyczerpująco. Sposób przedstawienia rezultatów badań z innych ośrodków naukowych oraz umiejętne porównanie ich z własnymi wynikami świadczy o biegłej znajomości Autorki zasad korzystania z piśmiennictwa i przygotowywania artykułów do renomowanych czasopism krajowych i zagranicznych.

Zachęcałabym Autorkę do dalszych badań w tym zakresie.

Pracę kończy podsumowanie i wnioski (zawarte także w poszczególnych artykułach) zgodne z uzyskanymi wynikami, odpowiadających założonym celom.

1. Wizualizacja w MR struktur endolimfatycznych i perilimfatycznych ucha wewnętrznego in vivo jest możliwa
2. Opisane kryteria radiologiczne wskazujące na wodniaka endolimfatycznego występują znacząco częściej w uszach objawowych pacjentów z MD, niż w uszach pacjentów z innymi patologiami i uszach bezobjawowych. Kryteria te mogłyby zatem być biomarkerem choroby Ménière'a, wspierającym rozpoznanie tej choroby, zwłaszcza w nietypowych i wczesnych jej przypadkach.
3. Ocena wodniaka endolimfatycznego przedsionka na obrazach uzyskanych w MR za pomocą sekwencji 3D-FLAIR jest łatwa do nauczenia i powtarzalna. Natomiast dla oceny wodniaka endolimfatycznego ślimaka łatwa i powtarzalna jest identyfikacja patologii, ale ocena jej stopnia nasilenia jest trudniejsza, nawet dla doświadczonych badaczy. Wydaje się, że dla monitorowania stopnia nasilenia wodniaka ślimaka należy szukać innej metody diagnostyki.

Jako recenzent chciałabym zwrócić szczególną uwagę na opis metodologii wykonywania badania MR z podejrzeniem choroby Meniere'a i ich oceny zamieszczony w „Polskim Przeglądzie Radiologicznym” („Polish Journal of Radiology”), jest to doskonały road-mapping dla Pracowni współpracujących z klinicystami w diagnostyce głowy i szyi. Praca ta może stanowić instrukcję opisującą w jaki sposób stworzyć i wprowadzić protokół diagnostyki dla pacjentów z chorobą Ménière'a, a następnie jak powstałe w badaniu obrazy MR należy interpretować w świetle aktualnej wiedzy.

Czytając pracę nie dostrzegłam, poza drobnymi błędami natury edytorskiej, błędów merytorycznych.

Z obowiązku recenzenta pragnę przekazać Autorce pracy kilka uwag, które mogą być pomocne w dalszych etapach przewodu doktorskiego:

1. Dosyć nietypowe sformułowanie celów pracy przedstawione w postaci pytań zwłaszcza ostatni cel, wymieniający wszystkie zastosowane metody oceny badania.
2. Dostyć nietypowe jest zamieszczenie streszczenia w języku polskim i angielskim na początku opracowania, jako pierwszych punktów pracy.

3. Niewielki chaos wprowadza, krótki wstęp przed zamieszczonymi artykułami w moim przekonaniu niezbyt obszerny omawiający technikę badania i metodykę oceny badania (jednak jest ono zawarte w poszczególnych artykułach).
4. Zarówno wstęp i omówienie nie zawiera odniesień do piśmiennictwa (są one zawarte w poszczególnych artykułach), zapewne odniesienie do poszczególnych metod badawczych byłoby łatwiejsze dla czytającego do odnalezienia w tekście pracy doktorskiej.
5. Jaka jest opinia Autorki dotycząca badań z podaniem środka kontrastującego podanego przez błonę bębenkową ? Czy podanie środka kontrastującego i obecność wzmocnienia bez obecności wodniaka będzie miało wpływ na rozpoznanie? Czy w opisie zastosowana skala oceny obrzęku przedstonka czy ślimaka musi być zawarta i czy można określić jedynie jego obecność i czy będzie miało to wpływ na postępowanie lecznicze?
6. Którą z zastosowanych skal tj. wg Barath'a czy Bernaests'a Autorka rekomenduje jako najbardziej przyjazną w codziennej pracy radiologa?

Chciałabym zaznaczyć, że żadne z powyższych uwag nie obniżają wartości pracy, którą uważam za znaczącą i wartą szczegółowego zapoznania się z jej treścią przez radiologów, otologów, laryngologów. Mam nadzieję, że Autorka będzie kontynuować badania nad prezentowanym zagadnieniem.

Uważam, że rozprawa doktorska lek. Emilii Wnuk spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018r. poz. 1688)

Mam zaszczyt zwrócić się do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lek. Emilii Wnuk do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z poważaniem

Prof. dr hab. n. med. Katarzyna Karmelita-Katulska