

Recenzja pracy doktorskiej mgr Rafała H. Kartaszyńskiego „Four Dimensional Analysis of Perfusion In Brain”

Standardowe badania z wykorzystaniem tomografii komputerowej (TK) bez podawania środka kontrastowego zwykle są wystarczające w codziennej praktyce klinicznej. Aktualnie podstawowe znaczenie ma dla chorego postawienie adekwatnego rozpoznania i zakwalifikowania do dalszego leczenia na podstawie wykonanej diagnostyki różnicowej, która umożliwia rozróżnienie np.: świeżego udaru mózgu od niedokrwiennej, czy też krwotocznej postaci udaru. Właściwe rozpoznanie pozwala lekarzowi na wdrożenie odpowiednio wcześniej adekwatnego leczenia np.: trombolitycznego.

TK jest podstawowym badaniem pozwalającym potwierdzić wstępną diagnozę lekarza celem stwierdzenia i udokumentowania np.: świeżego krwawienia wewnątrzczaszkowego. Jest to niewątpliwie zaleta zastosowania TK w odróżnieniu od niskiej wydajności diagnostycznej w przypadku podejrzenia i wykrycia ogniska niedokrwiennego w bezpośrednim okresie po dokonaniu udaru [dotyczy pierwszych kilku godzin od chwili stwierdzenia pierwszych objawów, kiedy to powinno być wdrożone leczenie trombolityczne].

Istotną klinicznie czułość diagnostyczną w wykrywaniu wczesnych zmian niedokrwienych w obrębie mózgu mają badania z wykorzystaniem technik obrazowania dyfuzji (diffusion-weighted imaging – DWI) i perfuzji (perfusion-weighted imaging – PWI) za pomocą rezonansu magnetycznego (RM).

Ocenę dokładności diagnostycznej, czułości i swoistości oraz predykcji używając zaawansowanych metod obrazowania dyfuzji i przepływu krwi z użyciem RM we wczesnej diagnostyce świeżego udaru mózgu (<12 h a dłużej niż 24h od pojawienia się pierwszych objawów) opracowali Eksperci (AAN- American Academy of Neurology) na podstawie danych pochodzących z 44 badań klinicznych [2008].

Analiza obejmowała tylko wyniki odnoszące się do naturalnego przebiegu udaru niedokrwiennego z wyłączeniem oceny leczenia trombolitycznego. Ocena dotyczyła wiarygodności i jakości metodologii w odniesieniu do skali AAN, uwzględniając trafność diagnostyczną oraz wartość predykcyjną. Badania kliniczne prospektywne, badanie kohortowe spełniające rygorystyczne kryteria metodologiczne mają największą wartość praktyczną. Pomimo wielu badań klinicznych nadal jest brak danych porównania wyników dla RM i TK oraz ich bezpośredniej analizie.

Doktorant podjął się bardzo trudnego a zarazem ambitnego zadania [na potrzeby medycyny] próby opracowania nowatorskiej, efektywnej metody automatycznego [pół-automatycznego] wykrywania ostrego niedokrwienia w badaniu oceny przepływu krwi w mózgu za pomocą RM. Kolejnymi celami pracy doktorskiej wynikającymi z celu pierwszego to próba opracowania oprogramowania do analizy oceny przepływu krwi w mózgu z wykorzystaniem RM oraz porównanie dwóch osobniczo różnych struktur mózgowych opierając się na anatomii topograficznej.

Praca doktorska nie ma typowego układu i składa się z trzech części, co wynika z celów i założeń pracy.

Część pierwsza stanowi wprowadzenie do tematu na podstawie przeglądu literatury, jak również opisie metodologii podstaw obrazowania przepływów w mózgowiu w odniesieniu do diagnostyki i istocie badań wykorzystując RM.

W części drugiej Doktorant skupia uwagę na problemach metodologii wykorzystanej do prowadzonych badań i ich analizie, proponując nowatorskie rozwiązania i/lub w modyfikacji Doktoranta. W tej części prezentuje Doktorant wynik badań w oparciu o metodologie w celu przybliżenia i zrozumienia problemu naukowego obrazowania i prognozowania patologii w obrębie mózgowia opierając się na przepływie krwi w mózgu w określonych, badaniem obszarach.

Część trzecia dotyczy analizy przepływu krwi w mózgu i jest najciekawszym opracowaniem, szczególnie, że skupia się na zaburzeniach hemodynamicznych z możliwością wdrożenia innowacyjnej metody zmniejszającej tzw. szumy w celu obliczenia parametrów hemodynamicznych przez co szczegółowa analiza i wizualizacja obrazu jest precyzyjna. Wyniki tych badań mogą mieć istotne znaczenie diagnostyczne z wykorzystaniem w klinice. Kolejnym opracowaniem jest

omówienie metod wykorzystywanych do opracowania statystycznego modelu przepływów krwi w strukturach mózgowych [SPBM].

Doktorant w tej części wykazuje, że skuteczność i efektywność metody w praktyce w odniesieniu do znanych punktów topograficznych mózgowia co czyni wyniki pracy bardzo przekonujące i wiarygodne. Ta część pracy prezentowana jest w postaci szeregu przeprowadzonych testów, które stanowią o wiarygodności wyników pracy.

Praca doktorska zakończona jest wnioskami, które są spójne z celami pracy i wynikają z prezentowanych wyników. Załączniki stanowią uzupełnienie aplikacji Doktoranta [stacja robocza DICOM] w odniesieniu do techniki przetwarzania obrazów oraz określenia standardu DICOM w układzie współrzędnych dla skanera i Pacjenta. Praca doktorska jest bogato ilustrowana przykładami klinicznymi jak również opracowanymi wynikami obrazowania z wykorzystaniem nowatorskiej metody badania co bezspornie ułatwia czytanie tekstu i jego zrozumienie.

Doktorant w trakcie pisania pracy nie ustrzegł się popełnienia wiele błędów językowych jak również merytorycznych realizując wyznaczone sobie cele. Praca posiada wiele błędów językowych (medycznych), szczególnie odnoszących się do zastosowanej nomenklatury dotyczącej fizjologii przepływu krwi przez mózg. Uważam, że zmiana nomenklatury perfuzja [perfusion] na przepływ krwi [flow blood] mózgowy jest zasadna i lepiej oddaje aspekt kliniczny badania. Perfuzja to zwyczajowe skojarzenie w klinice zarezerwowane dla badania post mortem np.: perfuzja płynu wymuszona do płukania naczyń krwionośnych w czasie pobrania narządów ze zwłok, natomiast przepływ krwi odnosi się zawsze do człowieka żywego [pacjent poddany badaniu mózgu metodą CT, RM z kontrastem]. Należy jednak podkreślić, że w przypadku stwierdzonej martwicy obszaru tkanki mózgowej często klinicyści używają sformułowania perfuzja w badaniu diagnostycznym strefy niedokrwienia. Brakuje również właściwych opisów np.: na str.125, opis wektorów przestrzeni XYZ; (Figure B.2) jest błędny opis linii Z; nazewnictwo zmienione na H, a powinno być wpisane S. Mając na uwadze zasługi naszej wielkiej Rodaczki Marii Skłodowskiej-Curie, uważam że cytowanie na str . 105 opatrzone nazwiskiem autora powinno podkreślić polski charakter wypowiedzi.

Przykładowe uwagi sprawiają wrażenie, że praca została napisana bardzo pośpiesznie i mało starannie. Dodatkowo, w moim odczuciu praca powinna być napisana w języku polskim, ponieważ łatwiej uniknąć błędów językowych i właściwego rozumienia podjętej problematyki dla zainteresowanych czytelników (np.: lekarzy). Język angielski wykorzystany w pisaniu pracy doktorskiej również posiada błędy i trudno

zrozumieć, dlaczego Doktorant wybrał taką formę przekazu, trudnego medycznie tematu skierowanego przede wszystkim do lekarzy?

Pomimo wielu krytycznych uwag praca doktorska podnosi bardzo ważny klinicznie problem i stwarza możliwość praktycznej implementacji wyników do praktyki lekarskiej. Należy wskazać ogromny wkład intelektualnej pracy Doktoranta, który nie jest lekarzem w celu zbliżenia się i zrozumienia tematu oraz wykorzystaniem tej wiedzy do praktycznego zastosowania. Wykorzystał nowoczesne techniki obrazowania w połączeniu z doświadczeniem informatycznym Doktorant wykazał możliwość zastosowania wysoko-poziomowych języków programowania w celu opracowania innowacyjnej metody wczesnej diagnostyki. Praca ta stanowi ważne uzupełnienie istniejącej wiedzy w tym zakresie oraz umożliwia dalszy rozwój metody dla potrzeb medycyny praktycznej. Jest to unikalne opracowanie nowatorskiej metody obrazowania stref niedokrwienia w obszarach mózgu na potrzeby współczesnej medycyny. Praca w moim przekonaniu zasługuje na wyróżnienie.

Z obowiązku recenzenta proszę o odniesienie się Doktoranta do wykazu opublikowanych klinicznych prac w tym zakresie, również w Polsce oraz skomentowaniem w czasie publicznej obrony.

1. Patel S.C., Levine S.R., Tilley B.C. i wsp.: Lack of clinical significance of early ischemic changes on computed tomography in acute stroke. *JAMA* 2001; 286: 2830–2838.
2. von Kummer R., Bozzao L., Manelfe C. (red.): *Early CT Diagnosis of Hemispheric Brain Infarction*, wyd. 1, Berlin, Springer Verlag 1995.
3. Warach S.: Stroke neuroimaging. *Stroke* 2003; 34: 345–347.
4. Moseley M.E., Cohen Y., Mintorovitch J. i wsp.: Early detection of regional cerebral ischemia in cats: comparison of diffusion- and T2-weighted MRI and spectroscopy. *Magn. Reson. Med.* 1990; 14: 330–346.
5. Szewczyk P., Sasiadek M.: 31-letni mężczyzna z niedowidzeniem kwadrantowym o nagłym początku. *Medycyna Praktyczna – Neurologia* 2010; 3: 98–101.

6. Rosen B.R., Belliveau J.W., Vevea J.M., Brady T.J.: Perfusion imaging with NMR contrast agents. *Magn. Reson. Med.* 1990; 14: 249–265.
7. Schellinger P.D., Bryan R.N., Caplan L.R. i wsp., Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology: Evidence-based guideline: The role of diffusion and perfusion MRI for the diagnosis of acute ischemic stroke: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2010; 75: 177–185.
8. Chalela J.A., Kidwell C., Nentwich L. i wsp.: Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. *Lancet* 2007; 369: 293–398.
9. Fiebach J., Jansen O., Schellinger P. i wsp.: Comparison of CT with diffusion-weighted MRI in patients with hyperacute stroke. *Neuroradiology* 2001; 43: 628–632.
10. Ovbiagele B., Kidwell C.S., Saver J.L.: Epidemiological impact in the United States of a tissue-based definition of transient ischemic attack. *Stroke* 2003; 34: 919–924.

Kieruję również pytania dla Doktoranta w oczekiwaniu na odpowiedź w czasie publicznej obrony:

1. Czy innowacyjna metoda proponowana przez Doktoranta jest bardziej czuła i swoista w porównaniu do metod DWI i PWI w diagnostyce świeżego udaru niedokrwinnego mając na uwadze dostępne aktualnie metodami obrazowania?
2. Czy wyniki pracy Doktoranta i zastosowana metoda jest krytyczna w porównaniu do oceny rozległości świeżych zmian widocznych na obrazach DWI lub PWI oraz jaką ma wartość predykcyjną w przewidywaniu początkowego nasilenia zaburzeń klinicznych, rozległości ogniska udarowego a także odległych następstw klinicznych?

Moje krytyczne uwagi w żaden sposób nie umniejszają wartości i oryginalności pracy oraz jej innowacyjności w odniesieniu do praktycznego znaczenia w diagnostyce klinicznej .

Zwracam się przeto do Dziekana i Członków Rady Wydziału Informatyki PJWSTK w Warszawie o dopuszczenia mgr Rafała H. Kartaszyńskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego oraz wnioskuję o wyróżnienie pracy[uzasadnienie w recenzji] .



Prof. Piotr Fiedor