

Dr hab. med. Piotr Przybyłowski, Profesor UJ
Klinika Chirurgii Serca, Naczyń i Transplantologii
Instytutu Kardiologii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum

Ocena rozprawy doktorskiej mgr inż. Ariela Plewki

„Diagnostyka różnicowania kardiomiopatii z wykorzystaniem metody multifraktalnej”

**Zrealizowana w: Katedrze i Oddziale Klinicznym Kardiochirurgii i Transplantologii
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
Kierownik Katedry: prof. dr hab. n. med. Marian Zembala oraz
Pracowni Histopatologii Śląskiego Centrum Chorób Serca w Zabrze**

Nadesłana praca mgr. inż. Ariela Plewki, pt. **„Diagnostyka różnicowania kardiomiopatii z wykorzystaniem metody multifraktalnej”** posiada układ typowy dla prac doktorskich, obejmujący wstęp, założenia i cele pracy, materiał i metodykę, wyniki, dyskusję oraz wnioski. Praca zawiera również wykaz skrótów stosowanych w pracy, wykaz tabel i rycin, streszczenie w języku polskim i angielskim oraz listę piśmiennictwa składającą się z 163 pozycji. Dodatkowo, co jest rzadko spotykane w tego typu pracach Autor zamieścił Aneks, w którym szczegółowo przedstawił założenia teoretyczne pracy ze szczegółowymi opisami metody multifraktalnej, statystyki opisowej oraz cyfrowej analizy obrazu.

Kardiomiopatie to złożona grupa chorób związanych z dysfunkcją mechaniczną i/lub elektryczną mięśnia sercowego. Stanowią one istotną przyczynę niepełnosprawności i niewydolności serca oraz wynikających z tego zgonów sercowo-naczyniowych. W wielu przypadkach do ustalenia jej rzeczywistego charakteru i ustalenia prawidłowego postępowania uciekamy się do biopsji endomiokardialnej wraz z oceną histopatologiczną uzyskanych bioptatów.

We współczesnej diagnostyce histopatologicznej, jak i wielu innych dziedzinach nauki, integracja metod matematycznych i opisowych pozwoliła na liczbowe zdefiniowanie i zobiektywizowanie charakterystyki i zmienności badanej grupy. Zastosowanie komputerowej analizy obrazu w pewnym stopniu ograniczyło błędy wynikające z subiektywnych wrażeń wizualnych co jest nieodłącznym elementem pracy patomorfologa. Głównie dlatego, że program komputerowy oparty

jest na algorytmie, który wymusza zastosowanie jednoznacznych określeń. Obserwowane zmiany chorobowe mogą zachodzić jednak w całym badanym obszarze, bądź tylko w określonym fragmencie. Badane zmiany mogą być zależne od obszaru, postępu choroby, ale mogą być też zupełnie przypadkowe. Tak duża zmienność cech wpływających na analizowany obraz spowodowała naturalną skłonność diagnostów do charakterystyki obrazów morfologicznych opisem słownym często wzmocnionym stwierdzenie : „do korelacji z obrazem klinicznym”. Rozwój morfometrii wynika z chęci uzupełnienia klasyfikacji jakościowych metodami ilościowym a przez to próbą obiektywizacji i uzyskania powtarzalności wyników zarówno w obrębie tej samej pracowni jak i między wieloma ośrodkami. Przedstawienie badanej struktury morfologicznej wymierną liczbą odzwierciedlającą jej kształt, wielkość czy pole powierzchni w sposób w pełni powtarzalny często jest jedyną możliwością standaryzacji zwłaszcza kiedy obserwowane zmiany nie mają charakteru nowotworowego a diagnostyka patologii opiera się np. na ocenie stopnia hipertrofii czy zaburzeń prawidłowego utkania tkankowego .

Recenzowana praca osadzona jest w nurcie współczesnej patomorfologii i koncentruje się na zastosowaniu metod matematycznych w obiektywizacji i parametryzacji zjawisk obserwowanych w czasie badania mikroskopowego bioptatów serca.

W szerokim wstępie Autor przedstawia epidemiologię i klasyfikację kardiomiopatii ze szczególnym uwzględnieniem :kardiomiopatii rozstrzeniowej kardiomiopatii niedokrwiennej. Omawia poza tym procesy starzenie się mięśnia serca i zagadnienia diagnostyki histopatologicznej serca. Sporo miejsca Autor poświęca cyfrowej analizie obrazu i opisie metod morfometrycznych i statystycznych, służących obiektywizacji i parametryzacji obserwowanych zmian.

Reasumując dotychczasowe uwagi pragnę podkreślić, iż część teoretyczna rozprawy w pełni spełnia swą rolę, stanowi bowiem bardzo dobrą podstawę uzasadniającą metodykę badań własnych i wskazanych celów badawczych. Z obowiązku recenzenta pragnę zwrócić uwagę, iż zamieszczone ryciny: 1 strona 17 i 2 strona 18 posiadają zamienione między sobą opisy obrazów prezentowanych przekrojów bioptatów serca

Autor definiuje cele pracy jako próbę wykorzystania metody multifraktalnej do oceny i analizy obrazów mikroskopowych dotyczących powszechnego schorzenia, jakim jest kardiomiopatia.

W tym celu postanowił:

1. Określić, czy metoda multifraktalna pozwala na różnicowanie obrazu patomorfologicznego kardiomiopatii rozstrzeniowej, niedokrwiennej oraz serca zdrowego.
2. Ocenic, czy wiek wpływa na obraz morfologiczny serca.
3. Wyznaczyć algorytm szacowania prawdopodobieństwa rozpoznania kardiomiopatii w analizowanym wycinku na podstawie parametrów analizy multifraktalnej.

W celu przeprowadzenia badań mgr inż. Plewka stworzył grupę badaną obejmującą łącznie 119 przypadków kardiomiopatii, w tym 31 przypadków kardiomiopatii rozstrzeniowej potwierdzonej badaniami histologicznymi, oraz 88 przypadków kardiomiopatii niedokrwiennej potwierdzonej zarówno histologicznie jak i koronarograficznie. Wszyscy chorzy zakwalifikowani zostali do zabiegu transplantacji serca z powodu postępującej niewydolności krążenia w stopniu NYHA III/IV (ang. New York Heart Association), u których rutynowo stosowane leczenie nie dawało istotnej poprawy. Grupa kontrolna obejmowała 242 przypadki serc dawców, u których na podstawie informacji klinicznej, badań mikrobiologicznych oraz serologicznych, oceny makroskopowej i histopatologicznej wykluczono wady, proces infekcyjny, zaburzenia metaboliczne i miażdżycę.

W dalszej części pracy dotyczącej materiałów i metodyki Autor przedstawia szczegółowo proces pobierania i utrwalania materiału tkankowego, zasad akwizycji obrazów cyfrowych, analizy obrazów mikroskopowych i metod statystycznych zastosowanych w badaniu. Do ostatecznej analizy zakwalifikowano 2073 zdjęcia:

1. 1306 kontroli (597 przekrój poprzeczny; 709 przekrój podłużny),
2. 571 kardiomiopatii niedokrwiennej (279 przekrój poprzeczny; 292 przekrój podłużny),
3. 196 kardiomiopatii rozstrzeniowej (99 przekrój poprzeczny; 97 przekrój podłużny).

Obrazy mikroskopowe poddawano analizie multifraktalnej w programie FracLac. Obliczono następujące parametry:

1. średni wymiar fraktalny F_d ,
2. lakunarność obrysu jądra komórkowego,
3. współczynnik Q .

Podsumowując ten fragment recenzji pragnę zwrócić uwagę Autora na niejasny opis zasad pobierania materiału tkankowego w grupie kontrolnej. Ta część wymaga przerehabilitacji i pominięcia skrótów myślowych, które mogą doprowadzić czytelnika do błędnych wniosków. Taka zmiana będzie konieczna z pewnością przed publikacją tej pracy w czasopiśmie medycznym o wysokim współczynniku oddziaływania.

Wyniki przeprowadzonych badań przedstawiono w kolejnych rozdziałach dysertacji – czwartym („Wyniki”), piątym („Dyskusja”) i szóstym („Wnioski”). Nie jest zadaniem recenzenta odtwórcze przedstawianie i omawianie uzyskanych przez Badacza wyników. Ocenie podlegają natomiast teoretyczne i metodologiczne podstawy oraz zasady realizowania tematu badawczego, sposoby i metody weryfikacji hipotez, czy też statystyczne procedury analizy wyników. W mojej opinii praca pod względem metodologicznym została przeprowadzona prawidłowo.

Pragnę podkreślić, że rozdział poświęcony Dyskusji zawiera wiele treści pomocnych w prawidłowym zrozumieniu wyników, stąd rozdział ten ma logiczny układ przedstawiający wyniki

własne w szerszym kontekście i zestawiające je z danymi dostępnymi w piśmiennictwie. Przedstawione przez Autora różne metody oceny morfometrycznej wraz z ich zaletami ale i niedoskonałościami i ograniczeniami pozwala na pełne zrozumienie próby oceny przydatności metody multifraktalnej w ocenie różnicowania kardiomiopatii. Rozdział poświęcony Dyskusji jest niezwykle rozbudowany zatem w pewnych fragmentach czytający odnosi wrażenie, że przedstawiony rozdział ma charakter pogładowy. Jednak w zestawieniu z licznie przytaczanymi wynikami własnymi i krytyczną oceną stosowanych metod czyta się go z przyjemnością i zrozumieniem. Autor w niezwykle zgrabny sposób uniknął swoistej nieprzyjaznej surowości tekstu charakteryzującej opisy metod matematycznych.

Na podstawie uzyskanych wyników i dyskusji Autor ostatecznie wysuwa wnioski w postaci:


1. Przeprowadzone analizy potwierdzają, że parametry metody multifraktalnej pozwalają na różnicowanie obrazu patomorfologicznego kardiomiopatii rozstrzeniowej, niedokrwiennej oraz serca zdrowego.
2. Kompleksowość obrazu histologicznego mięśnia sercowego zależy od procesu starzenia się, zarówno w przypadku serca zdrowego jak i obciążonego kardiomiopatią. Proces ten odzwierciedlają cyfrowo parametry analizy multifraktalnej.
3. Wielowymiarowy model regresji pozwala na opisanie prawdopodobieństwa wystąpienia kardiomiopatii. Oferowany model cechuje się równocześnie zdecydowanie lepszą czułością oraz wartością predykcijną wyniku dodatniego i ujemnego w porównaniu do wyników uzyskanych w pojedynczych analizach.

Rzadko spotykanym zabiegiem w pracach doktorskich jest zamieszczenie przez Autora Aneksu, w którym szczegółowo przedstawił założenia teoretyczne pracy, ze szczegółowymi opisami metody multifraktalnej, statystyki opisowej oraz cyfrowej analizy obrazu. Gratuluję pomysłu, bo dla czytelnika omówienie podstaw teoretycznych trudnego zagadnienia w sposób przystępny jest niezwykle pomocne w prawidłowej interpretacji przedstawionej pracy. Rozdział ten czyta się z przyjemnością. Jest on bowiem napisany z dużą lekkością charakterystyczną dla wytrawnych znawców przedmiotu, którzy potrafią przedstawić najtrudniejsze zagadnienia w sposób przystępny i co najważniejsze ciekawy.

Podsumowując, stwierdzam, iż założenia badawcze i cele pracy zostały przez Doktoranta poprawnie sformułowane i poparte aktualnym, prawidłowo dobranym przeglądem piśmiennictwa zawierającym 163 pozycje.. Analiza piśmiennictwa jest wnikliwa i zawiera materiał pochodzący z publikacji z najlepszych ośrodków na Świecie. Warto podkreślić, że przegląd ten dokonywany jest z dużym znawstwem problemu i świadczy o dużej wiedzy Autora opracowania. Cytowana literatura została umiejętnie wykorzystana zarówno we wstępie jak i w dyskusji oraz dołączonym aneksie.

Kończąc ocenę dysertacji przedstawionej do recenzji można stwierdzić, że jako wynik wielowarstwowego studium powstała monografia, w której w kompetentny i fachowy sposób omówione zostało zagadnienie związane z zastosowaniem metody multifraktalnej w diagnostyce różnicowej kardiomiopatii. Przy holistycznej ocenie pracy nieistotne są niezręczności językowe, stylistyczne, czy trywialne pomyłki w tabelach i wykresach. Te drobne niedociągnięcia w niczym nie obniżają jednak mojej wysokiej merytorycznej oceny przedstawionej dysertacji .

Podsumowując wszystkie części rozprawy doktorskiej mgr inż. Ariela Plewki, stwierdzam, że praca została prawidłowo przeprowadzona pod względem metodycznym. Autor podjął się aktualnego, tak ważnego tematu drążącego środowisko lekarzy zajmujących się szeroko pojętym problemem patomorfologii serca, poszerzył dotychczasową wiedzę na jej temat i zastosował odpowiednie do potrzeb analizy statystyczne. Przedstawiona do recenzji rozprawa spełnia ustawowe warunki określone dla prac doktorskich i stanowi wartościową pozycję w badaniach nad zastosowaniem metod matematycznych w ocenie histopatologicznej bioptatów serca. Przedkładam przeto Wysokiej Radzie Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach wniosek o dopuszczenie mgr inż. Ariela Plewki do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie wnioskuję o wyróżnienie recenzowanej pracy doktorskiej


Dr hab. med. Piotr Przybyłowski, Profesor UJ