

Łódź, dn. 20.04.2017r

Prof. dr hab. n. med. Agata Majos
Zakład Diagnostyki i Terapii Radiologicznej i Izotopowej
Katedra Diagnostyki Obrazowej
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Ocena
pracy na stopień doktora nauk medycznych
lek. med. Łukasza Palucha
„Ewolucja parametrów elastograficznych zmian jatrogennych w żyłę odpiszczelowej
powstałych w wyniku skleroterapii. Wykorzystanie elastografii ultrasonograficznej
do oceny czasu trwania zakrzepicy żyłnej.”

Diagnostyka obrazowa ostatnich dekad utożsamiana jest z nieustającym i niesłychanie dynamicznym rozwojem dziedziny, rozwojem postrzeganym przede wszystkim przez pryzmat postępu w tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego. Obie techniki bez wątpienia osiągnęły niezwyklej poziom umożliwiający wgląd *in vivo* nie tylko w strukturę, ale i w skład chemiczny oraz procesy fizjologiczne czy patofizjologiczne zachodzące w narządach i układach organizmu ludzkiego.

Tymczasem równolegle i nie mniej interesująco rozwinęła się technika obrazowania ultrasonograficznego. Wprowadzenie technik cyfrowych do tej metody umożliwiło m.in. zastosowanie obrazowania harmonicznego, fotopowego, trójwymiarowego wraz z możliwością zastosowania środków kontrastowych.

Jedną z ostatnio zaproponowanych technik na polu badań ultrasonograficznych, jak przy wykorzystaniu rezonansu magnetycznego jest elastografia pozwalająca na mapowanie tkanek pod kątem ich elastyczności. Określenie zmiany twardości tkanki stanowi tu źródło informacji diagnostycznej o obecności patologii i/lub stopniu jej zaawansowania.

Jak każda nowa metoda elastografia wymaga weryfikacji klinicznej, w tym określenia obszarów możliwych zastosowań - zwłaszcza w odniesieniu do zagadnień wobec których tradycyjne metody diagnostyczne są mało swoiste. Niewątpliwie takim obszarem jest precyzyjna ocena choroby zakrzepowej stanowiącej rzeczywisty problem społeczny w krajach wysoko rozwiniętych. W Polsce

rozpoznaje się corocznie ok. 60 tysięcy przypadków tej choroby, z czego około połowa związana jest z ciężkim powikłaniem tj. z zatorowością płucną.

Przedstawiona mi do oceny praca doktorska ma klasyczny układ edytorski: przygotowana jest starannie, zawiera 144 strony. Uzupełnia ją piśmiennictwo liczące 124 pozycji, które są właściwie dobrane i prawidłowo wykorzystane w tekście.

Pracę otwiera przegląd literatury zawierający interesujące dane epidemiologiczne, etiopatogenetyczne oraz omówienie czynników ryzyka w chorobie zakrzepowej. Następnie Autor omawia rodzaje diagnostyki i sposoby leczenia w tej jednostce chorobowej silnie podkreślając zależność skuteczności metod terapeutycznych od czasu trwania choroby tj. wieku powstałej skrzepliny. Tekst uzupełniają dobrze zaprojektowane tabele istotnie wpływające na przejrzystość prezentowanych zagadnień. Kolejna część wstępu poświęcona jest biofizycznym oraz teoretycznym podstawom elastografii w oparciu o równania mechaniki związane ze sprężystością i nieściśliwością tkanek, z którymi Recenzentce trudno dyskutować i z którymi całkowicie się zgadza. W podrozdziale o praktycznym wykorzystaniu metody znalazło się zwięzłe omówienie technik elastograficznych stosowanych w badaniach ultrasonograficznych oraz wskazane zostały obszary diagnostyki, w których dziś elastografia rzeczywiście znajduje zastosowanie kliniczne.

Podsumowując dane z piśmiennictwa Autor dowodzi, iż zachodzące w czasie zmiany struktury skrzepliny potencjalnie mogłyby być monitorowane przy zastosowaniu techniki elastografii a za model takich przemian mógłby służyć zabieg skleroterapii po podaniu polidokanolu.

W związku z powyższym Doktorant postawił następujące hipotezy badawcze:

1. Zachodzące z czasem zmiany w strukturze materiału wypełniającego światło naczyń po podaniu polidokanolu znajdują odzwierciedlenie w wynikach badania elastograficznego.
2. Badanie elastograficzne odzwierciedla dynamikę zmian w strukturze materiału wypełniającego światło naczyń po podaniu polidokanolu z większą dokładnością niż ultrasonografia w projekcji b-mode, stanowiąca obecnie standard w ocenie zmian naczyniowych w naczyniach żylnych.
3. Na dynamikę zmian w strukturze materiału wypełniającego światło naczyń po podaniu polidokanolu wpływają czynniki zależne od pacjenta, w tym wiek, płeć, poziom aktywności fizycznej, schorzenia współistniejące i poziom odczuwanego bólu.

Hipotezy uzupełniają trzy cele szczegółowe.

W rozdziale „Materiał i metody” Autor przedstawił grupę pacjentów, u których przeprowadził badania. Grupa ta liczyła 60 osób w wieku od 18 do 75 lat, śr. 51 lat. U każdego zakwalifikowanego do projektu chorego przeprowadzono zabieg skleroterapii z powodu niewydolności żyłnej, wcześniej dokonując szerokiego, ustrukturyzowanego wywiadu. Podczas kolejnych trzech wizyt kontrolnych w

dniach 7-mym, 14-tym i 21-ym ($\pm 1-2$ dni) każdy z chorych był poddawany badaniu ultrasonograficznemu w projekcji b-mode oraz w opcji elastograficznej w projekcji podłużnej. Ponadto z każdym pacjentem przeprowadzano wywiad skrócony. Do analizy statystycznej uzyskanych danych obrazowych i klinicznych zastosowano właściwe narzędzia statystyczne, których omówienie stanowi ostatnią część rozdziału.

Kolejna, najbardziej obszerna część dysertacji zawiera wyniki, które zostały zaprezentowane w 81 tabelach (!) oraz na 74 wykresach (!) a zilustrowano je 3 rycinami. Przedstawiają rozkłady i charakterystyki statystyczne analizowanych cech takich jak: wiek, płeć, status zawodowy, objętość preparatu Aetoxysklerol podanego w trakcie zabiegu skleroterapii, a także określane w czasie każdej z 3-ch wizyt kontrolnych: poziom aktywności fizycznej - oceniany subiektywnie, poziom bólu po zabiegu, całkowite pole powierzchni przekroju naczynia, bezwzględne pole powierzchni przekroju naczynia zajmowanego przez obszary czerwony, zielony, czerwony i zielony oraz niebieski, względne pole powierzchni przekroju naczynia zajmowanego przez obszary czerwony, zielony, czerwony i zielony oraz niebieski, struktura i echogeniczność materiału wypełniającego światło naczynia oraz zależności pomiędzy nimi. Pola powierzchni oznaczane określonymi kolorami w technice elastografii reprezentowały obszary o charakterystycznej twardości.

Rozdział 6-ty pt. „Dyskusja” przynosi odniesienie się Autora do uzyskanych wyników i danych literatury. W części pierwszej Doktorant udowadnia słuszność wyboru koloru niebieskiego w badaniu elastograficznym jako najbardziej wiarygodnego wskaźnika oceny struktury skrzepliny, który stał się podstawą do jej kwalifikacji jako materiału elastycznego, mieszanego lub włóknistego. Dalej następuje obszerne omówienie potwierdzonej w niniejszym badaniu dodatniej korelacji pomiędzy wzrostem twardości skrzepliny z czasem jej trwania w odniesieniu do danych z piśmiennictwa zarówno w aspekcie badań mikroskopowych, jak i ultrasonograficznych badań dopplerowskich oraz badań elastograficznych, z uwzględnieniem dynamiki zmian. Możliwość wykorzystania elastografii do oceny wieku skrzepliny ma bezpośrednie, ważne znaczenie kliniczne – pozwala na podjęcie właściwej decyzji w leczeniu choroby zakrzepowej, jednoznacznie określa moment, do którego zasadne jest zastosowanie heparyn i antykoagulantów doustnych czy leczenia chirurgicznego. Co istotne, ocena stopnia rozwoju skrzepliny znajduje się poza możliwościami technik dopplerowskich.

Ciekawą część dyskusji stanowi propozycja Autora dotycząca standaryzacji badań elastograficznych w oparciu o względny udział pola przekroju naczynia charakteryzującego się największą twardością zamiast o analizę wyników w indywidualnie definiowanych obszarach zainteresowania. W mojej opinii takie podejście znacznie poszerzyłoby możliwości zastosowania elastografii w praktyce klinicznej.

W dalszym etapie omówienia Doktorant jako jeden z pierwszych lub pierwszy badacz analizuje możliwe powiązania ewolucji struktury skrzepliny z czynnikami demograficznymi i habitualnymi

chorych. Wykazuje zależność organizacji zakrzepu z wiekiem, z płcią oraz z poziomem aktywności fizycznej. Ciekawym spostrzeżeniem jest znalezienie istotnej zależności czasu ewolucji od objętości materiału wykorzystanego w zabiegu skleroterapii.

Dyskusję kończy omówienie ograniczeń projektu badawczego, do których Doktorant zalicza zbyt małą ilość punktów czasowych, w jakich dokonywano pomiarów elastograficznych, znaczna homogenność grupy badanej pod względem takich cech jak m.in. aktywność zawodowa czy przyjmowanie leków oraz subiektywna ocena aktywności fizycznej. Pytania rodzi także możliwość przeniesienia zaproponowanego modelu ewolucji skrzepliny na pacjentów z rzeczywistą chorobą zakrzepową oraz wybór metodologii oceny badania elastograficznego.

Podsumowaniem rozprawy są cztery wnioski wynikające z analizy przedstawionych badań.

Recenzowana praca zawiera szereg wartościowych wyników naukowych, są one kompetentnie dyskutowane w oparciu o głęboką znajomość zagadnienia, poparte licznymi cytacjami.

Wstęp i omówienie napisane są zwięźle i przejrzysto, komunikatywnym i ładnym językiem. Wnioski logicznie wynikają z analizy uzyskanych wyników i precyzyjnie odnoszą się do postawionych hipotez badawczych i celów szczegółowych. Są one logicznie wyważone i mogą mieć z pewnością zastosowanie praktyczne.

Pomijając drobne błędy redakcyjne, jak choćby brak w spisie piśmiennictwa publikacji Andreou i wsp. z 2008r, do której Autor odnosi się w dyskusji na str. 116 w odczuciu Recenzentki zwłaszcza dwie kwestie wymagają zwrócenia uwagi.

Po pierwsze - tytuł dysertacji. Elastografia ultrasonograficzna ma być metodą do oceny ewolucji struktury zakrzepu żylnego, nie zaś czasu jego trwania. Właśnie przejście w typ mieszany stanowi przecież o krytycznym momencie klinicznym, a nie 6-ty, 7-my czy 8-my dzień istnienia skrzepliny. Sam Autor udowadnia, że na ten czas mogą mieć wpływ różne czynniki. Ta – raczej niezręczność językowa oczywiście nie ma większego znaczenia merytorycznego.

Po drugie - ilość danych statystycznych. Ilość tabel i wykresów jest absolutnie zbyt duża. Zdecydowanie można było zrezygnować z wielu z nich, bez najmniejszego uszczerbku dla istoty naukowej rozprawy. Wiele wyników jest powtórzonych i w tabelach i na wykresach, część danych można było przedstawić łącznie na pojedynczym wykresie. Tak rozbudowany rozdział pt. Wyniki powoduje uczucie zmęczenia i ostatecznie zagubienie przejrzystości przeprowadzanej analizy.

Na koniec pewien niedosyt - gł. związany z wysokim poziomem naukowym rozprawy, budzi brak informacji o rodzaju techniki elastograficznej z ang. Supersonic Shear Imaging opartej na

elastografii fali poprzecznej dwuwymiarowej oraz o możliwości wykorzystania metody elastografii w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego.

Reasumując, uważam przedstawioną mi do recenzji pracę doktorską lek. med. Łukasza Palucha za bardzo dobrą, a otrzymane wyniki badań na wysokim poziomie naukowym. Stąd też stwierdzam, że praca spełnia wszystkie wymagania stawiane przez odpowiednią Ustawę i wnoszę o dopuszczenie lek. med. Łukasza Palucha do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Agata Majos