

Szczecin, 24.08.2020

Prof. dr hab. med. Anna Walecka
Emeryt PUM Zakładu Diagnostyki Obrazowej
i Radiologii Interwencyjnej SPSK1
Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

Ocena pracy doktorskiej lek. med. Moniki –Zajęc-Mnich

Analiza występowania zależnych od wieku odmienności w budowie szyszynki na podstawie przeglądowych badań rezonansu mózgu u dzieci i młodzieży

Promotor : prof. dr hab. n. med. Elżbieta Jurkiewicz

Możliwość diagnozowania mózgowia, za pomocą rezonansu magnetycznego spowodowała wzrost przypadkowych rozpoznań torbieli szyszynki u zdrowych pacjentów, które nadal budzą niepokój wśród radiologów i klinicystów.

Przedstawiona mi do oceny praca lek. med. Moniki Zajęc ma układ typowy dla pracy doktorskiej. Praca zawarta jest na 70 stronach druku, ilustrowana jest 13 rycinami 32 tabelami, 2 załącznikami

We „Wstępie” doktorantka omawia; anatomię, funkcję i rozwój embrionalny szyszynki Etiologię przestrzeni płynowych w szyszynce i kontrowersje z nazewnictwem. - zmiany ogniskowe szyszynki. Omówienie wybranych zmian ogniskowych szyszynki. Diagnostykę obrazową i laboratoryjną szyszynki.

Celem pracy była ocena wielkości i morfologii szyszynki w grupie badanej liczącej 1000 zdrowych pacjentów pediatrycznych, ze szczególnym uwzględnieniem zmian torbielowatych jako wariantu normy. Wyznaczono cele szczegółowe aby osiągnąć cel główny;

1/.analiza wielkości szyszynki w zależności od wieku,

2/ szczegółowa analiza morfologii szyszynki z oceną liczby i wymiaru liniowego zmian torbielowatych w poszczególnych grupach wiekowych.

3/ analiza badań kontrolnych wykonanych u pacjentów ze stwierdzonymi torbielami.

Spośród 3454 badań wykonanych w tym okresie wyłoniono grupę badaną 1000 osób, w której wyłącznie pacjenci pediatryczni – tj. w wieku od 0 do 18 lat, spełniający kryteria włączenia.

Kryteria włączenia do grupy badanej:

- pacjenci badani w pracowni MR z różnych wskazań; u których w badaniu obrazowym nie wykryto żadnych odchyleń od normy (zmian nowotworowych, infekcyjnych/zapalnych, i in.),
- dopuszczono również badania obrazowe z pojedynczymi DVA, - szyszynka jest widoczna co najmniej w dwóch płaszczyznach - strzałkowej i czołowej.

Kryteria wyłączenia z grupy badanej:

patologie w obrębie mózgowia i w zakresie struktur wewnątrzczaszkowych, - choroby przewlekłe – wg. informacji na skierowaniu, - stan po przebytych zakażeniu /infekcji zarówno wewnątrzmacicznej jak i po urodzeniu - wg. informacji na skierowaniu. Ocenie podlegało mózgowie, ze szczególnym uwzględnieniem szyszynki i okolicy podwzgórzowo-przysadkowej. Protokół badania rezonansu magnetycznego; Wszystkie badania wykonano za pomocą skanera Achieva 1.5T firmy PHILIPS, w standardowym protokole badania mózgowia, obejmującym sekwencje: FSE (obrazy T1- zależne w projekcji osiowej przed podaniem kontrastu oraz w projekcjach osiowej, czołowej i strzałkowej po wzmocnieniu kontrastowym), FR-FSE (obrazy T2-zależne w projekcji osiowej, czołowej i strzałkowej), FLAIR longTR (obrazy T2-zależne w projekcjach osiowej) oraz SE/EPI (DWI w projekcji osiowej) – nie analizowałam jej w moim badaniu. Parametry badania były uzależnione od wieku pacjenta, bowiem grupa badana obejmowała najbardziej dynamiczny okres wzrostu w rozwoju człowieka, dlatego przedstawiono zakresy parametrów wykorzystywanych w protokołach MR mózgowia; dla obrazów FSE T1 – TR = 450-600 ms, TE = 14-20 ms, voxel size = 0,8-1,2 mm; FOV= 170-200x140 mm; matrix = od 180x140 do 320x228; flip angle = 69°; slice thickness = 3 - 4 mm; gap = 0,4-1 mm, dla obrazów FR-FSE T2 – TR = 3000-5000 ms, TE = 120 ms; flip angle = 90°; pozostałe parametry jak wyżej, dla obrazów FLAIR long TR T2 – TR= 9000 ms, TE = 140 ms; IR = 2450 ms; flip angle = 90

W badaniu MR oceniano:

- wymiary szyszynki (płaszczyzny czołowa, kranio-kaudalna i strzałkowa) w poszczególnych grupach wiekowych,
- maksymalny wymiar liniowy zmian torbielowatych w płaszczyźnie strzałkowej oraz liczbę i morfologię zmian torbielowatych występujących w obrębie szyszynki, w tym wzmocnienie kontrastowe,
- w przypadku badań kontrolnych oceniano maksymalny liniowy wymiar zmian torbielowatych w płaszczyźnie strzałkowej .

W 36 przypadkach dokładna liczba torbieli nie była możliwa do ustalenia – w obrazach MR stanowiły one skupiska bardzo licznych, drobnych zmian - dalsza analiza uwzględniła 517 a nie 556 obserwacji.

Metody statystyczne

Do analizy zależności pomiędzy poszczególnymi zmiennymi (pytaniami), a cechami pacjentów wybrano test niezależności chi-kwadrat (test chi-kwadrat Pearsona, χ^2). W badaniu przyjęto poziom istotności dla testu chi-kwadrat wynoszący $p=0,05$.

W przypadku stwierdzenia istotnej statystycznie zależności pomiędzy dwiema zmiennymi zastosowano współczynnik kontyngencji C Pearsona, który bezpośrednio odnosi się do testu niezależności chi-kwadrat. Dla zweryfikowania, czy średnie wyniki uzyskane w poszczególnych kategoriach, przez pacjentów o odmiennych cechach różnią się w sposób istotny statystycznie zastosowano test t-Studenta dla prób niezależnych.

Wyniki Badań

Spośród 3454 badań wykonanych w tym okresie wyłoniono grupę badaną 1000 osób, w której wyłącznie pacjenci pediatryczni – tj. w wieku od 0 do 18 lat, spełniający kryteria włączenia. Wśród 1000 pacjentów grupy badanej było 513 dziewczynek i 487 chłopców;

- **średnia wieku** chłopców wynosi 8,28 lat (odchylenie standardowe SD 4,58), dziewcząt wynosi 9,48 lat (odchylenie standardowe SD 4,99), najliczniejsze były grupy dzieci w wieku 6-8 lat (18,8%) i 12-14 lat (18,2%).

- **podstawą do wykonania badania**, były bóle głowy (25,8%), i padaczki; (15,9%)

-**Zmiany torbielowe** -u 553 osób (55,3%) analizowanej grupy, u 260 obserwowano

zmiany pojedyncze, a u 257 zmiany mnogie, częściej torbiele obserwowano u dziewczynek, były to torbiele od 2,1mm do 5mm, które stwierdzono u 272 dzieci (49,2%)

Analizie poddano;

wiek pacjentów, płeć, przedziały wiekowe, wielkość szyszynki podawaną w minimetrach (mm) w zależności od obecności bądź braku torbieli w jej obrębie oraz w podziale na płeć i wiek pacjentów grupy badanej.

- 1/. W badanej grupie szyszynki zawierające zmiany torbielowate występowały nieco częściej niż szyszynki bez tych zmian, co potwierdza fakt, iż należy je przyjąć za prawidłowy wariant rozwojowy gruczołu.
- 2/. Szyszynki, w obrębie których obserwowano zmiany torbielowate były nieco większe od tych bez torbieli w poszczególnych grupach wiekowych, przy czym wielkość szyszynki nieco wzrastała wraz z wiekiem pacjenta zarówno w przypadku gruczołów o budowę litej jak i torbielowatej.
- 3/. Zmiany torbielowate w obrębie szyszynki częściej występowały u dziewczynek. W grupie pacjentów z torbielami częściej obserwowano zmiany pojedyncze niż mnogie, częstsze u chłopców.
- 4/. W analizowanej grupie pacjentów przeważały małe zmiany torbielowate, mieszczące się w przedziale od ≤ 2 mm do 5mm. Najwięcej torbieli wielkości ≥ 10 mm występowało w grupie pacjentów pomiędzy 6 a 10 r.ż.
- 5/. W badaniach kontrolnych tylko trzy torbiele zwiększyły swoje rozmiary, co przemawia za stabilną wielkością torbieli.
- 6/. **Morfologię** zmian torbielowatych oceniono w badaniu rezonansu magnetycznego 1.5T wzmocnienie kontrastowe ma kształt obręczy, częściej obserwowano w przypadku zmian pojedynczych (98 pacjentów z grupy badanej), mieszczących się w przedziale wielkości od 5,5mm do 17,1mm. W przypadku małych zmian oraz jednoczesowego występowania większej liczby torbieli (>3) trudno było dokładnie ocenić wzmocnienie kontrastowe - miększy szyszynki wzmocniał się niejednorodnie dając obraz gruczołu o pierścieniowatej lub siatkowatej budowie.

Wyniki badań zostały opracowane statystycznie przy pomocy odpowiednio dobranych testów i tabel od 2-32 i rycin ułatwiają ich prześledzenie.

Na uwagę zasługuje również „Dyskusja”. Doktorantka konfrontuje uzyskane przez siebie wyniki z wynikami badań innych autorów na tle dobrze dobranych i cytowanych 104 pozycji piśmiennictwa. Obserwacje doktorantki nie do końca są zgodne z niektórymi danymi w literaturze, w której spotykamy doniesienia, iż torbiele występują rzadko u dzieci poniżej 10 r.ż., ich autorzy stoją na stanowisku, że pojawiają się one dopiero w okresie dojrzewania. W piśmiennictwie podkreśla się rolę badań RM w algorytmie monitorowania bólów głowy, które posiada wiele zalet i jest badaniem wiodącym. Bardzo interesująca jest dyskusja, szczególnie jej podsumowanie doktorantka bardzo ładnie przedstawia swoje wyniki porównując z danymi, z piśmiennictwa.

Wnioski wynikające z pracy są bardzo obiecujące;

- 1/. Na podstawie wykonanej analizy 1000 badań MR mózgu stworzono zakresy wielkości szyszynki u pacjentów pediatrycznych, z podziałem na grupy wiekowe i przy uwzględnieniu szyszynki o budowie litej oraz torbielowatej. W analizowanej grupie szyszynki zawierające zmiany torbielowate występowały nieco częściej niż szyszynki bez tych zmian, co potwierdza fakt, iż należy je przyjąć za prawidłowy wariant rozwojowy gruczołu. Wymiar torbieli szyszynki w przypadku zmian kwalifikowanych jako wariant normy powinien wynosić do 10mm, w niektórych przypadkach typowych torbieli szyszynki wymiar ten może być zwiększony do 15mm przy braku objawów klinicznych.
- 2/ Przeprowadzona analiza oraz otrzymane wyniki pozwalają na wniosek, że bezobjawowe, małe, torbiele szyszynki o morfologii zmiany łagodnej (owalne lub okrągłe, o sygnale zbliżonym do PMR, z cienką krawędzią wzmocnienia o grubości < 2 mm) powinny być uznawane za zmiany typu “don’t touch”.
- 3/ W badaniach kontrolnych tylko trzy torbiele zwiększyły swoje rozmiary, co przemawia za stabilną wielkością torbieli.

Ocena merytoryczna pracy

Oceniając pracę należy stwierdzić, że poświęcona jest istotnemu problemowi.

Wybór tematu pracy jest bardzo interesujący a doktorantka próbuje sprostać powyższemu wyzwaniu

Rezonans magnetyczny w diagnostyce ośrodkowego układu nerwowego jest zwykle badaniem z wyboru. Brak promieniowania jonizującego ma duże znaczenie w przypadku badań diagnostycznych u dzieci. Metoda ta pozwala na dokładną ocenę okolicy

szyszynki oraz otaczających ją struktur, ocenę zmian morfologicznych w jej obrębie, a także ich diagnostykę różnicową oraz zaplanowanie dalszego postępowania diagnostycznego lub terapeutycznego.

Doktorantka wyczerpująco opisuje badania obrazowe z uwzględnieniem różnic w zależności od płci, wieku ich zastosowania. Na szczególną uwagę zasługuje część dotycząca etiologii przestrzeni płynowych w szyszynce i kontrowersje z nazewnictwem. Wstęp i dyskusja świadczą o odczytaniu Doktorantki i dużej znajomości zagadnienia przedstawionego w pracy a metody pracy i wyniki świadczą o dobrze opanowanym warsztacie pracy. Stworzenie norm wielkości szyszynki (w zależności od wieku) w populacji zdrowych dzieci i młodzieży ma istotne znaczenie prognostyczne. Odstępstwa od przyjętej dla wielkości gruczołu normy w określonej grupie wiekowej, mogą sugerować rozwój nieprawidłowej masy w jego obrębie (np. pineocytoma). Natomiast znajomość faktu, iż typowe zmiany torbielowate są wariantem normy, ma ogromną wartość dla klinicystów, radiologów i pacjentów, bowiem pozwala zdecydować o zaniechaniu dalszej diagnostyki.

Dodatkowo w załączniku nr 1 doktorantka wykazała w tabeli zakresy uznawane za normy wymiarów torbieli szyszynki dla pediatrycznej grupy wiekowej wyrażone w milimetrach (mm) oraz w załączniku nr 2 wymiary szyszynki z uwzględnieniem obecności zmian torbielowatych w poszczególnych grupach wiekowych wyrażone w (mm) , co jest niezwykle ważne i pomocne w codziennej pracy klinicystów i diagnostów.

Pracę doktorską lek. med. Moniki Zając- Mnich

uważam za wartościową i wnoszącą nowe dane do praktyki lekarskiej. Szczególnie dla lekarzy radiologów wykonujących badania jak i klinicystów otrzymujących opisy Praca posiada bardzo duże wartości dydaktyczne nie tylko dla lekarzy zajmujących się pacjentami – dziećmi, jak również dla specjalizujących się w diagnostyce obrazowej ale także dla studentów.

Uwagi

Głównym celem pracy było określenie norm wielkości szyszynki oraz obrazu morfologicznego i wielkości torbielowatych zmian stwierdzanych w szyszynce w badaniu rezonansu magnetycznego w polskiej populacji dzieci i młodzieży.

Aby osiągnąć cel główny, zostały wyznaczone następujące cele szczegółowe:

1/ Analiza wielkości szyszynki w zależności od wieku pacjenta.

2/ Szczegółowa analiza morfologii szyszynki z oceną liczby i wymiaru liniowego zmian torbielowatych w poszczególnych grupach wiekowych.

3/ Analiza badań kontrolnych wykonanych u pacjentów ze stwierdzonymi torbielami.

Z przeprowadzonych badań Doktorantka wyciągnęła 10 wniosków: powinny być 3 dlatego moja propozycja skomasowanie wniosków odpowiadających celom pracy ;

1/ Na podstawie wykonanej analizy 1000 badań MR mózgu stworzono zakresy wielkości szyszynki u pacjentów pediatrycznych, z podziałem na grupy wiekowe i przy uwzględnieniu szyszynki o budowie litej oraz torbielowatej. W analizowanej grupie szyszynki zawierające zmiany torbielowate występowały nieco częściej niż szyszynki bez tych zmian, co potwierdza fakt, iż należy je przyjąć za prawidłowy wariant rozwojowy gruczołu. Wymiar torbieli szyszynki w przypadku zmian kwalifikownych jako wariant normy powinien wynosić do 10mm, w niektórych przypadkach typowych torbieli szyszynki wymiar ten może być zwiększony do 15mm przy braku objawów klinicznych.

2/ Przeprowadzona analiza oraz otrzymane wyniki pozwalają na wniosek, że bezobjawowe, małe, torbiele szyszynki o morfologii zmiany łagodnej (owalne lub okrągłe, o sygnale zbliżonym do PMR, z cienką krawędzią wzmocnienia o grubości <2 mm) powinny być uznawane za zmiany typu “don’t touch”.

3/ W badaniach kontrolnych tylko trzy torbiele zwiększyły swoje rozmiary, co przemawia za stabilną wielkością torbieli.

Powyższe uwagi nie obniżają pozytywnych walorów pracy.

Podsumowanie, uważam, że rozprawa doktorska lek. med. Moniki Zając- Mnich spełnia warunki określone w art. 13 ust.1 z dnia 14 marca 2003r o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki oraz & 6. Rozporządzenia Ministra i Szkolnictwa Wyższego z dnia 19 stycznia 2018r. (Dz. U. Nr.65, poz.595, z późn.zm.) i dlatego przedstawiam Szanownej Radzie Naukowej Instytutu „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” wniosek o dopuszczenie doktorantki lek. med. Moniki Zając-Mnich do dalszych etapów przewodu doktorskiego

Prof. dr hab. n. med. Anna Walecka

Szczecin, 24.08.20

A. Walecka