



UNIwersytet Medyczny

IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU

Wrocław, dn. 13.04.2023

Prof. dr hab. n. med. Joanna Bładowska

Zastępca Kierownika Uniwersyteckiego Centrum Diagnostyki Obrazowej

Katedra Radiologii, Zakład Radiologii Ogólnej, Zabiegowej i Neuroradiologii

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Ocena

Rozprawy doktorskiej lek. Emilii Wnuk

p.t. „Ocena aktualnych kryteriów radiologicznych

w badaniu rezonansu magnetycznego

u pacjentów z chorobą Ménière’a”

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Magdalena Lachowska

Promotor pomocniczy: dr n. med. Edyta Maj

Choroba Ménière’a jest przewlekłą chorobą ucha wewnętrznego, która charakteryzuje się występowaniem typowych objawów klinicznych jak zawroty głowy, szumy uszne, uczucie pełności w uchu oraz postępująca utrata słuchu. Choroba ta jest też określana jako idiopatyczny wodniak endolimfatyczny, ponieważ za jej przyczynę uważa się poszerzenie struktur śródcłonki czyli endolimfy ucha wewnętrznego. Do niedawna rozpoznanie tego schorzenia było możliwe jedynie na podstawie obrazu klinicznego oraz badań otolaryngologicznych, a rolą radiologa było

wykluczenie innych przyczyn występowania objawów klinicznych. Obecnie postęp w radiologii i diagnostyce obrazowej umożliwił uwidocznienie struktur perylimfatycznych oraz endolimfatycznych ucha wewnętrznego w badaniu rezonansu magnetycznego (MR), a zatem wykazanie obecności wodniaka endolimfatycznego i potwierdzenie rozpoznania choroby Ménière'a. Ocenia się, że w Polsce schorzenie to dotyka około 10% chorych na zawroty głowy. Średnia wieku zapadalności na chorobę Ménière'a wynosi 40–60 lat, ale występuje również u dzieci i osób starszych.

W związku z powyższym uważam, że wybrany temat pracy jest nowatorski, stanowi oryginalne rozwiązanie przez Doktorantkę zagadnienia naukowego oraz doskonale uzupełnia literaturę dotyczącą obrazowania w chorobie Ménière'a. Na szczególną uwagę zasługuje fakt, że lek. Emilia Wnuk jest pierwszą badaczką w Polsce, która wprowadziła i dostosowała parametry badania dotyczące metody diagnostyki radiologicznej choroby Ménière'a, tak, aby stała się powszechnie dostępna. Dodatkowo, wszystkie pochodzące z Polski publikacje na ten temat, których znaczna część jest opublikowana w czasopismach zagranicznych, pochodzą z ośrodka, w którym pracuje Doktorantka, tj. II Zakładu Radiologii Klinicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego oraz z Katedry i Kliniki Otolaryngologii, Chirurgii Głowy i Szyi Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Należy podkreślić, że opublikowanie wyników badań lek. Emilii Wnuk stanowi istotny wkład polskiej nauki do światowej otolaryngologii i radiologii oraz znacząco podnosi rangę polskich badań na arenie międzynarodowej.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska lek. Emilii Wnuk składa się z dwóch artykułów opublikowanych w recenzowanych czasopismach oraz zwięzłego ich omówienia. Oczywiście już sam fakt opublikowania wyników badań Doktorantki w recenzowanych czasopismach dowodzi ich wartości, ponieważ publikacja prac wymagała otrzymania pozytywnych recenzji.

Rozprawę otwiera wykaz słów kluczowych w języku polskim oraz angielskim, następnie zawarto wykaz publikacji stanowiących pracę doktorską. Kolejnym

elementem opracowania jest spis treści umieszczony dopiero na stronie 4. Sugerowałabym zacząć rozprawę od spisu treści.

Następnie rozprawa doktorska zawiera wykaz stosowanych skrótów w języku polskim i angielskim, streszczenie w języku polskim oraz w języku angielskim. Zasadniczą część rozprawy stanowią załączone dwie publikacje, tworzące jednotematyczny cykl następujących artykułów:

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. *Pol J Radiol.* 2022; 87: e354–e362. MEiN 70 pkt
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. MEiN 140 pkt, IF 4,964

W obu pracach lek. Emilia Wnuk jest pierwszym autorem, a łączna punktacja za cykl przedstawionych prac wynosi: IF = 4.964; liczba punktów MNiSW= 210 pkt. Udział procentowy Doktorantki w przygotowaniu pierwszej publikacji wynosi 72%, a w drugiej – 64%.

Ponadto rozprawa zawiera wstęp, omówienie celów i założeń pracy, bardzo zwięźle przedstawienie treści obu opublikowanych prac, podsumowanie wyników i wniosków, dodatkowo przedstawione są publikacje poza cyklem dotyczące tematyki rozprawy doktorskiej, dołączono również uchwałę Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym oraz oświadczenia współautorów cyklu publikacji stanowiących rozprawę doktorską.

Autorka postawiła jako główny cel pracy doktorskiej 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.

Pierwszy z cyklu publikacji to artykuł, w którym Doktorantka przedstawiła zastosowany protokół badawczy z dokładnym opisem metodologii badania i szczegółowym objaśnieniem zasad oceny obrazów rezonansu magnetycznego struktur ucha wewnętrznego, co zostało omówione na przykładach siedmiu pacjentów z klinicznie zdefiniowaną jednostronną chorobą Ménière'a, zgodnie z kryteriami Amerykańskiej Akademii Otorynolaryngologii, Chirurgii Głowy i Szyi (AAO-HNS). Autorka opisała używane w protokole sekwencje MR, ich parametry, stosowaną cewkę odbiorczą, sposób podania i dawkę środka kontrastowego. Przedstawiona i wyjaśniona została skala oceny wodniaka endolimfatycznego - zarówno dla ślimaka, jak i przedsionka, według metody Barath i wsp, a także modyfikacja tej skali przez Bernaerts i wsp. Istotne uzupełnienie pracy stanowią obrazy badania MR ze szczegółowymi opisami, co znacząco ułatwia zrozumienie przedstawionej metody. Ponadto w dyskusji artykułu Doktorantka dokonała przeglądu aktualnej literatury na temat obrazowania wodniaka endolimfatycznego w chorobie Ménière'a.

W pracy tej w tabeli 4 przedstawiona jest charakterystyka kliniczna pacjentów, która obejmuje m. in. ocenę stopnia nasilenia szumów usznych w skali Arenberga. Proponowałbym dołączyć krótki opis tej skali, ponieważ najpewniej jest ona nieznana dla większości radiologów. Ponadto tabela 2 przedstawia parametry techniczne poszczególnych sekwencji, jednak nie uwzględnia czasu ich trwania. Uważam, że czas trwania badania jest istotnym aspektem dla planowania diagnostyki poszczególnych pacjentów, jak również dla planowania pracy w Pracowni MR.

Drugi artykuł cyklu koncentruje się na analizie obrazów badania 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 rozpoznania 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 następujących parametrów:

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

Zwraca uwagę stosunkowo duża grupa badana objęta analizą, ponadto ciekawym pomysłem było włączenie do oceny badań MR nie tylko radiologów, ale też otolaryngologa. W artykule tym, podobnie jak poprzednio zabrakło uwzględnienia w metodyce badania czasu trwania całego badania oraz poszczególnych sekwencji, zwłaszcza czasu, jaki należy przeznaczyć na opóźnioną sekwencję 3D-FLAIR, wykonywaną po 4 godzinach.

Rozprawę zamykają 3 wnioski, które są zgodne z uzyskanymi wynikami oraz odpowiadają założonym celom:

1. Wizualizacja w MR struktur endolimfatycznych i perylimfatycznych ucha wewnętrznego *in vivo* jest możliwa.
2. Opisane kryteria radiologiczne wskazujące na wodniaka endolimfatycznego występują znacząco częściej w uszach objawowych pacjentów z chorobą Ménière'a, 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.

Piśmiennictwo w obu opublikowanych artykułach jest dobrze dobrane, zawiera aktualne pozycje. Ryciny w pracach tworzących cykl będący podstawą rozprawy doktorskiej lek. Emilii Wnuk są bardzo dobrej jakości, starannie dobrane i wyjątkowo szczegółowo opisane.

Oczywiście, zarówno w opracowaniu towarzyszącym artykułom przedstawionym do recenzji, jak i w opublikowanych pracach zdarzyły się drobne błędy edytorskie i słowne, np. na stronie 14 opracowania ostatecznie zdanie niewątpliwie wymaga korekty, ponieważ brzmi następująco: „toteż panuje występują rozbieżności w wynikach publikowanych badań”. Ponadto w pierwszym artykule w metodyce badania widnieje nazwa środka kontrastowego „Gadavist”, zamiast „Gadovist”.

Oczywiście te drobne błędy drukarskie w niczym nie umniejszają wartości rozprawy doktorskiej lek. Emilii Wnuk. Ponadto, poza drobnymi błędami natury edytorskiej, nie dostrzegłam błędów merytorycznych.

Z obowiązku recenzenta pragnę zadać Autorce kilka pytań. Oba artykuły przedstawiają badania wykonane na 3T aparacie MR. W literaturze można znaleźć doniesienia oparte również na badaniach z aparatów 1,5T. Czy Doktorantka ma doświadczenie dotyczące badań pacjentów z chorobą Ménière'a na aparacie 1,5T? W obu opublikowanych pracach zastosowano podwójną dawkę środka kontrastowego czyli 0.2 ml/kg masy ciała. Zgodnie z aktualną wiedzą zaleca się ograniczać ilość podawanego pacjentom gadolinowego środka kontrastowego, a w literaturze dostępne są prace wskazujące na możliwość zastosowania pojedynczej dawki środka kontrastowego u pacjentów z chorobą Ménière'a w badaniach wykonywanych na 3T aparacie MR.

Podsumowując, przedstawioną mi do recenzji rozprawę doktorską lek. Emilii Wnuk p.t. „Ocena aktualnych kryteriów radiologicznych w badaniu rezonansu magnetycznego u pacjentów z chorobą Ménière’a” oceniam bardzo wysoko. Uważam, że rozprawa ta stanowi oryginalne rozwiązanie przez Doktorantkę zagadnienia naukowego, świadczy o dużej wiedzy Autorki w zakresie podjętego tematu oraz potwierdza umiejętności Doktorantki do prowadzenia pracy naukowej.

Prezentowana rozprawa doktorska lek. Emilii Wnuk w pełni spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668).

Mam zaszczyt zwrócić się do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lek. Emilii Wnuk do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie ze względu na nowatorski charakter rozprawy oraz istotne znaczenie kliniczne uzyskanych wyników badań dla procesu diagnostyki oraz monitorowania leczenia pacjentów z chorobą Ménière’a, składam wniosek o wyróżnienie pracy.

Prof. dr hab. n. med. Joanna Bładowska