

dr hab. n. med. **Bogdan Czapiga**, prof. PWr
Wydział Medyczny Politechniki Wrocławskiej
Kierownik Ośrodka Chorób Układu Nerwowego
4 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką we Wrocławiu
50-981 Wrocław ul. Rudolfa Weigla 5
bogdan.czapiga@pwr.edu.pl

Recenzja Rozprawy Doktorskiej

Autorka: lek. wet. **Karolina Owsieńska Schmidt**
Tytuł rozprawy: *Dynamika zmian rdzenia kręgowego w obrazowaniu tensora dyfuzji (DTI) na modelu zwierzęcym.*
Promotorzy: dr hab. **Marcin Wrzosek**, prof. UPWr, dipl. ECVN
dr hab. **Anna Zimy**, prof. UMW

Uniwersytet Przyrodniczy we Wrocławiu
Wydział Medycyny Weterynaryjnej
Katedra Chorób Wewnętrznych z Kliniką Koni, Psów i Kotów.

Obrazowanie za pomocą rezonansu magnetycznego, wprowadzone do powszechnego użytku w latach 80 ubiegłego wieku, jest jednym z ważniejszych dokonań współczesnej medycyny. Nie będzie przesadą umieszczenie rezonansu magnetycznego obok takich wielkich osiągnięć jak wprowadzenie powszechnych szczepień czy odkrycie antybiotyków. Potwierdza to przyznanie w roku 2003 Nagrody Nobla dwóm naukowcom, za ich wkład w skonstruowanie rezonansu. Byli to Paul Charles Lauterbur i Peter Mansfield, chemik i fizyk uhonorowani Noblem w dziedzinie medycyny.

Zwłaszcza w neurologii i neurochirurgii ta metoda obrazowania centralnego układu nerwowego zmieniła całkowicie diagnostykę i leczenie większości schorzeń. W ciągu następnych prawie pięćdziesięciu lat rezonans nadal się rozwija i daje klinicytom coraz doskonalsze narzędzia rozpoznawania chorób. Do dyspozycji mamy już nie tylko obrazy T-1 i T-2 zależne z lub bez wzmocnieniem sygnału gadoliną, ale także rezonans funkcjonalny, spektroskopię MR, sekwencje takie jak FLAIR i STIR czy badanie angio-MR oraz wiele innych. Dla badań centralnego układu nerwowego szczególne znaczenie ma obrazowanie metodą pomiarów tensora dyfuzji (DTI). Metoda ta umożliwia pośrednie uwidocznienie struktury, ciągłości i położenia dróg nerwowych, pozwala na ich graficzne, barwne przedstawienie w formie trójwymiarowej, zwane traktografią, zarówno w mózgu jak i w rdzeniu kręgowym. Neurochirurg w codziennej pracy korzysta z tej metody obrazowania, na przykład przy planowaniu dostępu operacyjnego.

Przedstawiona do recenzji praca lek. wet. Karoliny Owsieńskiej Schmidt pod tytułem „*Dynamika zmian rdzenia kręgowego w obrazowaniu tensora dyfuzji (DTI) na modelu zwierzęcym*” jest przykładem włączenia się w ten bardzo ważny nurt badań naukowych. Badania zrealizowano w ramach Interdyscyplinarnej Szkoły Doktorskiej oraz programu *ProHum*, nr umowy POWR.03.02.00-00-1008/17. Pracę promuje dwoje znanych w akademickim środowisku Wrocławia, naukowców: dr hab. Marcin Wrzosek, profesor Uniwersytetu Przyrodniczego i dr hab. Anna Zimny, profesor Uniwersytetu Medycznego.

Struktura pracy

Rozprawa ma układ typowy, składa się z części poglądowej i badawczej. Całość liczy 106 stron, zawiera 177 pozycji piśmiennictwa, 23 ryciny i 5 tabel. Dołączono do niej dwa streszczenia w języku polskim i angielskim oraz reprint publikacji w języku angielskim będący częścią recenzowanej rozprawy. Autorka rozprawy jest pierwszym autorem, data publikacji to 6 luty 2023r. czasopismo *Animals* (IF 3.0). Dane bibliograficzne: *Owsieńska-Schmidt, K. B., Drobot, P., Zimny, A., & Wrzosek, M. A. (2023). Porcine Model of the Growing Spinal Cord—Changes in Diffusion Tensor Imaging Parameters. Animals, 13(4), 565.*

Część poglądowa

Pierwsza część rozprawy ma charakter poglądowy, Autorka przedstawia aktualny stan wiedzy na temat urazów rdzenia kręgowego, ich diagnostyki oraz leczenia u ludzi i zwierząt. W sposób zwięzły w oparciu o najnowsze piśmiennictwo opisano patofizjologię uszkodzenia rdzenia kręgowego oraz sposoby obrazowania rdzenia ze szczególnym uwzględnieniem rezonansu magnetycznego.

W tej części pracy na szczególne wyróżnienie zasługuje podrozdział zawierający informacje na temat uszkodzenia rdzenia kręgowego u psów w przebiegu dyskopatii. Dla mnie jako lekarza ludzi niezwykle interesujące było poznanie różnic w przebiegu tych samych schorzeń w medycynie weterynaryjnej. Szacunek budzi wiedza Doktorantki na temat różnic tego samego zagadnienia w odniesieniu do różnych ras psów.

Podkreślić należy fakt, że opisując, w podrozdziale poświęconym diagnostyce uszkodzeń rdzenia kręgowego, Doktorantka przystępnie wyjaśnia skomplikowane zagadnienia fizyczne obrazowania za pomocą rezonansu magnetycznego techniką tensora dyfuzji (DTI). Taka znajomość trudnego tematu i umiejętność przekazania wiedzy nie jest częsta u przedstawicieli nauk przyrodniczych.

W części poświęconej leczeniu uszkodzeń rdzenia kręgowego u ludzi i zwierząt Autorka dokonała przeglądu różnych metod terapii łącznie z omówieniem przyszłych kierunków badań. Wyczerpująco opisała metody zapobiegania wtórnemu uszkodzeniu rdzenia w wyniku spadku ciśnienia systemowego i niedotlenienia, omówiła znaczenie wczesnego odbarwienia chirurgicznego. Umieściła tu również akapit poświęcony zagadnieniu regeneracji uszkodzonego rdzenia kręgowego. Jest to bardzo interesujący kierunek badań naukowych, jednak obecny stan wiedzy nie pozwala na ich rutynowe zastosowanie kliniczne. Wymieniając rodzaje terapii komórkowych wspomniała o glejowych komórkach węchowych (GKW) pozyskiwanych z nabłonka węchowego lub opuszki węchowej. Wykorzystanie tych komórek w regeneracji przeciętego rdzenia kręgowego u człowieka było przedmiotem moich badań w latach 2010-2014.

Niestety omawiając metody leczenia Doktorantka nie ustrzegła się kilku drobnych błędów. Najpoważniejszy dotyczy stosowania sterydów w urazowym uszkodzeniu rdzenia kręgowego u ludzi. Cytowana w tym akapicie (str. 26) literatura pochodzi z roku 2017. W tamtym okresie trwała burzliwa dyskusja nad zastosowaniem Metylprednisolonu w urazach rdzenia. Obecny stan wiedzy wskazuje jasno, że niekorzystne objawy uboczne dominują nad ewentualnymi korzyściami. Ponadto dwa

razy Doktorantka użyła określenia „*regeneracja rdzenia*” (str. 31 i 32) co jak wcześniej sama pisała nie zachodzi spontanicznie. Z kontekstu zdania wynika, że chodziło o obserwację ewolucji zmian strukturalnych w rdzeniu po urazie. W tekście jest jeszcze kilka niezbyt zręcznych sformułowań takich jak „zarządzanie urazami rdzenia” (str. 24), czy „literatura przedkliniczna” (str. 25), nie stanowią one istotnych błędów merytorycznych jednak nie pasują do całości tekstu, który napisany jest ładną polszczyzną.

Kończąc omawianie pierwszej części rozprawy doktorskiej lek. wet. Karoliny Owsieńskiej Schmidt, zauważyć należy, że została tu zawarta co najmniej dyskusyjna konkluzja, a mianowicie stwierdzenie, że wyniki leczenia osób z urazowym uszkodzeniem rdzenia kręgowego poprawiają się. Niestety w mojej opinii rezultaty leczenia pierwotnego uszkodzenia rdzenia w chwili urazu pozostają złe i nie ma w ostatnich dwóch dekadach znaczącej poprawy osiągniętych wyników. Owszem wydłuża się długość życia poszkodowanych z urazem rdzenia ale to głównie zasługa coraz lepszej pielęgnacji i opieki rehabilitacyjnej nad ofiarami wypadków. Bardzo rozwinęły się metody leczenia uszkodzeń kręgosłupa, zwłaszcza możliwość jego stabilizacji z zastosowaniem implantów, co zapobiega uszkodzeniu rdzenia w okresie po wypadku. Niestety jeśli rdzeń ulegnie głębokiemu uszkodzeniu w chwili urazu to skutki te są zwykle nieodwracalne. Dlatego tak ważne jest kontynuowanie wszelkich badań mających na celu pogłębienie naszej wiedzy na temat mechanizmów, diagnozy i leczenia urazów rdzenia.

Mimo kilku krytycznych uwag uważam, że Autorka zaprezentowała w tej części pracy dużą wiedzę teoretyczną na temat urazów rdzenia kręgowego u ludzi i zwierząt. Oznacza to zapoznanie się z dużą liczbą publikacji naukowych, prawdopodobnie było ich znacznie więcej niż te zacytowane w piśmiennictwie.

Część badawcza

Cel pracy, czyli nieinwazyjna ocena dynamiki zmian mikrostruktury rdzenia kręgowego przy użyciu techniki obrazowania rezonansem magnetyczny z wykorzystaniem tensora dyfuzji (DTI), został sformułowany jasno. Dla jego osiągnięcia Doktorantka przyjęła pięć założeń, nazwanych szczegółowymi celami badawczymi. Trzy z nich obejmowały badania nieuszkodzonego rdzenia kręgowego na modelu, na który

wybrano świnię domową. Dwa pozostałe dotyczyły psów różnych ras, u których doszło do uszkodzenia rdzenia kręgowego w przebiegu dyskopatii.

Zastosowano zatem dwa różne modele zwierzęce. W obu grupach dochowano najwyższej staranności jeśli chodzi o dobrostan zwierząt w czasie trwania badania. Badanie grupy 19 zdrowych świń miało charakter retrospektywnej oceny badań wykonanych w latach 2017-2020. Natomiast badania grupy 9 psów, co należy szczególnie podkreślić, było badaniem prospektywnym, badania miały miejsce w latach 2018-2020.

Wszystkie zwierzęta były badane w znieczuleniu ogólnym za pomocą aparatu rezonansu magnetycznego 1,5 Tesli. Metodologia pracy została zaakceptowana przez Lokalną Komisję Etyczną we Wrocławiu, zgoda nr 87/2017. Na bardzo wysoką oceną zasługuje fakt, że w badaniach uszkodzonego rdzenia kręgowego wykorzystano zwierzęta, u których doszło do urazu rdzenia w wyniku zachorowania a nie zostały one celowo okaleczone na potrzeby przeprowadzenia eksperymentu naukowego.

Uzyskane rezultaty w postaci wartości współczynników frakcjonowanej anizotropii (FA) i współczynnik dyfuzji (ADC), zostały przedstawione w postaci tabel, wykresów i wyczerpująco opisane. Wyniki poddano analizie za pomocą prawidłowo dobranych narzędzi statystycznych. Ocena tensora dyfuzji w rdzeniu kręgowym świni jest w pełni oryginalnym badaniem, jak podkreśla Doktorantka, brak w literaturze weterynaryjnej podobnych doniesień. Zatem wyznaczenie wartości referencyjnych parametrów DTI dla nieuszkodzonego rdzenia kręgowego w okresie wzrostu świni domowej, jako modelu doświadczalnego, stanowi duże osiągnięcie Autorki.

Z przeprowadzonego eksperymentu wynika jasno, że badanie tensora dyfuzji powinno być standardowym elementem badania rezonansu magnetycznego w zwierzętach (psów) w diagnostyce uszkodzenia rdzenia kręgowego w przebiegu dyskopatii. Szczególnie w przypadku kwalifikacji do leczenia operacyjnego tych zwierząt.

Rozprawa w całości jest oryginalnym badaniem naukowym, wybrany temat opracowany został metodycznie, wyniki badań rezonansu magnetycznego z pomiarem tensora dyfuzji Doktorantka opracowała szczegółowo i bardzo rzetelnie. W przeprowadzonej dyskusji skonfrontowała je z danymi z aktualnego piśmiennictwa oraz wyciągnęła uprawnione wnioski. Oznacza to, że lek. wet. Karolina Owsieńska Schmidt wykazała się umiejętnością samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.

Wniosek końcowy

Po zapoznaniu się z rozprawą doktorską lek. wet. **Karoliny Owsieńskiej Schmidt**, pod tytułem *Dynamika zmian rdzenia kręgowego w obrazowaniu tensora dyfuzji (DTI) na modelu zwierzęcym*, która została napisana pod kierunkiem dr. hab. Marcin Wrzoska, prof. UPWr i dr. habil. Anny Zimny, prof. UMW, stwierdzam, że praca spełnia warunki zawarte w Art. 187, ust. 1, 2, 3 i 4 Ustawy Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce, z dnia 20.07.2018r. (Dz.U. 2023, poz. 742 ze zm.) i składam wniosek do Wysokiej Rady Dyscypliny Weterynaria, Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu o dopuszczenie lek. wet. **Karoliny Owsieńskiej Schmidt** do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia naukowego doktora.

Zgodnie Anny

Wrocław 9.09.2023r.