13a

Prodziekan ds. Nauki
Wydziału Nauk Biomedycznych
i Kształcenia Podyplomowego
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Prof. dr hab. n. med. Andrzej K. Bednarek

Ocena rozprawy doktorskiej

Raaid T. Jousif Al Tarrawi "The usefulness of CT and MRI in visualization of pathological small lesions in the brain"

Przedstawiona mi do recenzji praca doktorska lek. Raaid T. Jousif Al Tarrawi dotyczy przydatności diagnostycznej badań CT i MR, w wykrywaniu i charakterystyce drobnych zmian ogniskowych w obrębie mózgu.

Rozprawa liczy 98 stron i składa się z 6 rozdziałów, ma typowy układ prac doktorských i jest przedstawiona w języku angielskim, co wynika z faktu, że Autor pracy nie jest narodowości polskiej.

Streszczenie pracy napisane w języku polskim, ma prawidłowy układ i zawiera właściwe informacje na temat poszczególnych fragmentów pracy. Niestety zawiera także kilka niefortunnych lub nieprecyzyjnych tłumaczeń na język polski (strona 11):

„Choroby układu nerwowego w populacji ludzkiej są częste i dają znaczny wkład do zachorowalności i śmiertelności"; „ogniskowe zmiany mogą powodować liczne znaki i symptomy"; „najbardziej uciążliwe choroby".

Źle zostało również przetłumaczone zdanie odnoszące się do celu pracy (strona 12):

„Celem pracy jest porównanie tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego w obrazowaniu efektywności wykrywania niewielkich rozmiarów patologicznych zmian w mózgu" Powinno być: " Celem pracy jest porównanie efektywności tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego w obrazowaniu niewielkich (lub: drobnych) zmian patologicznych w mózgu"

Autor kilkakrotnie używa niefortunnych sformułowań również w dalszych fragmentach tekstu, np. na stronie 14:

„wartości stosunku S(CT)/S(FLAIR) są innym sposobem wyjaśnienia różnic pomiędzy zmianami obserwowanymi w grupach A1 i A2"; „iloczyn wartości niskiego kontrastu" oraz na stronie 15:

„magnetyczny rezonans jest odpowiedni dla wizualizacji mózgowych zmian"; „jest to prawda zwłaszcza w odniesieniu do sekwencji FLAIR"; „wynik jest bardziej pewny dla". Inne błędy tłumaczenia: strona 11: powinno być: mielinową osłonkę.

Nieprawdziwe i merytorycznie błędne jest stwierdzenie zamieszczone na stronie 15:

„W odniesieniu do MRI mózgu sekwencja T1 nie daje wartościowych informacji, które mogłyby być wykorzystane do celów diagnostycznych." Autorowi chodziło najpewniej o odniesienie do dodatkowych informacji w stosunku do uzyskanych z badania CT w konkretnych analizowanych przypadkach. W ogólnym ujęciu sekwencja T1 daje znacznie więcej informacji diagnostycznych od obrazu CT (np. lepsze różnicowanie tkankowe istoty białej i szarej, bardzo istotne w wadach

zwojowych mózgu, jednoznaczne wykrywanie ognisk pokrwotocznych w fazie MetHb, wykrywanie przerzutów czerniaka zawierających melaninę etc.)

We wstępie Autor w krótkich podrozdziałach zwięźle i wyczerpująco wprowadza czytelnika w aspekty schorzeń centralnego systemu nerwowego oraz omawia najważniejsze stosowane obecnie metody badań mózgu, w tym tomografię komputerową i obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego. W odniesieniu do wymienianych patologii (na str.16) powinno być zamieszczone sformułowanie „między innymi", gdyż uwzględnione schorzenia w żadnym wypadku nie wyczerpują ogromnego spektrum chorób ośrodkowego układu nerwowego, a są jedynie przykładem różnych, patofizjologicznie i etiologicznie odmiennych jednostek nozologicznych.

Brak niestety w zagadnieniach wybranych szerszego omówienia dwóch ocenianych w dysertacji technik (CT i MR) w aspekcie uzyskiwanych najczęściej obrazów w poszczególnych rodzajach schorzeń, co dałoby asumpt do zrozumienia doboru analizowanych w dysertacji grup badawczych.

Celem rozprawy jest określenie przydatności zastosowania i możliwości diagnostycznych CT i MR w różnicowaniu drobnych zmian ogniskowych mózgowia.

W kolejnych rozdziałach Doktorant przedstawia **materiał i metodę rozprawy**. Analizuje rozpatrywaną grupę 56 chorych, z uwzględnieniem parametrów wykonanych badań obrazowych i uzyskanych wyników oraz wyprowadzonych wstępnych wniosków diagnostycznych. Fakt, że w pozycji „ID pacjenta" w Tabeli 14 znajdują się przypadki o numeracji do 131, gdy tymczasem grupa badawcza liczy 56 pacjentów sugeruje wyjściowo większą liczbę badań CT i MR. Brak niestety informacji jak duża była wyjściowa grupa badań, z której wyłoniono grupę badawczą, Autor nie podaje również spójnych kryteriów włączenia i wyłączenia, będących podstawą utworzenia grupy ostatecznie analizowanej.

Tabele i ryciny dotyczące analizowanych grup są umieszczone w tekście pracy, co ułatwia zapoznanie się z danymi. Tabele są przejrzyste, w większości właściwie przedstawione, poza Tabelą 1, w której brak wytłumaczenia oznaczenia „CT#" - z analizy danych wynika, że kolumna ta odnosi się do wartości współczynnika osłabienia promieniowania X, czyli wartości w tzw skali Hounsfielda w obrębie ocenianej zmiany ogniskowej i poza nią. Nie wiadomo również, co oznaczają zamieszczone w niektórych przypadkach znaki „*", gdyż brak legendy do oznaczeń w tabelach. Strona 77 z Ryciną 6, będącą wizualizacją danych z Tabeli 12, została umieszczona w dysertacji dwukrotnie, przed i za stroną 76. Sam spis tabel i rycin Autor zamieszcza na początku pracy, jednak szkoda, że zastosowana w nich czcionka ma różne rozmiary, podobnie jak różne są odstępy pomiędzy wylistowanymi pozycjami, co wprowadza u czytelnika już na początku wrażenie braku uporządkowania i staranności w wykonaniu pracy.

Dobór przypadków do poszczególnych opracowań statystycznych jest nie do końca jasny. Nie wiadomo dlaczego, w obliczeniach dotyczących wartości łącznej wielkości/pola powierzchni zmian widocznych w obrazie CT i w sekwencji FLAIR u poszczególnych pacjentów (strona 65), autor uwzględnił tylko przypadki ze zmianami o liczebności <20 zmian ogniskowych w mózgowiu (poza 1 przypadkiem włączonym do grupy o liczebności zmian 21) – skąd wynikało takie założenie? Łącznie w Tabeli 6 i Tabeli 7 jest zamieszczonych 11 przypadków (na 56), z liczbą zmian większą do 20 (co

anowi 1/5), brak również w rozdziale poświęconym charakterystyce grupy badanej i metodyce badawczej wytłumaczenia tego kryterium wykluczenia. Informacja częściowo tłumacząca odrzucenie przypadków z większą liczbą ognisk (tj. utrudnienie rozróżnienia poszczególnych ognisk od siebie przy dużej ich liczbie - co nie jest do końca prawdziwe, bo wszystko zależy od ich lokalizacji) znajduje się w podrozdziale poświęconym podsumowaniu uzyskanych wyników. Brak również informacji na temat zastosowanego punktu górnego „odcięcia" dla wielkości analizowanych zmian, który powinien być ściśle określony, gdyż praca poświęcona jest ocenie „małych" zmian ogniskowych. Z informacji zawartej w rozdziale dotyczącym metodyki wiemy tylko, że w obrazowaniu metodą tomografii komputerowej wzięto pod uwagę tylko te ogniska, których wymiary były równe lub większe od 5mm. Nie jest równocześnie jasne czy te same ogniska zostały poddane analizie przy porównaniu S(CT)/S(FLAIR). Brak również informacji jakie i czy były stosowane kryteria wielkości dla ognisk obserwowanych w obrazach MR. Nie do końca jest zrozumiałe włączenie do grupy badanej przypadków zmian stwierdzanych w przysadce mózgowej. W 1 przypadku podano obecność pojedynczej zmiany w obrębie przysadki mózgowej wielkości 11mm, ten przypadek powinien być wyłączony z grupy, gdyż nie dotyczy zmiany w tkance nerwowej a wielkość zmiany powinna być zakwalifikowana powyżej górnego punktu odcięcia. W drugim przypadku stwierdzono (zgodnie z danymi w tabeli) obecność licznych drobnych ognisk w mózgowiu, tak więc w zamieszczonym rozpoznaniu klinicznym powinno się znaleźć odniesienie do tych zmian a nie do – stwierdzonego zapewnie jednocześnie – macroadenoma.

Nie wiadomo również w jaki sposób autor uzyskał średnią wartość sygnału ze zmian ogniskowych, w poszczególnych sekwencjach dla uwzględnianych grup. Czy w tym wypadku brał pod uwagę wszystkie zmiany, czy tylko <20 i jak liczył wartość sygnału, jaki był sposób pomiaru (np. jaka była wielkość ROI dla każdego ogniska i gdzie był umieszczany) – w metodyce brak jakiegokolwiek słownego opisu lub obrazu/wizualizacji sposobu dokonywania pomiaru.

Nie zostało także wytłumaczone dlaczego, przy zastosowaniu identycznego protokołu „routine head" w obrazowaniu MR, w grupie znalazły się badania z dwoma różnymi protokołami (wartościami TR/TE) dla sekwencji FLAIR, co dało podstawę dla jednego z punktów opracowania statystycznego.

Zastosowane metody statystyczne są właściwie dobrane do grup i problemów badawczych i jest to jedyna, w całości prawidłowo zaplanowana i przeprowadzona bez zastrzeżeń część pracy. Oczywiście operowanie na nielicznych podgrupach powoduje, że wszystkie opracowania jedynie w aspekcie testów nieparametrycznych dają założenie statystycznej istotności uzyskanych wyników.

Mimo to uzyskane **wyniki** i wysnute z nich **wnioski** to najciekawsza część pracy.

Porównanie stosunku liczby zmian wykrytych w sekwencji T2 do zmian wykrytych w sekwencji FLAIR (N(T2)/N(FLAIR)) u każdego pacjenta oraz uzyskanych wartości w poszczególnych grupach A1, A2 i B pozwoliło Autorowi na sformułowanie wniosku, że stosunek ten jest większy (gdyż wzrasta liczba ognisk wykrywanych w obrazach T2) w przypadku zmian innych niż demielinizacyjne, czyli zawartych w grupie A2 (grupa A1 i B, to pacjenci z ogniskami demielinizacji pierwotnej lub wtórnej - pomiędzy którymi nie stwierdzono w wynikach różnicy istotnej statystycznie). Z uzyskanych wyników Autor wysnuł tezę, że w ogniskach demielinizacji jest mniej usieciowana/zwarta struktura wewnętrzna ogniska.

odniesieniu do porównania wartości stosunku gęstości (CT) do poziomu sygnału (FLAIR) wewnątrz każdego ogniska dla grup A1 i A2 (w grupie B brak zmian w obrazie CT), w grupie A2 (zmiany inne od demielinizacji) stosunek ten był zawsze większy niż 1 i niemal 3 x większy niż dla grupy A1 (demielinizacja wtórna). Według Autora również powyższy wynik jest rezultatem bardziej zwartej budowy ognisk u pacjentów z grupy A2.

Według Doktoranta różnica ta wynika z różnego stopnia zaawansowania procesów demielinizacyjnych w obrębie ognisk, im bardziej zaawansowany proces tym mniejsze upakowanie/zwartość ogniska. Autor oparł swoje wnioski na wpływie obecności nacieku zapalnego w ostrej fazie demielinizacji na zmianę gęstości/sygnału, najpewniej ze względu na wzrost zawartości wody w tkance (cytoplazma komórek zapalnych w miejscu zwartych, zmielinizowanych wypustek nerwowych). Wniosek ten jest bardzo ciekawy, ale wymaga uzupełnienia o przypadki dalszego rozpadu mieliny w fazie przewlekłej demielinizacji, gdy ogniska są niskosygnałowe w obrazach T1w i stają się widoczne - hipodensyjne w obrazach tomograficznych. Oczywiście udowodnienie takiej hipotezy wymagałoby poszerzenia grupy badanej o pacjentów z zaawansowaną demielinizacją typu SM.

W kolejnej części poświęconej porównaniu średniej wartości sygnału ognisk w sekwencji FLAIR dla wszystkich grup przy różnych wartościach parametrów sekwencji (TR/TE) Autor stwierdził istotną statystycznie różnicę w uzyskanych wynikach przy wyższych wartościach TR/TE dla grupy A1 i B.

Omówienie wyników i dyskusja są przeprowadzone nie do końca zgodnie z przyjętymi zasadami. Autor odnosi się w nim m.in. do dwóch pozycji z literatury przedmiotu, porównując je z badaniami własnymi, przy czym pozycja nr 63 dotyczy diagnostyki zmian w przebiegu ALS – nie obserwowanych w grupie badawczej Autora - a pozycja nr 64 to opracowanie opierające się na badaniach MR mózgu w systemie 4Tesli, a więc dotyczące wyników uzyskanych w odmiennym polu magnetycznym (badania z grupy analizowanej zostały wykonane w systemie 1,5Tesli). Konkluzje Autora wynikające z otrzymanych wyników są ciekawe, ale nie poparte w omówieniu doniesieniami z piśmiennictwa. Brak porównanie z innymi pracami w aspekcie odniesienia uzyskanego sygnału w sekwencji T2w i FLAIR do wewnętrznej struktury ogniska i otaczającej go tkanki, w zależności od rodzaju zmian, co jest podstawą do wyciągnięcia przez Autora ciekawych wniosków, umożliwiających, różnicowanie zmian demielinizacyjnych od stref o odmiennej etiologii. Jedynie nawiązanie do pozycji nr 60 z 2001 roku, która dotyczy oceny zmian demielinizacyjnych w stwardnieniu rozsianym w obrazie MR jest właściwie dobraną pracą do dyskusji.

Nigdzie nie zostały ujęte również przez Autora (ani we wstępie, ani w materiale i metodach, ani w dyskusji) zastrzeżenia do mniejszej przydatności sekwencji FLAIR w obrazowaniu zmian demielinizacyjnych w tylnym dole czaszki, nie wiadomo także ile z analizowanych przypadków dotyczyło takich lokalizacji zmian oraz jaki procent stanowiły zmiany podnamiotowe w stosunku do zlokalizowanych nadnamiotowo - co najpewniej wpłynęło na uzyskane wyniki statystyczne. W końcowym fragmencie wstępu/wprowadzenia, na stronie 32/33, Autor zamieścił informację, o wyższości sekwencji FLAIR nad T2w w obrazowaniu zmian ogniskowych w piętrze nadnamiotowym i tylnym dole czaszki, równocześnie w następnym zdaniu przyznając możliwość uzyskania fałszywie dodatnich wyników, w przypadku których, właśnie sekwencja T2w i PD ma być bardziej akuratna.

Piśmiennictwo liczy jedynie 63 pozycje, w tym niewiele pozycji z ostatnich 5 a nawet z ostatnich 10 lat, w tym oryginalnych artykułów. Również sposób cytowania literatury w tekście dysertacji jest niespójny. Autor opiera się na wzorcu harvardskim/bostońskim, ale stosuje cytacje raz do fragmentów tekstu (co jest poprawne i ogólnie przyjęte) a raz do całego podrozdziału (co uniemożliwia precyzyjne odniesienie poszczególnych informacji do konkretnych pozycji literaturowych). Spis literatury także zawiera błędy i niespójności – np. Autor w większości pozycji uwzględnia „p:" przy wymienianiu stron, a w części nie; stosuje różne znaki interpunkcyjne po takich samych fragmentach opisu pozycji etc. Niedopuszczalne jest także zamieszczanie całej pozycji podręcznikowej lub całego jej rozdziału bez podania konkretnych stron, jako odniesienia fragmentu tekstu do literatury.

Praca zawiera wiele niedociągnięć zarówno formalnych jak i merytorycznych, które znacznie obniżają jej wartość warsztatową. Stwierdzam również, co oczywiście jest mniej istotne, nieliczne, błędy interpunkcyjne (np. na str. 6, 7, 10, 11, 14, 15) oraz pojedyncze błędy edytorskie (np. na stronie 63 i 64 „demielisation" zamiast „demielination" lub „demielinisation").
Natomiast podejście do tematu jest bardzo ciekawe, co jest niewątpliwym dużym atutem pracy. Autor dysertacji stara się potwierdzić w sposób matematyczny zasadność przyjętych ogólnie przez radiologów reguł dotyczących stosowania CT i MR w różnych schorzeniach OUN - przede wszystkim wyższości badania MR nad CT w wykrywaniu i różnicowaniu ognisk demielinizacyjnych. Podejmuje również próbe wykorzystania informacji uzyskanej łącznie z badania CT i MR do wstępnego odróżnienia zmian demielinizacyjnych od ognisk o innej etiologii.
Bardzo interesujące jest także stwierdzenie, że struktura wewnętrzna zmiany ogniskowej rzutuje na stosunek sygnału T2w/FLAIR i jego wyższe wartości świadczą o zwartej budowie strefy, pośrednio wykluczając zmiane demielinizacyjną.
Mimo małej liczebności grupy poddanej analizie statystycznej, interesująca jest również uzyskana informacja o istotności wartości zastosowanych parametrów sekwencji FLAIR do lepszego wykrywania zmian demielinizacyjnych, co koreluje z (niestety nieuwzględnionymi w piśmiennictwie) publikacjami z ostatnich lat, w których stwierdzono lepszą wykrywalność i różnicowanie ognisk demielinizacji w sekwencji FLAIR przy użyciu systemów MR o wyższym natężeniu pola magnetycznego, a także opisano stworzenie i określono przydatność nowej sekwencji FLAIR*.

Podsumowując, z powodu wielu zastrzeżeń i niedociągnięć praca nie spełnia w mojej ocenie wymagań stawianych dysertacjom na stopień doktora nauk, wielka szkoda, bowiem ujęciem tematu wnosi bardzo ciekawe i nowatorskie podejście do przydatności CT i MR w różnicowaniu ognisk demielinizacyjnych mózgowia.

Izabela Heim-Sudoła