

Prof. dr hab. n. med. Jerzy Walecki
Zakład Diagnostyki Radiologicznej i Obrazowej
Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego
Warszawa

Warszawa, dnia 12 lipca 2021r.

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr inż. Katarzyny Kaczmarek
pt. "Monitoring of mechano-elastic parameters of the brain using Transcranial Doppler
Ultrasonography"

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska mgr inż. Katarzyny Kaczmarek pt. "Monitoring of mechano-elastic parameters of the brain using Transcranial Doppler Ultrasonography" jest prawidłowo ustrukturyzowaną, napisaną starannie, poprawną angielszczyzną monografią; zawiera 140 stron podzielonych w sposób klasyczny na 6 rozdziałów głównych oraz mniejsze podrozdziały. W pracy zamieszczono 31 rycin i 5 tabel. Spis literatury przedstawiony jest prawidłowo i zawiera 119 aktualnych i właściwie cytowanych pozycji piśmiennictwa. Część pozycji piśmiennictwa to klasyka, dlatego rok ich wydania jest odległy.

Praca zawiera wykaz publikacji, w skład którego wchodzi pozycje opublikowane lub przyjęte do publikacji, prezentacje konferencyjne oraz publikacje współautorskie związane z tematyką niniejszej rozprawy, a także wykaz skrótów.

Autorka analizuje zmiany najistotniejszych parametrów hemodynamiki mózgowej, w szczególności krytycznego ciśnienia zamknięcia tętnicy (ang. critical closing pressure, CrCP) estymowanych przy użyciu trzech metod: modelu CFF, modelu PFF oraz konwencjonalnej metody Aaslida, stosowanej od wielu lat w praktyce klinicznej, opartej na analizie regresji liniowej pomiędzy pojedynczymi impulsami prędkości przepływu krwi mózgowej i ciśnienia tętniczego (ang. arterial blood pressure, ABP) w czasie cyklu pracy serca, jako punktu przecięcia linii regresji z osią X (ABP). Model CFF jest adekwatny do opisu hemodynamiki mózgowej w dystalnej części tętniczego łóżyska naczyniowego mózgu, / łóżysko małych naczyń/. Modyfikację modelu CFF stanowi model pulsacyjnego

przepływu krwi w kierunku kolejnych poziomów układu naczyniowego mózgu (ang. Pulsatile Flow Forward model, PFF model) umożliwiającą estymację $\Delta CaBV$ w proksymalnej części łożyska tętniczego mózgu.

Pani Magister koncentruje się przede wszystkim nad krytycznym ciśnieniem zamknięcia tętnicy, które jest ważnym parametrem mechano-elastycznym mózgu i stanowi próg tętniczego ciśnienia krwi naczyń wewnątrzczaszkowych, poniżej którego zaciśnięte zostają małe naczynia tętnicze i ustaje przepływ krwi.

W ramach wprowadzenia do zagadnienia, przypomnieć należy iż do zamknięcia naczyń dochodzi w przypadku, gdy napięcie rozwijane przez jego ścianę jest wyższe niż siła rozprężająca naczynie od wewnątrz, reprezentowana przez statyczne ciśnienie krwi. W warunkach fizjologicznych podczas perfuzji, ciśnienie transmuralne jest równoważone przez bierne napięcie jego ściany, zależne od jej właściwości sprężystych. Temat dysertacji jest bardzo ważny z badawczego i klinicznego punktu widzenia.

Praca oparta jest na wynikach badań prowadzonych przez Autorkę na materiale klinicznym i eksperymentalnym pochodzącym z Addenbrooke's Hospital w Cambridge (Anglia) i Ronald Reagan University of California, Los Angeles Medical Center (USA). Została ona napisana na podstawie dziewięciu współautorskich artykułów opublikowanych w czasopismach medycznych oraz z zakresu inżynierii biomedycznej (Czosnyka et al., 2012; Kasprowicz et al., 2010; Kasprowicz et al., 2010; Kasprowicz et al., 2012; Kasprowicz et al., 2012b; Kasprowicz et al., 2012; Kasprowicz et al., 2012; Kim et al., 2009; Kim et al., 2011).

Badania przedstawione w rozprawie doktorskiej podzielone zostały na dwie główne części: eksperymentalną i kliniczną.

W części eksperymentalnej obliczenia CrCP przeprowadzano na podstawie danych rejestrowanych u zwierząt, uzyskanych w szerokim spektrum warunków, o których wiadomo, że wpływają na napięcie naczyniowo-mózgowe oraz ciśnienie wewnątrzczaszkowe. Natomiast w części klinicznej prowadzono analizy w dużej grupie pacjentów z podejrzeniem wodogłowa normotensyjnego /NPH/ oraz u pacjentów po urazach czaszkowo-mózgowych /TBI/.

Oznaczenie wartości CrCP dostarcza ilościową informację umożliwiającą ocenę ważnego parametru hemodynamiki mózgowej jakim jest wspomniane na wstępie krytyczne ciśnienie zamknięcia tętnicy (*CrCP* – ang. *critical closing pressure*).

Autorka przedstawiła przejrzystość cztery tezy badawcze :

Hipoteza I: CrCP jest naczyniową składową hemodynamiki mózgowej ocenianej na podstawie zmian w pulsacji naczyń podczas wewnątrznaczyniowego przepływu ($\Delta CaBV$); składowe mogą być oceniane w oparciu o dwa modele: przepływu ciągłego /CFF model/ i przepływu pulsacyjnego /PFF model/.

Hipoteza II: W porównaniu z konwencjonalną metodą Aaslida, metody CFF i PFF wolne są od błędów pomiaru, dlatego też CFF i PFF mogą być bardziej odpowiednie dla oceny aktualnego stanu klinicznego .

Hipoteza III: Pomiar oparty na modelu CFF wskazuje na niższe wartości CrCP, używając modelu CFF i metody Aaslida – dotyczy to zarówno fizjologii jak i krążenia mózgowego w stanach patologicznych.

Hipoteza IV: CrCP określone w obu modelach - CFF i PFF prawidłowo reaguje na szeroki zakres zmian fizjologicznych CrCP.

Uwaga semantyczna, w tekście poniżej Autorka używa wymiennie terminu teza i hipoteza; chciałbym przypomnieć, iż hipoteza nie jest tezą; proponuję to doprecyzować. Hipotezy powinny być formułowane w formie zdania pytającego.

Wymienione powyżej cele i tezy zostały zrealizowane w badaniach analitycznych eksperymentalnych i klinicznych, prezentowanych w poszczególnych rozdziałach tej dysertacji.

Rozdział 2 „Podstawy fizjologii mózgu” zawiera opis fizjologii krążenia mózgowego istotnego z punktu widzenia podstaw teoretycznych pracy. Rozpoczyna się krótkim przeglądem podstawowego mechanizmu odpowiedzialnego za krążenie płynu mózgowo-rdzeniowego, a także krążenia krwi mózgowej.

Proponuję w dalszych publikacjach określić ten rozdział jako: "Fizjologia krążenia mózgowego".

Rozdział 3 „Symulacja i modelowanie fizjologii mózgu” przedstawia najważniejsze elektryczne i hydrauliczne modele krążenia krwi mózgowej i płynu mózgowo-rdzeniowego znane z literatury. Opisano model matematyczny szacujący zmiany objętości mózgowej krwi tętniczej oraz parametry hemodynamiki mózgowej i parametry mechano-elastyczne mózgu, wskazując na ich zastosowanie w ocenie krążenia mózgowego. Rozdział napisany jest przejrzysto.

Rozdział 4 „Pojęcie krytycznego ciśnienia zamknięcia” opisuje podstawy metodologiczne i wszystkie szczegóły obliczeń CrCP. Na uwagę zasługuje bardzo dydaktyczny opis parametru CrCP i uporządkowanie metod wyliczania CrCP.

W rozdziale 5 „Zastosowanie krytycznego ciśnienia zamknięcia” przedstawiono zastosowania metodyki impedancyjnej do estymacji parametrów mechano-elastycznych mózgu, w szczególności krytycznego ciśnienia zamknięcia tętnicy, w oparciu zarówno o model CFF, jak i model PFF. Struktura rozdziału podzielona jest na dwie główne części, co wynikało z charakteru prowadzonych badań: doświadczalnego i klinicznego.

Część doświadczalna i kliniczna /odniesienie do rozdziału 5/

Cel badań doświadczalnych został przedstawiony przejrzysto. Do wyliczania CrCP stosowano metodę Aaslida, modele CFF i PFF, podczas testu z CO₂.

Eksperyment został przeprowadzony zgodnie z wytycznymi Komisji Etycznej dla badań na zwierzętach.

Metodyka nie budzi zastrzeżeń, jest opracowana profesjonalnie – pomiar ABP, CBF ICP - stosowane pomiary z TCD, testu infuzyjnego i sensorów.

Wyniki ilustrują tabele /5.1 do 5.4/.

Część kliniczna

Modele kliniczne to wodogłowie normotensyjne i urazy mózgu. Wybór tych patologii dla walidacji parametru CrCP jest trafny, ponieważ w tych grupach patologii dochodzi do stopniowego lub nagłego wyczerpania się ICP i związanych z tym, następnych komplikacji mieszczących się w terminie zaburzeń hemodynamicznych.

W grupie pacjentów z NPH zostały wykonane rutynowe badania krążenia mózgowego (CSF), ICP, WT, a także ocena CrCP.

Interesujący wynik to, m.in. brak istotnej korelacji ICP/CrCP w części przypadków/ tab. 5.13.

Grupa chorych z urazem cz-m (TBI) jest liczna. Metodyka nie budzi zastrzeżeń.

Wyniki przedstawione przejrzysto; wśród wielu oryginalnych wyników interesujące jest to, iż wyliczana na podstawie modelu PFF wartość CrCP jest niższa niż wyliczenia tego parametru na podstawie modelu CFF i metody wg Aaslida.

Wyniki pracy pokazują ograniczone wykorzystanie wzoru Aaslida do wyznaczania CrCP. Obie metody impedancyjne wydają się być równoważne i lepiej odzwierciedlają kliniczny stan krążenia mózgowego. Natomiast fakt, że model PFF opisuje szerzej hemodynamikę naczyń mózgowych, pozwala na jego rekomendację do obliczania CrCP w praktyce klinicznej. Jest to bardzo ważny wniosek kliniczny. Należy jednocześnie podkreślić, iż model CFF opisujący dalszą część łożyska tętniczego mózgu oraz model PFF związany z częścią proksymalną stanowią rozwiązania uzupełniające. Wykorzystanie obu modeli opisujących zmiany objętości krwi tętniczej mózgu pozwala na pełny opis hemodynamiki mózgowego łożyska naczyniowego.

Podobnie jak w prezentowanych wcześniej wynikach w badaniach eksperymentalnych, a także u chorych z NPH i TBI doskonale opracowana jest analiza statystyczna i jej graficzna prezentacja.

W podsumowaniu /Rozdz. 6/ opisano zalety i ograniczenia stosowanych metod obliczania CrCP i innych parametrów mechano-elastycznych mózgu, co stanowi dobrą formę opisowych wniosków.

W pracy przeanalizowano szereg wskaźników modelowych, związanych głównie z krytycznym ciśnieniem zamknięcia, w szerokim zakresie warunków doświadczalnych i klinicznych. Obliczenia tych wskaźników przeprowadzono przy użyciu trzech modeli, znanej i stosowanej klinicznie metody Aaslida oraz dwóch modeli opartych na mózgowej impedancji naczyń mózgowych: modelu o stałym przepływie krwi (model CFF) i modelu o przepływie pulsacyjnym (model PFF). Względnie nowa koncepcja CrCP, w stosunku do metody Aaslida, wykorzystuje model mózgowo-naczyniowej impedancji i jej związek z różnymi parametrami fizjologicznymi. Doprowadziło to do powstania wieloparametrycznego modelu matematycznego CrCP, który uwzględnia opór naczyń mózgowych, podatność naczyń mózgowych i częstość akcji serca. W ten sposób poprawia

się fizjologiczna interpretacja CrCP, co pozwala lepiej zrozumieć, w jaki sposób zmiany różnych parametrów hemodynamicznych wpływają na poziom CrCP.

Wyniki analiz potwierdziły hipotezę I, że metodologia impedancyjna naczyń mózgowych może być wykorzystana do oszacowania krytycznego ciśnienia zamykania w oparciu zarówno o model CFF, jak i model PFF, stanowiąc wieloparametryczny model matematyczny. Klasyczne metody szacowania CrCP, takie jak wzór Aaslida, są obciążone założeniem liniowej zależności między ABP i CBF co może skutkować niedoszacowaniem CrCP.

Autorka słusznie wykazuje, iż CrCP stanowi krytyczny próg ABP i dlatego wystąpienie ujemnych wartości parametru stanowi istotną wadę samej koncepcji CrCP. Ujemne wartości ciśnienia są нефizjologiczne i niemożliwe do interpretacji, co ogranicza przydatność kliniczną CrCP. Z tych powodów koncepcja CrCP jak dotąd nie znalazła szerokiego zastosowania klinicznego. Wyniki pracy wskazują na to, iż metodologia impedancji mózgowo-naczyniowej oparta zarówno na modelu CFF, jak i modelu PFF, nie dopuszcza wartości ujemnych przy zachowaniu wysokiej korelacji z tradycyjnymi metodami, poprawiając w ten sposób fizjologiczną interpretację krytycznego ciśnienia zamknięcia i potwierdzając drugą hipotezę rozprawy – **jest to nowatorskie i trafne**.

Kolejnym nowatorskim wynikiem jest wykazanie w jaki sposób trzy estymatory CrCP /Aaslid, CFF i PFF/ odzwierciedlają zmiany napięcia mózgowo-naczyniowe (ang. *wall tension, WT*) podczas zmian ABP i ciśnienia parcjalnego dwutlenku węgla. Stwierdzono, że wartości CrCP obliczone za pomocą modelu PFF są niższe niż te obliczone za pomocą modelu CFF i wzoru Aaslida. W modelu CFF podatność mózgowa stanowi jedną podatność sumującą wszystkie podatności przedziałowe łożyska mózgowo-naczyniowego, natomiast model PFF uwzględnia tylko podatność większych tętnic mózgowych.

Powyższe wyniki potwierdzają trzecią hipotezę rozprawy doktorskiej. Wyniki pracy pokazują ograniczone wykorzystanie wzoru Aaslida do wyznaczania CrCP. Obie metody impedancyjne wydają się być równoważne i lepiej odzwierciedlają kliniczny stan krążenia mózgowego. Natomiast fakt, że model PFF opisuje szerzej hemodynamikę naczyń mózgowych, pozwala na rekomendację tego modelu do obliczania CrCP w praktyce klinicznej. Należy jednak podkreślić, że model CFF opisujący dalszą część łożyska tętniczego mózgu oraz model PFF związany z częścią proksymalną stanowią rozwiązania uzupełniające. Wykorzystanie obu modeli opisujących zmiany objętości krwi tętniczej

mózgu pozwala na pełny opis hemodynamiki mózgowego łożyska naczyniowego. To stwierdzenie poparte analizą wyników ma dużą wartość badawczą i praktyczną.

W podrozdziale nt. przyszłościowych kierunków badań /Future directions/ Autorka stwierdza, iż potencjał modeli impedancyjnych, w szczególności modelu PFF, do oceny fizjologicznych zmian parametrów mechano-elastycznych, wykryty w badaniach eksperymentalnych oraz u części pacjentów neurochirurgicznych, powinien być poddany dalszej analizie; także w dalszej perspektywie należało by rozważyć przeprowadzenie badań retrospektywnych w grupie pacjentów z krwawieniem podpajęczynówkowym (SAH), dotyczące opracowania rozbudowanego modelu predykcji śmiertelności oraz niekorzystnych wczesnych i odległych wyników leczenia, które uwzględniałyby zarówno wartości parametrów mechano-elastycznych oszacowanych za pomocą modeli CFF i PFF oraz zaburzeń w funkcjonowaniu autoregulacji mózgowej /np. zagadnienie dynamiki skurczu naczyniowego i jego implikacji/. Ponadto obiecujące wydaje się nieinwazyjne oszacowanie **optymalnego ciśnienia perfuzji mózgowej** (CPPopt) na podstawie krytycznego ciśnienia zamknięcia tętnicy; zbadane w pracy modele CFF i PFF mogą być podstawą do wyliczenia CPPopt.

W oparciu o ocenę rozprawy doktorskiej stwierdzam, że Doktorantka wykazała się umiejętnością samodzielnego prowadzenia pracy naukowej, prawidłowego doboru metody badawczej i opracowywania wyników badań oraz trafnego doboru piśmiennictwa do tematu rozprawy.

Jednocześnie stwierdzam, że przedłożona mi do oceny rozprawa doktorska mgr inż. Katarzyny Kaczmarskiej pt. "Monitoring of mechano-elastic parameters of the brain using Transcranial Doppler Ultrasonography" spełnia wymagania stawiane pracom doktorskim, została przygotowywana pod opieką Promotora i stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego i klinicznego.

W związku z tym wnoszę do Rady Naukowej Instytutu Biocybernetyki i Inżynierii Biomedycznej im. Macieja Nałęcza PAN w Warszawie wniosek o dopuszczenie mgr inż. Katarzyny Kaczmarskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Kierownik
Zakładu Diagnostyki Radiologicznej i Obrazowej
Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego
prof. dr hab. n. med. Jerzy Walecki

