

dr hab. n. med. Joanna Siuda
Katedra i Klinika Neurologii
Wydział Nauk Medycznych w Katowicach
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Katowice dn. 27.02.2023

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

mgr Anny Marcisz

**pt. „Modele predykcyjne wspomagające diagnostykę choroby Alzheimera
oraz łagodnych zaburzeń funkcji poznawczych z wykorzystaniem obrazowania
metodą rezonansu magnetycznego”**

promotor: prof. dr hab. Joanna Polańska

Choroba Alzheimera jest najczęstszą chorobą neurodegeneracyjną. Na świecie cierpi na nią ponad 50 mln ludzi, w Polsce ok. 350 tys., a szacuje się, że liczba ta znacznie wzrośnie w kolejnych latach. Mimo istotnego postępu wiedzy dotyczącej wieloczynnikowej patogenezy tej choroby, nadal nie jest dostępne leczenie przyczynowe. Wiemy, że zmiany biochemiczne, a następnie morfologiczne w mózgach chorych pojawiają się już na wiele lat przed ujawnieniem się objawów klinicznych zaburzeń funkcji poznawczych wpływających na codzienne funkcjonowanie chorych i prowadzących do rozwoju zespołu otępiennego. Dzisiaj znamy już dobrze tzw. biomarkery procesu alzheimerowskiego, tj. zmiany w badaniach obrazowych – przede wszystkim zanik struktur hipokampa w badaniu morfologicznym rezonansu magnetycznego mózgu; zmiany w badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego – obniżone stężenie białka amyloidu beta-42, podwyższone stężenia całkowitego białka tau, a zwłaszcza wysokie stężenie hiperfosforylowanego białka tau (p-tau 181). Równie istotnym markerem są zmiany w badaniu neuropsychologicznym, gdzie w dedykowanych chorobie Alzheimera testach i skalach psycholog wykazać powinien obniżone funkcjonowanie poznawcze chorego w porównaniu do wcześniejszego, przedchorobowego stanu oraz w

odniesieniu do norm dla wieku i wykształcenia. W 1999r. Petersen i wsp. z Kliniki Mayo w USA zaproponowali określenie „łagodne zaburzenia poznawcze” (ang. mild cognitive impairment, MCI), które ma odnosić się do stanu przejściowego między fizjologicznym starzeniem, a początkiem otępienia alzheimerowskiego. MCI może mieć jednak różną etiologię, wynikająca nie tylko ze zmian typowych dla choroby Alzheimera, ponadto w większości przypadków jest to stan odwracalny, nie prowadzący do rozwoju otępienia. Tylko 6-8% osób z rozpoznaniem MCI rozwine chorobę Alzheimera w ciągu roku prospektywnej obserwacji, dlatego tak ważne jest posiadanie narzędzi pozwalających na wczesną i dokładną identyfikację tych właśnie osób, by następnie, gdy będą dostępne metody leczenia przyczynowego móc je wdrożyć jak najszybciej. Już teraz na rynku amerykańskim pojawiły się 2 leki z grupy przeciwciał monoklonalnych (aducanumab i lecanemab) wpływające na ograniczenie odkładania się amyloidu w mózgach osób z MCI i łagodną postacią choroby Alzheimera, dając równocześnie niewielką poprawę kliniczną i opóźnienie narastania zaburzeń poznawczych. Leczenie to mające znamiona leczenia przyczynowego (terapia anty-amyloidowa) jest tym bardziej efektywne im wcześniej zostanie postawiona diagnoza, dlatego też poszukiwanie czułych i specyficznych, ale przede wszystkim powszechnie dostępnych, małoinwazyjnych i tanich metod diagnostycznych w identyfikowaniu osób z wysokim ryzykiem rozwoju choroby Alzheimera jest bardzo ważne. Można zatem stwierdzić, że temat rozprawy mgr Anny Marcisz jest aktualny i przynosi nowe informacje i możliwości dotyczące diagnostyki neuroobrazowej osób pozostających w continuum rozwoju choroby Alzheimera.

Rozprawa doktorska mgr Anny Marcisz liczy 119 strony druku, a jej układ jest typowy. Zamieszczony na początku rozprawy „Spis treści” jest dostatecznie szczegółowy i sporządzony poprawnie, Doktorantka przygotowała również streszczenie w języku polskim i angielskim oraz krótki wstęp, gdzie przedstawione zostały tezy oraz zawartość rozprawy. Na końcu pracy Doktorantka umieściła natomiast spis tabel i rysunków z odnośnikami do stron na których się znajdują co ułatwia czytelnikowi poruszanie się po obszernym tekście pracy oraz w miarę aktualny spis literatury zawierający 82 pozycje o tematyce adekwatnej do treści rozprawy i świadczący o umiejętnościach Doktorantki pod kątem właściwego doboru i wykorzystania źródeł.

W rozdziale 2 „Wprowadzenie” Doktorantka przedstawia w skrócie aktualną wiedzę na temat diagnostyki choroby Alzheimera. Pisząc o epidemiologii choroby Alzheimera w Polsce,

Doktorantka podała niewłaściwe dane, ponieważ liczba osób cierpiących na różnego rodzaju otępienia jest szacowana w Polsce na 500 tys., z czego ok. 350 tys. to osoby z chorobą Alzheimera. Liczby podane przez Doktorantkę, cyt.: „w Polsce w 2005r. było 5,9 mln osób w wieku powyżej 60 roku życia cierpiących na zespoły otępienne, a według prognoz do 2030 roku liczba chorych wzrośnie do 9 mln” przedstawione na podstawie publikacji z 2015r. autorstwa Gawęł i wsp. odnoszą się do danych demograficznych całej populacji Polski w wieku > 60 lat we wskazanym roku, a nie tylko do osób cierpiących na otępienie. Mimo, iż nie mamy w Polsce dobrego opracowania epidemiologii choroby Alzheimera, szacunkowe dane nie zmieniają się istotnie w ostatnich kilkunastu latach, wskazując, że osoby z otępieniem stanowią około 1% populacji naszego kraju. Uważam więc, że Doktorantka powinna była przedstawić zaktualizowane, ogólnodostępne dane pochodzące np. z opracowania pt. „Stan polskiej neurologii i kierunki jej rozwoju w perspektywie do 2030r.” raportu przygotowanego na zlecenie Polskiego Towarzystwa Neurologicznego i opublikowanego w 2021r. przez Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia Uczelni Łazarskiego.

Doktorantka opisuje objawy choroby Alzheimera i metody diagnostyczne, wśród nich badania neuroobrazowe. W akapicie dotyczącym terapii Doktorantka używa stwierdzenia cyt.: „Leki te są stosowane choć nie przynoszą pożądanego efektu terapeutycznego” z którym nie mogę się w pełni zgodzić i które może wprowadzić czytelnika pracy w błąd. Leki prokognitywne (donepezyl, rywastygina, memantyna) stosowane w otępieniu alzheimerowskim są efektywne, modyfikując objawy choroby zarówno w odniesieniu do zaburzeń funkcji poznawczych, jak i objawów pozapoznawczych tj. zaburzeń zachowania, czy objawów wytwórczych. Prawdą jest, że są to leki objawowe, a do tej pory nie mamy dostępnych efektywnych terapii przyczynowych. Przytoczone przez Doktorantkę, nowe leki z grupy przeciwciał monoklonalnych jak lekanemab, wpływają na redukcję złogów amyloidu beta w mózgach chorych, ale również dają tylko ograniczony efekt kliniczny. Mamy świadomość, że etiologia choroby Alzheimera jest wieloczynnikowa. Cały czas trwają liczne badania kliniczne nad nowymi cząsteczkami, wpływającymi nie tylko na „szlak amyloidowy”, ale celujące w patologię białka tau, czy też inne potencjalne mechanizmy choroby związane z teorią neurozapalenia, wpływu wolnych rodników czy uszkodzenia naczyńiopochodnego.

W kolejnym podrozdziale Doktorantka omawia znane obecnie biomarkery procesu neurodegeneracyjnego w otępieniu alzheimerowskim, poświęcając najwięcej miejsca

markerom w badaniach obrazowych, co pozostaje w związku z tematem dysertacji. W mojej ocenie niepotrzebny w tym miejscu wydaje się opis metody klasycznych badań rentgenowskich czy ultrasonograficznych, ponieważ nie znajdują one zastosowania w diagnostyce różnicowej choroby Alzheimera, ani też w monitorowaniu postępu choroby. Aktualnie są natomiast podejmowane próby zastosowania przezczaszkowej stymulacji ultradźwiękami o niskiej częstotliwości (ang. low-intensity transcranial focused ultrasound, tFUS) w terapii osób z zaburzeniami funkcji poznawczych i wczesną postacią choroby Alzheimera. Z drugiej strony przy opisie metody rezonansu magnetycznego Doktorantka nie odniosła się do uznanej w diagnostyce choroby Alzheimera metody oceny objętości hipokampa, jedynie na Rycinie 1 podaje informacje o wskaźniku MTA (ang. medial temporal lobe atrophy).

Kolejny podrozdział omawia metody medycyny nuklearnej, ale Doktorantka opisuje tylko badanie pozytonowej tomografii emisyjnej w odniesieniu do badań amyloid-PET, tau-PET i PET z fluorodeoksyglukozą, zapominając o metodzie scyntygrafii mózgu SPECT pozwalającej na obrazowanie perfuzji tkanki mózgowej, co również znajduje zastosowanie w diagnostyce różnicowej osób z otępieniem vs. osoby zdrowe. Równocześnie przedstawiając metodę FDG-PET Doktorantka mylnie podaje, że metoda ta pokazuje metabolizm glukozy tylko w tkance o obniżonej aktywności, podczas gdy badanie to pozwala na zobrazowanie całego mózgowia, z tym, że ograniczenie metabolizmu glukozy ma miejsce w częściach mózgu zajętych przez proces neurodegeneracyjny, zatem w zależności od jednostki chorobowej (choroba Alzheimera, otępienie czołowo-skroniowe, czy zwyrodnienie korowo-podstawne) lokalizacja zmian będzie różna.

Podsumowując rozdział drugi pracy, przed jej ew. przygotowaniem do publikacji wymaga naniesienia niezbędnych poprawek w miejscach omówionych przeze mnie powyżej. Te drobne uwagi nie wpływają jednak negatywnie na zasadniczą badawczą część pracy oraz wyniki badań i analiz, które zostały omówione w kolejnych rozdziałach.

Materiał do pracy stanowiły dobrze opisane już w literaturze i uznane bazy ADNI (the Alzheimer's disease neuroimaging study) oraz ESDS (the European DTI Study on Dementia), których krótką charakterystykę opisowo, jak i w postaci przejrzystej tabeli i rysunku Doktorantka przedstawia w rozdziale trzecim. Na tej podstawie można stwierdzić, że jakość

użytych w pracy danych nie budzi żadnych wątpliwości, a liczebność analizowanych zbiorów jest wystarczająca i zawiera łącznie dane 1120 osób.

W następnych częściach rozdziału trzeciego Doktorantka szczegółowo opisuje kolejne etapy przetwarzania danych, uzupełniając tekst wieloma rysunkami, co w efekcie daje czytelnikowi wgląd w żmudny proces ekstrakcji obrazów mózgu, następnie segmentacji obrazu rezonansu na tkankę mózgową i płyn mózgowo-rdzeniowy, celem przygotowania danych do późniejszych analiz. Godne podziwu jest, że procedura segmentacji została przeprowadzona oddzielnie dla każdego chorego dając możliwość uzyskania zindywidualizowanego punktu odcięcia dla każdego obrazu MRI.

W rozdziale czwartym Doktorantka szczegółowo opisała analizę danych. Zaproponowała do oceny trzy biomarkery tj. względna objętość mózgu, współczynnik pofałdowania oraz objętość komórek bocznych mózgu. Słusznie założyła, że objętość mózgu będzie maleć wraz z postępem zaburzeń funkcji poznawczych, będąc największa u osób zdrowych, przez zmniejszenie objętości mózgu w MCI, aż do największego ubytku u osób z otępieniem w chorobie Alzheimera. Tezę tę potwierdziły uzyskane przez Doktorantkę wyniki, wykazując ponadto istotne statystycznie różnice w objętości mózgu pomiędzy badanymi grupami. Kolejnym poddanym analizie parametrem był współczynnik pofałdowania, gdzie Doktorantka stworzyła algorytm do wyznaczenia konturu mózgu i wykazała istotne różnice w pofałdowaniu mózgu w badanych grupach. Trzeci marker tj. objętość komórek mózgu wyznaczyła natomiast z pomocą zautomatyzowanego algorytmu ALVIN. Tu również zgodnie z oczekiwaniami Doktorantka wykazała zwiększanie się objętości komórek mózgu wraz z rozwojem zaburzeń poznawczych, uzyskując znamienne statystycznie różnice pomiędzy badanymi grupami. W ostatniej części Doktorantka przedstawiła model matematyczny, który posłużył do predykcji statusu diagnozy z wykorzystaniem zmiennych: wiek, płeć, liczba lat edukacji, wynik w skali MMSE oraz zaproponowanych w dysertacji trzech biomarkerów.

Rozdział piąty „Wyniki” przeczytałam ze szczególnym zainteresowaniem. Doktorantka wykazała, że na podstawie wybranych przez siebie biomarkerów, ryzyko wystąpienia choroby Alzheimera wzrasta 1,35 krotnie, a rozwoju łagodnych zaburzeń poznawczych wzrasta 1,19, z każdym spadkiem względnej objętości mózgu (RBV) o 1%. Tymczasem, spadek o 1 pkt. w skali MMSE zwiększa szansę rozwoju choroby Alzheimera ponad 8-krotnie. Tak istotna różnica wyników między parametrem ocenianym w rezonansie a parametrem klinicznym, pokazuje

jak istotną rolę w diagnostyce różnicowej odgrywa nadal ocena psychologiczna osób ze skargami na zaburzenia funkcji poznawczych. Jednak jest to procedura czasochłonna, a na ostateczny wynik wpłynąć mogą liczne potencjalne dystraktory, ponadto dostępność do wykwalifikowanej kadry neuropsychologów jest w Polsce znacznie ograniczona.

Dodanie do podstawowego modelu predykcyjnego dodatkowych zmiennych w tym względnej objętości mózgu (RBV) poprawiło jakość predykcyjną modelu, co z kolei wskazuje na konieczność analizowania kilku parametrów razem w celu dokładniejszej identyfikacji osób z ryzykiem rozwoju otępienia alzheimerowskiego.

Ciekawa jest analiza zgodności modelu predykcyjnego ze zmianą statusu osób badanych w prospektywnej ocenie w odstępach 6-ciomiesięcznych przez okres 3 – 4 lat. Uzyskane wyniki wskazują, że uzupełnienie modelu podstawowego o dwie zmienne: wiek i względną objętość mózgu poprawia zdolności predykcyjne modelu, jednak podane w procentach wartości różnią się nieznacznie. Tylko w analizie populacji badania ESDS różnice te po 48 mies. obserwacji były istotne tj. predykcja przejścia z MCI do choroby Alzheimera wynosiła 66,67% dla modelu podstawowego vs. 76,47% dla modelu rozszerzonego. Niestety w badaniu ESDS nie było dostępnych danych z pozostałych punktów czasowych, jak miało to miejsce w badaniu ADNI. Jest to istotne z punktu widzenia klinicysty, ponieważ wciąż poszukujemy narzędzi i metod pozwalających na jak najwcześniejsze wykrycie konwersji z MCI do otępienia alzheimerowskiego, a 4 lata to dość odległa perspektywa. Cennym uzupełnieniem wyników jest przedstawiona analiza w modelu regresji logistycznej przygotowana na zbiorze z badania ADNI, gdzie Doktorantka uzyskała istotną statystycznie różnicę ($p = 0,00004$) na korzyść modelu rozszerzonego uwzględniającego parametr względnej objętości mózgu.

Rozdział „Wyniki” jest bardzo szczegółowy, zawiera dużą ilość tabel i rysunków, stąd trudno było uniknąć drobnych błędów, np. w Tabeli 11 i 12 pojawia się niewyjaśniony i nieużywany wcześniej skrót NL. Jak wynika z tekstu rozdziału i pozostałych tabel wyników zapewne chodziło o grupę kontrolną zdrowych osób – NC = normal control.

Kolejna część dysertacji to rozdział szósty „Dyskusja”, w którym Doktorantka porównuje uzyskane przez siebie wyniki z dostępnymi w literaturze analizami opartymi na zbiorach ADNI i ESDS, wykazując, że zaproponowany przez nią rozszerzony model predykcyjny

jest porównywalny lub nawet dokładniejszy, uzyskując 100% czułość i swoistość dla predykcji choroby Alzheimera vs. grupa kontrolna, mimo iż nie uwzględnia wyników wymagających wykonania badań inwazyjnych jak np. stężenie amyloidu beta w płynie mózgowo-rdzeniowym, lub wysokokosztowych jak pozytronowa tomografia emisyjna (np. PiB-PET).

Doktorantka używa tu często sformułowania „stężenia amyloidów”, sugeruję by przygotowując pracę do druku zamienić na: „stężenie amyloidu beta”. W badaniach biomarkerów choroby Alzheimera w płynie mózgowo-rdzeniowym najczęściej ocenia się stężenie amyloidu beta 42, ewentualnie wskaźnik amyloid beta 42 / amyloid beta 40 (ang. A β _{42/40} ratio) oraz stężenie całkowitego białka tau i hyperfosforylowanego tau (p-tau181).

Za pomocne czytelnikowi uważam przygotowane przez Doktorantkę „Podsumowanie”, gdzie zebrała najistotniejsze informacje zawarte w tekście całej dysertacji.

Ostatni rozdział pracy stanowią „Wnioski” odnoszące się do przedstawionych na początku pracy celów. Doktorantka zaproponowała model predykcyjny wspomagający diagnostykę łagodnych zaburzeń poznawczych i choroby Alzheimera oparty na biomarkerach opracowanych na bazie sekwencji T1 rezonansu magnetycznego i wykazała, że jeden z nich - względna objętość mózgu (RBV) wraz z klinicznymi czynnikami ryzyka progresji z MCI do choroby Alzheimera może stanowić użyteczny model usprawniający proces diagnostyki różnicowej. Co równie ważne, model ten identyfikuje wcześniej niż inne, osoby z MCI które z wysokim prawdopodobieństwem rozwiną chorobę Alzheimera.

PODSUMOWANIE

Mgr Anna Marcisz przedstawiła do recenzji pracę o charakterze naukowym, zrealizowaną w oparciu o rzetelny i bogaty warsztat badawczy. Zakres przeprowadzonych badań i analiz był obszerny, podobnie jak ich szczegółowe omówienie. Doktoranta uważa, że zaproponowany przez nią model jest praktycznie gotowy do zastosowania w codziennej praktyce klinicznej. Ma to być szybki test przesiewowy, nie wymagający dużej mocy obliczeniowej. Z mojej perspektywy, tj. klinicysty zajmującego się od wielu lat diagnostyką i leczeniem osób z chorobami neurodegeneracyjnymi pozostaje mieć nadzieję, że uda się Doktorantce wkrótce skomercjalizować zaproponowaną metodykę i trafi ona rzeczywiście do naszych rąk jako narzędzie wspomagające codzienną diagnostykę osób z podejrzeniem choroby Alzheimera.

Doktorantka dołączyła do rozprawy analizę całokształtu dotychczasowego dorobku publikacyjnego i działalności naukowej, gdzie na uwagę zasługuje fakt, że była ona stypendystką programu DoktoRIS finansowanego przez Unię Europejską oraz poszerzała swoją wiedzę na kursach zorganizowanych przez John Hopkins University. Doktorantka była współautorką 8 doniesień zjazdowych i 1 publikacji oryginalnej pełnotekstowej w Archives of Medical Science (IF 2,807). Dodatkowo w korespondencji mailowej z dn. 25.01.2023 Promotor, Pani Profesor Joanna Polańska przesłała wiadomość o przyjęciu do druku w Journal of Alzheimer's Disease (IF 4,160) manuskryptu stanowiącego podsumowanie wyników przedstawionej do recenzji pracy doktorskiej, w którym mgr Anna Marcisz jest pierwszym autorem, co jest dodatkowym dowodem na wysoką wartość merytoryczną dysertacji.

Umieszczone przeze mnie w tekście recenzji uwagi nie wpływają ostatecznie na zawartość merytoryczną rozprawy doktorskiej, którą oceniam pozytywnie. Z obowiązku recenzenta uważam jednak, że koniecznym było ich zasygnalizowanie, tak by Doktorantka mogła się do nich odnieść i poprawić przy przygotowywaniu manuskryptu do publikacji.

WNIOSEK

W oparciu o powyższą recenzję, stwierdzam, że przedstawiona praca spełnia warunki stawiane rozprawom na stopień doktora.

Na tej podstawie wnoszę do Rady Dyscypliny Inżynierii Biomedycznej Politechniki Śląskiej o dopuszczenie mgr Anny Marcisz, autorki rozprawy pt.: „*Modele predykcyjne wspomagające diagnostykę choroby Alzheimera oraz łagodnych zaburzeń funkcji poznawczych z wykorzystaniem obrazowania metodą rezonansu magnetycznego*”, do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Katowice dn. 27.02.2023

Joanna Siuda