

Poznań 19 luty 2021

Dr hab. n. med. Katarzyna Karmelita-Katulska
Zakład Neuroradiologii
Katedry Radiologii Ogólnej i Neuroradiologii
UM w Poznaniu

O c e n a

rozprawy doktorskiej mgr Katarzyny Pasicz
pt. „Porównanie i analiza metod wyznaczania parametrów badania
wykonanego techniką IVIM
(Intra-Voxel Incoherent Motion Diffusion-Weighted Imaging)”.

Obrazowanie dyfuzyjne przy użyciu rezonansu magnetycznego ma szczególne znaczenie w badaniach diagnostycznych rezonansu magnetycznego całego ciała. Technika obrazowania dyfuzyjnego spowodowała ogromny postęp w zakresie różnicowania wielu patologii poczynając od zmian udarowych, różnicowania zmian nowotworowych w obrazowaniu ośrodkowego układu nerwowego. Technika DWI jest również złotym standardem w obrazowaniu patologii jamy brzusznej i miednicy. Nieustannie prowadzone są badania dotyczące udoskonaleniu tej techniki. Nową i bardzo szybko rozwijającą się techniką wśród badań dyfuzyjnych jest metoda IVIM (z ang. Intra-Voxel Incoherent Motion DiffusionWeighted Imaging). IVIM (intravoxel incoherent motion) DWI pozwala ilościowo ocenić mikroskopijne ruchy, które pojawiają się w każdym voxelu w trakcie obrazowania. Można w ten sposób rozdzielić wpływ na parenchymę czystej molekularnej dyfuzji i dyfuzji związanej z perfuzją. W odróżnieniu od obrazowania dyfuzyjnego DWI (DWI, diffusionweighted imaging) pozwala ona jednocześnie oszacować dyfuzję czystej wody molekularnej jak i mikrokążenie krwi w



kapilarach, czyli perfuzję. Istnieje jednak kilka istotnych ograniczeń, które utrudniają stosowanie tej metody w rutynowej praktyce. Do najważniejszych z nich należy brak standaryzacji sekwencji IVIM oraz brak jednolitej metody analizy danych uzyskiwanych za jej pomocą. Ustandaryzowanie i uporządkowanie metod analizy danych ma szczególne znaczenie z tego względu, że obrazowanie IVIM opiera się na ilościowej analizie wartości parametrów opisujących krzywą IVIM, oznaczanych symbolami f , D i D^* .

Należy pamiętać, że obrazowanie IVIM ma zróżnicowaną czułość w zależności od typu naczyń, w zależności od zastosowanego zakresu sensytyzacji ruchu (wartości b). Sygnał z dużych naczyń z szybkim przepływem szybko zanika przy bardzo niskich wartościach b , podczas gdy mniejsze naczynia z wolniejszym przepływem mogą nadal mieć udział w sygnale IVIM uzyskanym przy wartościach b większych niż $200 \text{ s} / \text{mm}^2$. Wykazano również, że parametr f , często związany z frakcją perfuzyjną, jest wrażliwy na zróżnicowane szybkości relaksacji spinowo-spinowej w dwóch modelowych przedziałach (krew / tkanka), a zatem może być przeszacowany w wysoko perfundowanej tkance. Korektę tego efektu uzyskuje się za pomocą dodatkowych obrazów w innym czasie echa. Obecnie badanych jest wiele innych zastosowań, zwłaszcza do obrazowania pacjentów z podejrzeniem nowotworu (prostata, wątroba, nerka, trzustka itp.). Kluczową cechą MRI dyfuzyjnego IVIM jest to, że nie zawiera środków kontrastowych i może wydawać się interesującą alternatywą dla MRI perfuzji zwłaszcza u niektórych pacjentów z ryzykiem nefrogennego włóknienia układowego (NSF).

W ostatnich latach technika IVIM-DWI jest coraz szerzej stosowana w ocenie chorób wątroby na poziomie badań naukowych, a zwłaszcza w marskości wątroby, określając następujące parametry: całkowity współczynnik dyfuzji ADC, true diffusion coefficient – D_t , pseudo diffusion coefficient – D_p i frakcję perfuzji – f . Wstępne wnioski sugerują wyższą przydatność D_p , a więc współczynnika dyfuzji zależnego od perfuzji, niż całkowitego współczynnika dyfuzji – ADC w odróżnianiu podgrup włóknienia. W piśmiennictwie podkreślana jest konieczność standaryzacji procedur oraz stworzenie przejrzystej zrozumiałej dla wszystkich terminologii.



Rozwój obrazowania przy użyciu rezonansu magnetycznego idzie w takim kierunku, że technika, starając się podążać za potrzebami klinicysty wyprzedza niekiedy dowody naukowe. Podczas zakupu urządzenia użytkownik otrzymuje nowe sekwencje obrazowania, których zastosowanie nie poprzedza rzetelny etap badań naukowych (tzw. work in progress czyli praca w toku). W takich sytuacjach to na lekarzu spoczywa pełna odpowiedzialność za ich ewentualne wdrożenie do zastosowań klinicznych. Tymczasem w wielu przypadkach proponowane metody wymagają zaawansowanej obróbki danych czy analizy matematycznej. W takich okolicznościach uważam, że niezbędna jest pomoc ekspertów posiadających duże umiejętności analizy danych.

Dlatego z dużym zainteresowaniem podjęłam się recenzji pracy na stopień naukowy doktora nauk medycznych magister Katarzyny Pasicz. Praca ta powstała pod kierunkiem promotora dr hab. n. med. Pawła Kukołowicza profesora Instytutu oraz promotra pomocniczego dr n.med. Joanny Podgórskiej.

Celem ogólnym pracy jest porównanie, analiza metod wyznaczania parametrów badania wykonanego techniką IVIM oraz wskazanie, w jakich przypadkach można zastosować uproszczenia.

Cel ogólny pracy został zrealizowany przez:

1. wykonanie badania jamy brzusznej techniką IVIM dla grupy 20 zdrowych ochotników;
2. wyznaczenie parametrów IVIM za pomocą czterech różnych modeli dla następujących narządów: prawy i lewy płat wątroby oraz trzon i głowa trzustki;
3. przeprowadzenie analizy statystycznej otrzymanych wyników i oszacowanie jakości dopasowania danych do zadanych modeli. Zwraca uwagę konkretność i zwięzłość wytyczonych celów, są one jednocześnie bardzo ważne pod względem dalszego postępowania leczniczego.

Przedstawiona do oceny praca ma układ typowy dla rozprawy doktorskiej i liczy około 90 stron, jest podzielona na 12 rozdziałów.

We wstępie i wprowadzeniu Autorka bardzo przejrzysto przedstawia podstawy fizyczne, omawia zjawisko i zastosowanie IVIM, przedstawia analizę regresji oraz w sposób przejrzysty porównuje zastosowane modele. Zwracają uwagę liczne tabele i



ryciny, które poza nienaganną stroną techniczną, w całości odzwierciedlają omawiane tematy i w jednoznaczny sposób ilustrują wyniki uzyskane przez doktorantki. Pracę uzupełnia streszczenie napisane w języku polskim i angielskim. Prawidłowo zebrane, piśmiennictwo liczy 70 pozycji z przeważającą ilością z ostatnich lat.

Materiał badawczy stanowiło 20 zdrowym ochotnikom którym wykonano badanie jamy brzusznej. W grupie 20 ochotników było 10 kobiet i 10 mężczyzn w wieku od 27 do 67 lat; mediana 38 lat. Badania wykonano na skanerze Magnetom Skyra 3T firmy Siemens Medical Solutions zainstalowanym w Zakładzie Radiologii I, NIO-PIB Warszawa.

Badanie zostało zaakceptowane przez Komisję Bioetyczną jednak Autorka nie zawarła jej kopii w swojej pracy co jest aktualnie zwyczajowo przyjęte w tego typu opracowaniach.

Uważam, że liczba chorych jest reprezentatywna i przydatna do założonego opracowania statystycznego.

Metodyka badań została zwięźle przedstawiona.

W pierwszej części Autorka przedstawiła opis metody skanowania pacjentów oraz analizę modeli parametrów IVIM, każda metoda została przedstawiona w osobnym podrozdziale i udokumentowana za pomocą tabel i wykresów.

Analiza statystyczna została przeprowadzona za pomocą uznanych technik matematycznych i programów analiz statystycznych. Uważam, że punkty odcięcia i spełniają warunki rozkładu normalnego. Autorka sprawdziła istotność statystyczną uzyskanych współczynników korelacji.

Omówienie wyników oraz dyskusję przeprowadzono rzeczowo i wyczerpująco. Sposób przedstawienia rezultatów badań z innych ośrodków naukowych oraz umiejętne porównanie ich z własnymi wynikami świadczy o biegłej znajomości Autorki zasad korzystania z piśmiennictwa. Autorka przekonująco dyskutuje i omawia przyczyny otrzymywania niekiedy przeciwnych wyników. Wykonanie badania umożliwiającego zgromadzenie danych eksperymentalnych umożliwiających wyznaczenie parametrów modelu Bihana, ze względu na konieczność wykonania wielu sekwencji dla różnych wartości b jest czasochłonne. Według Autorki zbyt mała dostępność rezonansu



magnetycznego powoduje, że jest ono niezbyt często wykonywane. Tak najczęściej tłumaczony jest fakt braku szerokiego zastosowania propozycji Bihana. Dlatego poszukiwane są inne modele, pozwalające na ograniczenie czasu i kosztów badania. W pracy Autorka analizowała wyniki uzyskane dla modelu Bihana i trzech uproszczonych modeli, oznaczonych jako model I, II i III. Celem była ocena na ile każdy z tych modeli dobrze opisuje badane zjawisko oraz porównanie wartości modelu wyjściowego, modelu Bihana i trzech uproszczonych modeli. Uzyskane wyniki i przeprowadzone analizy wykazały, że model Bihana zapewnia najlepsze dopasowanie do danych pomiarowych.

Czytając pracę nie dostrzegłam, poza drobnymi błędami natury edytorskiej, błędów merytorycznych.

Przywilejem i obowiązkiem recenzenta jest zawsze przekazanie uwag i pytań, które mogą być pomocne w dalszych etapach przewodu doktorskiego:

1. Dlaczego został przez Autorkę zastosowany rozdział pt. Dodatek? Czy przedstawione w nim dane stanowią dodatkowe nie omówione informacje dotyczące wyników?
2. W jaki sposób następowała kwalifikacja do badania? Na podstawie ankiety czy wyników innych badań obrazowych potwierdzano stan zdrowia?
3. Czy tak duża zmienność wyników jak przedstawiła Autorka nie wynikała z braku jednorodności grupy badanej? Na przykład pod względem wieku?
4. Jaki dokładnie był czas badania każdego pacjenta? Ile czasu wymagało opracowanie każdego badania?
5. Jaka metodę diagnostyczną np. technikę perfuzyjną z dożylnym podaniem środka kontrastującego uważa Autorka za wystarczającą weryfikującą uzyskane wyniki?
6. Jakie są według Autorki ograniczenia metody IVIM w codziennej praktyce lekarza radiologa?

Chciałabym zaznaczyć, że żadne z powyższych uwag nie obniżają wartości pracy, którą uważam za znaczącą i wartą szczegółowego zapoznania się z jej treścią przez fizyków i radiologów Pracowni Rezonansu Magnetycznego. Chciałam wyrazić ogromne uznanie dla Autorki, która podjęła się tego trudnego tematu ze względu na skomplikowaną i pionierską analizę wymaganą w tej technice. Największym problemem



użytkowników jest obecnie weryfikacja trafności diagnostycznej nowych technik obrazowania, często oddawanych w ręce diagnostów praktyków jeszcze przed ich oceną na etapie badań naukowych. Dzięki zespołom badawczym nowe narzędzia uzyskują zastosowanie kliniczne.

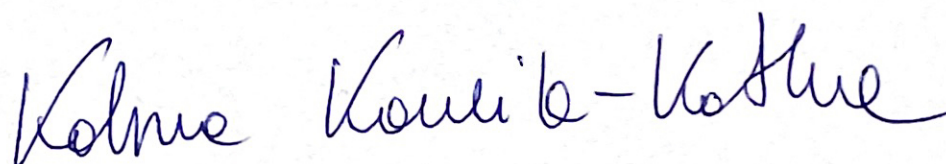
Mam nadzieję, że Autorka będzie kontynuowała badania nad prezentowanym zagadnieniem.

Reasumując, uważam że rozprawa doktorska mgr Katarzyny Pasicz spełnia warunki określone w art. 13 ust.1 ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U.Mr65, poz. 595, z późn. zm.)

Mam zaszczyt zwrócić się do Wysokiej Rady Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej - Curie o dopuszczenie mgr Katarzyny Pasicz do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z poważaniem

Dr hab. n. med. Katarzyna Karmelita-Katulska

A handwritten signature in blue ink, reading 'Katarzyna Karmelita-Katulska'.