Prof.dr hab.n.med. Jerzy Walecki
Centrum Medyczne Kształcenia
Podyplomowego, Warszawa

Warszawa, dnia 30 kwietnia 2021 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Adama Garkowskiego pt. "Zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym w przebiegu neuroboreliozy w badaniu rezonansu magnetycznego

Bolerioza z Lyme (choroba z Lyme) jest chorobą zakaźną wywołaną przez krętki kompleksu *Borelia burgdorferi (B. burgdorferi).* W Europie częstość występowania boreliozy z Lyme jest szacowana na ok. 65 500 przypadków rocznie. W Polsce rejonem enedmicznym boreliozy jest województwo podlaskie, choruje ponad 100 osób na 100 tys. mieszkańców.
Borelioza z Lyme jest chorobą wieloukładową, charakteryzującą się dużym zróżnicowaniem objawów i lokalizacji narządowej, w której wyróżnia się 3 stadia, uwzględniając kryterium czasu, lokalizacji i rozległości procesu chorobowego.
Należy podkreślić iż u około 10-15% pacjentów zakażonych krętkami *B. burgdorferi* dochodzi do zajęcia układu nerwowego; mamy wtedy do czynienia z neuroboreliozą. Zarówno wczesna, jak i późna neuroborelioza dotyczyć może ośrodkowego lub obwodowego układu nerwowego. Spektrum kliniczne neuroboreliozy jest szerokie, a objawy kliniczne występują z różną częstością w zależności od stadium choroby. Neuroborelioza może przebiegać pod postacią zapalenia mózgu i/lub rdzenia kręgowego.
W konwencjonalnych badaniach obrazowych jak rezonans magnetyczny (MR) i tomografia komputerowa rzadko można zaobserwować niespecyficzne zmiany wywołane procesem zapalnym w przebiegu neuroboreliozy. W badaniu MR są to najczęściej drobne, niecharakterystyczne ogniska o podwyższonym sygnale w obrazach T2-zależnych i w sekwencji FLAIR, lokalizujące się w strefie podkorowej i/lub

okołokomorowej obu półkul mózgu, czasem także w pniu mózgu i/lub móżdżku, imitując stwardnienie rozsiane.
W badaniach histopatologicznych tkanki mózgu w przebiegu neuroboreliozy, wykazano obecność nacieków limfocytarnych, zapalenie naczyń, rozlane pobudzenie mikrogleju oraz rozlaną demielinizację istoty białej półkul mózgu i móżdżku. W badaniach laboratoryjnych płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) pacjentów chorujących na wczesną postać neuroboreliozy wykazano obecność podwyższonych poziomów markerów neuronalnych i glejowych.-Zaawansowane techniki badania MR, takie jak protonowa spektroskopia MR (ang. ^{1}*H magnetic resonance spectroscopy,* ^{1}H-MRS) pozwala ocenić skład biochemiczny wybranych obszarów OUN.
Należy podkreślić, że w literaturze medycznej dostępne było tylko jedno doniesienie na temat zaburzeń metabolicznych w mózgu w przebiegu neuroboreliozy wykazanych przy użyciu ^{1}H-MRS na niewielkiej grupie pacjentów (12 osób) w przebiegu różnych postaci neuroboreliozy (wczesnej i późnej).
Także w pojedynczych opublikowanych badaniach przy użyciu techniki PET i SPECT u pacjentów chorych na neuroboreliozę wykazano wieloogniskowe zaburzenia przepływu, których podłożem mogły być uszkodzenie neuronów, zaburzenia metaboliczne oraz zapalenie naczyń (vasculitis).

Przesłana mi do recenzji rozprawa doktorska składa się z cyklu dwóch publikacji opublikowanych w ciągu dwóch lat:
1. "Neuronal loss or dysfunction in patients with early Lyme neuroborreliosis: a proton magnetic resonance spectroscopy study of the brain"
2. "Imaging of Lyme Neuroborreliosis: A Pictorial Review"

W obu pracach Doktorant jest pierwszym autorem. Struktura rozprawy doktorskiej nie budzi zastrzeżeń. Praca zawiera na wstępie spis treści, życiorys, publikacje, wykaz stosowanych skrótów i oznaczeń.
Kolejne rozdziały są typowe dla rozpraw doktorskich, czyli: wstęp, cele pracy, materiały i metody, wyniki, wnioski, a także piśmiennictwo, publikacje oryginalne, streszczenia w języku polskim i angielskim oraz oświadczenia autorów (prace z cyklu).

Pracę ustrukturyzowano zgodnie z konspektem.

Tytuł pracy jest adekwatny do merytorycznej treści pracy.

Wstęp poświęcony jest wprowadzeniu w zagadnienie omawianej tematyki w sposób uporządkowany.

Cele dysertacji:

1. Ocena obecności i charakteru zmian widocznych w standardowych (morfologicznych) badaniach MR u pacjentów chorych na neuroboreliozę w porównaniu z grupą kontrolną zdrowych osób
2. Ocena obecności potencjalnych zaburzeń metabolicznych przy użyciu ^{1}H-MRS we wskazanych obszarach mózgu (płaty czołowe) u pacjentów chorych na neuroboreliozę i porównanie ich z grupą kontrolną.

Cele przedstawione są przejrzyście.

Materiał i metody - badania MR przeprowadzono w Samodzielnej Pracowni Laboratorium Obrazowania Molekularnego Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku (UMB) na grupie 35 chorych na neuroboreliozę hospitalizowanych w Klinice Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji UMB. ^{1}H-MRS wykonano u 26 pacjentów; u 9 po wykonaniu konwencjonalnego badania MR, nie wykonano ^{1}H-MRS ze względu na obecność zmian widocznych w konwencjonalnym badaniu MR (niespecyficzne ogniska hiperintensywne w obrazach T2-zależnych i w sekwencji FLAIR zlokalizowane w istocie białej).
Do badania zostali włączeni pacjenci spełniający jednocześnie wszystkie kryteria rozpoznania neuroboreliozy wg Europejskiej Federacji Towarzystw Neurologicznych (ang. European Federation of Neurological Societies, EFNS). W badaniu MR oceniono OUN. Badania zostały wykonywane aparatem Biograph mMR firmy Siemens o natężeniu pola magnetycznego 3.0T przy wykorzystaniu standardowych sekwencji MR (obrazy T1-zależne i T2-zależne, FLAIR, DWI, ADC). ^{1}HMRS została przeprowadzona przy czasie repetycji (TR) = 2000 ms i czasie echa (TE) = 135 ms, metodą pojedynczego woksela (ang. *single-voxel spectroscopy, SVS),* gdzie ocena zaburzeń metabolicznych jest możliwa w niewielkiej objętości tkanki; zdaniem recenzenta zastosowanie dwóch czasów echa, tzn. 35 ms i 135 ms zwiększyłoby liczby ocenianych metabolitów.
Oceniono stężenia: N-acetyloasparaginianu (NAA) - markera gęstości neuronów oraz choliny (ChO) - wskaźnika produktów rozpadu mieliny, budującej osłonki wypustek komórek nerwowych. U osób chorych na neuroboreliozę po wykonaniu standardowych sekwencji MR i ^{1}H-MRS

został dodatkowo podany środek kontrastujący celem oceny obecności patologicznego wzmocnienia kontrastowego w OUN.
Diagnostyka obrazowa została wykonana przed rozpoczęciem leczenia przyczynowego neuroboreliozy lub na jego początkowym etapie kiedy potencjalnie zmiany w OUN będą jeszcze uchwytne. Grupę kontrolną stanowiło 26 zdrowych ochotników w porównywalnym wieku co chorzy na neuroboreliozę, u których wykluczono jakiekolwiek choroby i stany mogące powodować zmiany w OUN (m.in. choroby neurologiczne, nadciśnienie tętnicze, cukrzycę, choroby autoimmunologiczne, przebyte urazy głowy).
Widma spektroskopowe analizowano przy użyciu liniowej kombinacji widm modelowych (LCModel). Analiza statystyczna uzyskanych danych została wykonana przy użyciu programu Stata 15 wersji. Wartość $p<0,05$ przyjęto za istotną statystycznie.

Wyniki

Uzyskane wyniki badań przy użyciu techniki ^{1}H-MRS Doktorant przedstawił w tabeli (str. 15).
Badane grupy nie różniły się pod względem wieku i płci.
U pacjentów chorych na wczesną postać neuroboreliozy wykazano istotne statystyczne obniżenie stosunku NAA/Cr w porównaniu z grupą kontrolną we wszystkich badanych rejonach mózgu: w przedniej części prawego płata czołowego ($p\leq0,001$), w przedniej części lewego płata czołowego ($p=0,031$).
Badane grupy nie różniły się pod względem stosunku Cho/Cr.
Chciałbym jednakże, zauważyć, iż ważnym markerem w zmianach zapalnych (nie tylko) jest mio-inozytol, którego stężenie zwłaszcza po kilku miesiącach trwania procesu klinicznego może powoli zwiększać się w okresie wczesnym należało także odnieść się do stężenia glutaminianów, które w okresie ostrym mają wyższe stężenie. Ocena stężenia glutaminianów możliwa jest do dokładnej oceny z użyciem LCModelu.
Zwraca uwagę także fakt, iż we wstępie autor podkreśla rolę DCI w diagnostyce boreliozy nie wspominając zresztą, iż zmiany widoczne są w przewlekłej fazie choroby.

Wnioski

Wnioski częściowo tylko nawiązują do celów; cel pierwszy zakłada ocenę charakteru zmian widocznych w strukturalnych badaniach MR, natomiast wniosek pierwszy stanowi ogólną informację o dysfunkcji neuronów (nie w badaniu strukturalnym).
Wniosek drugi nawiązuje w zasadzie do celów pracy.

Wniosek trzeci jest bardzo trafny i stanowi ważną rekomendację algorytmu diagnostycznego.
Autor konkluduje, iż uzyskane wyniki nie są swoiste, ale wskazują na przejściową dysfunkcję neuronów i/lub ich całkowite uszkodzenie. ^{1}H-MRS jest metodą czułą przydatną w ocenie obecności zmian w obrębie OUN w przebiegu neuroboreliozy. ^{1}H-MRS jest nieswoistą metodą diagnostyczną i powinna być uzupełnieniem do konwencjonalnego badania MR.
Pojedyncze błędy literowe i niezbyt precyzyjne rozwinięcie akronimów nie umniejszają wartości pracy i zostaną poprawione.

Stwierdzam, że **recenzowana rozprawa doktorska lek. Adama Garkowskiego pt. "Zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym w przebiegu neuroboreliozy w badaniu rezonansu magnetycznego"**, spełnia wymagania stawiane rozprawom doktorskim.
Stanowi oryginalne rozwiązanie zagadnienia naukowego. Jest wartościowym, samodzielnym i nowoczesnym opracowaniem.

Mam zaszczyt przedstawić Senatowi Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku wniosek o dopuszczenie lek. Adama Garkowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

KIEROWNIK
ZAKŁADU DIAGNOSTYKI RADIOLOGICZNEJ
Centralnego Szpitala Klinicznego MSWiA
w Warszawie

prof. dr hab. n. med. Jerzy Walecki