

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ
lek. Marty Zębala
„Przydatność termowizji śródoperacyjnej w operacjach mózgu”

Doktorantka zdefiniowała jako cel rozprawy „ocenę śródoperacyjnej rejestracji zmian temperatury mózgu u pacjentów ze zdiagnozowanymi guzami mózgu, przy użyciu czulej kamery termowizyjnej”. Podjęła się przeprowadzenia badań dotyczących:

Korelacji między stanem klinicznym pacjenta, a wahaniami temperatury kory mózgowej.

Oceny przydatności kamery termograficznej do lokalizacji oraz określenia granic guzów mózgu na podstawie rejestracji różnic temperatury pomiędzy prawidłowymi tkankami, guzem mózgu a strefą obrzęku.

Zmian temperatury guza w czasie jego rewaskularyzacji, połączone z oceną ukrwienia guza.

Określenia lokalizacji kory mózgowej funkcjonalnie istotnej poprzez rejestrację zmian temperatury w czasie śródoperacyjnego wybudzenia pacjenta i stymulacji.

Reakcji kory mózgowej na polanie solą fizjologiczną.

Określenie przydatności termografii w ocenie radykalności usuniętych zmian patologicznych.

Reakcji tkanek mózgu na ucisk szpatułkami.

Rozprawa omawia istotne problemy nowoczesnej diagnostyki termicznej w medycynie. Postawione zadanie nie jest łatwe, gdyż choć diagnostyka termograficzna w neurochirurgii mózgu w Polsce ma charakter pionierski, to problematyka modelowania i pomiarów termograficznych w medycynie nie jest nowa, a podstawowe pozycje literatury światowej obejmują wiele tysięcy pozycji. W efekcie Doktorantka skupiła uwagę na przeglądzie jedynie wybranych pozycji, reprezentujących nie wszystkie najważniejsze cytowania, można jednak uznać, że ograniczony wybór jest uzasadnionym rozwiązaniem, gdyż tekst rozprawy powinien być zawarty w rozsądnej objętości. Prezentowany w rozprawie przegląd literatury obejmuje 124 pozycje, w tym 4 oryginalne, współautorskie prace własne, z których 3 prace opublikowano po angielsku w *Acta Bio-Optica et Informatica Medica Biomedical Engineering*, w materiałach konferencji *Thermosense XXXVI* i w czasopiśmie z listy JCR – *Journal QIRT* z roku 2018, gdzie Pani Zębala jest pierwszym współautorem, ponadto po polsku w *Przeglądzie elektrotechnicznym*.

Praca doktorska została wykonana w całości w warunkach badań klinicznych, w trakcie operacji pacjentów ze zdiagnozowanymi guzami mózgu. Cel pracy nie budzi wątpliwości i warty jest rozprawy doktorskiej. Zdefiniowane problemy badawcze zawierają elementy nowości, o charakterze w znacznej mierze eksperymentalnym. Zdefiniowane zagadnienia badawcze są istotne dla oceny możliwości opracowania śródoperacyjnych procedur wyznaczania obszarów interwencji neurochirurgicznych w resekcji guzów mózgu i monitorowania jakości procedur interwencji neurochirurgicznych, w tym w warunkach wybudzenia i stymulacji pacjenta. Problem jest złożony, wymagał współpracy zespołów lekarzy i inżynierów, jak i opracowania wiarygodnych procedur zastosowania kamery termograficznej w warunkach sali operacyjnej.

Wprowadzenie do tematyki pracy jest omówione na około 25-ciu stronach wstępu, zawierających opis znanych właściwości techniki termowizyjnej i innych metod optycznego obrazowania śródoperacyjnego oraz przegląd istniejących zastosowań termografii w medycynie, a w szczególności omówienie stanu wiedzy w zakresie zastosowań termografii w neurochirurgii. Przegląd ten zawiera opis najważniejszych opublikowanych doświadczeń w zakresie wykorzystania metod rejestracji obrazów termograficznych w operacjach mózgu, w tym do lokalizacji kory ruchowej i czuciowej. W rozdziale 2 zdefiniowano cele rozprawy. Zasadnicza treść rozprawy zawarta jest w kolejnych trzech rozdziałach – 3. materiały i metody, 4. wyniki badań i 5. omówienie wyników badań i dyskusje. Szczegóły obejmują: opis metody, kwalifikacji pacjentów, sposób wykonywania pomiarów termowizyjnych i analizy uzyskanych wyników. Zilustrowano badania 18 pacjentów poddanych operacjom mózgu, po kraniotomii. Prezentowane są obrazy termograficzne wykonywane w trakcie interwencji neurochirurgicznych, porównywane są wartości temperatury w obszarach guza, jak i obrzęku w relacji z tkanką niezmienną chorobowo. Metodyka prezentacji jest prawidłowa, gdyż diagnostycznie ważne są różnice temperatury, natomiast wartość diagnostyczna poziomu bezwzględnej temperatury jest mniej znacząca i mogłaby prowadzić do błędnych wniosków. W istotnych momentach prezentowane są też przebiegi czasowe uśrednionych w obszarze zainteresowania wartości temperatury, co niesie dodatkową informację diagnostyczną, szczególnie istotną w badaniach funkcjonalnych. Najistotniejsze jest omówienie wyników badań i ich krytyczna dyskusja.

Doktorantka w swoich badaniach skupiła uwagę na następujących problemach:

- Określiła warunki wykorzystania kamery termograficznej w sali operacyjnej w trakcie interwencji neurochirurgicznych po kraniotomii. Wnioski w tym zakresie są prawidłowe i wskazują na możliwość użycia kamery do ciągłej obserwacji i nadzoru przebiegu interwencji, bez ingerencji w ten proces.
- Dokonała obserwacji dotyczących korelacji między stanem klinicznym pacjenta, a wahaniami temperatury kory mózgowej. Wyniki są omówione we wnioskach i potwierdzają nieliczne dane literaturowe.
- Dokonała oceny przydatności kamery termograficznej do lokalizacji oraz określenia granic guzów mózgu na podstawie rejestracji różnic temperatury pomiędzy prawidłowymi tkankami, guzem mózgu a strefą obrzęku. Wskazała, że obraz termograficzny lepiej różnicuje tkanki niż obserwacje kliniczne.
- Dokonała pomiaru zmian temperatury guza w czasie jego rewaskularyzacji, połączone z oceną ukrwienia guza. Ocena tej procedury jest wysoka.
- Stwierdziła możliwość jednoznacznej lokalizacji kory mózgowej funkcjonalnie istotnej poprzez rejestrację zmian temperatury w czasie śródoperacyjnego wybudzenia pacjenta i stosownej stymulacji. Wynik tego badania jest ewidentny i ilościowo mierzalny.
- Zbadała reakcję termiczną kory mózgowej na polanie solą fizjologiczną. Badania w tym zakresie są znacznie bardziej diagnostycznie obiecujące niż to zauważa doktorantka. Jednak eksperyment musi być powtórzony w jednoznacznie ustalonych warunkach pobudzenia. Obecne wyniki są niejednoznaczne, gdyż obszar interwencji polewano solą fizjologiczną wielokrotnie, nie kontrolując warunków pobudzenia termicznego, jakim z punktu widzenia procesów termicznych jest taka procedura.

- Dokonała analizy przydatności termografii w ocenie radykalności usuniętych zmian patologicznych. Wyniki tych badań są bardzo obiecujące z punktu widzenia obiektywnej ewidencji przebiegu operacji guza mózgu.
- Zbadała reakcje tkanek mózgu na ucisk szpatułkami. Zabrakło stosownego komentarza na końcu rozdziału poświęconego temu zagadnieniu, choć część obserwacji jest zamieszczona w końcowych wnioskach rozprawy.

Cel pracy jest jasno zdefiniowany, a problem jest aktualny i ważny z punktu widzenia potencjalnych aplikacji diagnostycznych metody. Zaproponowane podejście jest nowatorskie i ważne, w związku z możliwością zastosowania opracowanej metody do śródoperacyjnych pomiarów właściwości i różnicowania tkanek obszaru guza mózgu, obszarów obrzęku i tkanki zdrowej. Udowodnienie praktycznej przydatności zaproponowanej metody termograficznych badań śródoperacyjnych do różnicowania tkanek i do wyznaczania obszarów oszczędzających funkcjonalnie ważne obszary mózgu wystarcza z punktu widzenia uznania rozprawy doktorskiej. Przeprowadzone prace niewątpliwie mają charakter badań naukowych o charakterze doświadczalnym, popartym stosownymi algorytmami analizy danych pomiarowych. Zastosowane metody badań odpowiadają aktualnemu poziomowi prac na świecie.

Niewątpliwie ciągłe pomiary rozkładów temperatury w trakcie operacji neurochirurgicznych należą do nowoczesnej dziedziny metod terapeutyczno-diagnostycznych w medycynie, rozwijanych w nielicznych ośrodkach stosujących najnowsze technologie, a w Polsce mają charakter pionierski. Zastosowane środki techniczne jak i opracowane procedury okazały się efektywne i jak wykazano z powodzeniem mogą być zastosowane w praktyce klinicznej. Warto podkreślić, że opracowanie wymienionych badań wiązało się z koniecznością zestawienia zaawansowanego technicznie stanowiska diagnostycznego, jak i wykonania badań z użyciem zaawansowanego i nowoczesnego sprzętu. Wykonanie badań wymagało też poznania i zrozumienia procesów termicznych zachodzących w badanych obszarach mózgu *in vivo*. Dla przeprowadzenia stosownej analizy Doktorantka opracowała ilościowo wyniki pomiarów badanych struktur i dokonała ich analizy w celu doboru zoptymalizowanych procedur interwencji neurochirurgicznych. Podsumowanie rozprawy obejmuje dyskusję wyników i jest zakończone wnioskami, co do praktycznej przydatności przeprowadzonych badań.

Reasumując, stosując prawidłowe metody pomiarów i analizy, Doktorantka udowodniła zasadność postawionych założeń i wartość zaproponowanych procedur pomiarowych, jak i możliwość praktycznej aplikacji zaproponowanej metodyki badań do ciągłej kontroli śródoperacyjnej guzów mózgu, a więc rozwiązała postawiony problem naukowy.

Za najważniejsze osiągnięcie uważam następujące elementy rozprawy:

1. Wykazanie wysokiej wartości pomiarów termograficznych we wspomaganium śródoperacyjnym operacji guzów mózgu.
2. Zestawienie stanowiska do nieinwazyjnego nadzoru procedur interwencji śródoperacyjnych.
3. Potwierdzenie, że możliwe jest praktyczne wykorzystanie metody do badań klinicznych.
4. Wstępne określenie warunków pobudzeń w testach funkcjonalnych.

Warto podkreślić znaczenie praktyczne rozprawy, gdyż jej wyniki mogą być bezpośrednio wdrożone w operacjach neurochirurgicznych po kraniotomii.

Warto odpowiedzieć na pytanie, czy rozprawa napisana jest poprawnie językowo i stylistycznie oraz jakie są wady i słabe strony rozprawy - uwagi krytyczne i dyskusyjne:

Generalnie, zaprezentowane rysunki, fotografie i wykresy są w zasadzie starannie opracowane i czytelne. Niestety widać spory pośpiech w redakcji rozprawy, gdyż aż roi się od błędów interpunkcyjnych, szczególnie w opisie bibliograficznym, ale też w tekście – tytuły rozdziałów powinny być bez kropek! Literatura jest nieuporządkowana; opis poszczególnych pozycji nie jest zunifikowany; cytowania przywoływane są w nawiasach kwadratowych, okrągłych, a nawet jako początek nazwiska i rok, co trudno znaleźć w cytowanym piśmiennictwie. Występują istotne braki w niektórych pozycjach, np. [27, 36-37, 68, 69, 84, 89, 119]; czy własna praca [122] była tylko wygłoszona, czy też opublikowana drukiem? Razi mnie parokrotnie użyte wyrażenie „na dzień dzisiejszy”. Niedośyt budzi momentami zbyt zwięzła, jak na rozprawę doktorską prezentacja wyników prowadzonych badań i prezentacji wyników eksperymentów. Są i ewidentne tzw. kikszy – s. 103 – 5 Hz (5 klatek na minutę) – więc jaka jest „prawda”? (mogłem tego nie wspominać!); s. 23 – to wzrost temperatury jest proporcjonalny do przepływu krwi, a nie odwrotnie, jak zapisano! No i jeszcze trochę takich uwag!

Ważniejsze uwagi merytoryczne i dyskusyjne wymieniono poniżej.

- Wątpliwości może budzić sposób opisu nie uwzględniający jasnego wskazania jaki jest wkład własny Autora rozprawy w wykonanie poszczególnych fragmentów pracy. Wszystkie cytowania prac własnych wskazują na zespołowy charakter pracy, a na podstawie cytowanych pozycji nie wiadomo, gdzie wkład Doktorantki jest rzeczywiście autorski. Proszę o jednoznaczne deklaracje, które pomysły i badania są rzeczywiście autorstwa Doktorantki, a więc, jakie elementy rozprawy uważa za oryginalne i ważne badawczo.
- Dobrze, gdyby Doktorantka „weszła” w środowisko specjalistów termologii medycznej i uczestniczyła w jego życiu – zachęcam do śledzenia konferencji: (już była) XXIII Meeting of the Polish Society of Medical Thermography Combined with The European Association of Thermology, 12 – 14th April 2019 (odbywa się co roku w Zakopanem, pod kierunkiem prof. Anny Jung, której monografia jest cytowana w rozprawie); Konferencja TTP 2019 <http://thermo.p.lodz.pl/ttp/> (warto by tam pojechać!); Kolejna konferencja QIRT <http://www.qirt.org/dynamique/index.php?idD=81&Lang=0> Biorąc pod uwagę możliwość kontynuacji badań warto zapoznać się szerzej z aktualną literaturą termografii medycznej, np.
 - Podbielska H., Skrzek A., *Biomedyczne zastosowania termowizji*, Oficyna Wyd. Politechniki Wrocławskiej, Wrocław 2014.
 - M. Diakides, J.D. Bronzino, D.R Petereson, *Medical Infrared Imaging – Principles and Practices*, CRC Press, Taylor & FrancisGroup, Boca Raton, 2013.
 - Kaczmarek M., Nowakowski., Active Dynamic Thermography in medical diagnostics, w “Application of Infrared to Biomedical Sciences” (editors: Ng & ETEHADTAVAKOL) Springer, 2016. Book Series: Series in BioEngineering Pages: 291-310 Published: 2017.
 - Kaczmarek M., Nowakowski., *Active IR-Thermal Imaging in Medicine*, JOURNAL OF NONDESTRUCTIVE EVALUATION, V: 35, Issue: 1, Article Number: 19, 2016.
- Rozdział 4.6 – opis zbyt zwięzły, co wynika z tych badań? brak podsumowania.
- Mamy do czynienia z systemem diagnostycznym i przedmiotem szczegółowej analizy powinien być problem dokładności pomiaru. Zagadnieniu temu warto było poświęcić choć parę słów komentarza.

- Rozdział 4.7 – badania te są bardzo interesujące, gdyż otwierają „wrota” do Aktywnej Termografii Dynamicznej (ADT), o której Doktorantka wspomina we wnioskach, ale której chyba jeszcze nie „czuje”. Stąd odsyłam do cytowanych wcześniej pozycji literatury. Obecnie rozdział ten jest praktycznie nieczytelny, gdyż brakuje opisu przeprowadzonego eksperymentu. Dopiero po wyjaśnieniu okazało się, że w prezentowanych wynikach nie ma żadnych „cudów”, a wyniki odzwierciedlają fakt niekontrolowanego wielokrotnego polewania pola operacyjnego płynem fizjologicznym. Po znormalizowaniu warunków pomiarowych, określeniu warunków pobudzenia termicznego można będzie dodatkowo różnicować badane tkanki na podstawie obrazów parametrycznych ADT, co powinno pozwolić na poprawę różnicowania chorej tkanki.
- Listę wątpliwości i problemów można by wydłużyć o parę dodatkowych pytań.

Przedstawione uwagi dyskusyjne i krytyczne mają znaczenie drugorzędne i nie wpływają na pozytywną ocenę przedstawionej rozprawy doktorskiej. Sądzę, że wskazane problemy powinny być wykorzystane w kolejnych, pogłębionych etapach badań.

Reasumując, przedstawiona rozprawa stanowi raport z przeprowadzonych badań i pozwala na stwierdzenie, że Doktorantka wykazała, iż cel rozprawy, jakim była *ocena śródoperacyjnej rejestracji zmian temperatury mózgu u pacjentów ze zdiagnozowanymi guzami mózgu, przy użyciu czulej kamery termowizyjnej* wskazuje na możliwość użycia diagnostyki termicznej do kontroli śródoperacyjnej procesu interwencji neurochirurgicznej w operacjach guzów mózgu i umożliwia lepsze niż dotychczasowe metody różnicowanie tkanki guza, obrzęku i obszarów ważnych funkcjonalnie, a więc potencjalnie na zmniejszenie ryzyka szkodliwych skutków operacji. Wnioski te są ważne i możliwe do wykorzystania w praktyce klinicznej.

Rozprawę zaliczam do kategorii spełniającej wymagania stawiane rozprawom doktorskim w zakresie nauk medycznych. Biorąc pod uwagę przedstawioną powyżej, pozytywną ocenę rozprawy doktorskiej Pani Marty Zębala wnioskuję o dopuszczenie jej do publicznej obrony.



Prof. dr hab. inż. Antoni Nowakowski

