

Wrocław, 26.04.2013 r.

Dr hab. inż. Tadeusz Gudra, prof. PWr
Pracownia Techniki Ultradźwiękowej
Katedra Akustyki
Instytut Telekomunikacji, Teleinformatyki i Akustyki
Politechnika Wrocławska
Wybrzeże Wyspiańskiego 27
50-370 Wrocław
e-mail: Tadeusz.Gudra@pwr.wroc.pl

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr inż. Hanny Piotrkowskiej – Wróblewskiej

**pt.: „WYZNACZANIE PARAMETROW SKÓRY LUDZKIEJ IN VIVO ZA POMOCĄ
ULTRADŹWIĘKÓW WYSOKIEJ CZĘSTOTLIWOŚCI”**

1. Tematyka rozprawy

Rozprawa doktorska mgr inż. Hanny Piotrkowskiej – Wróblewskiej została przygotowana pod opieką promotora, Pana dr hab. inż. Jerzego Litniewskiego, profesora w Instytucie Podstawowych Problemów Techniki Polskiej Akademii Nauk w Warszawie.

Zagadnienia naukowe będące tematem rozprawy dotyczą diagnostyki ultradźwiękowej wybranych zmian patologicznych skóry, w szczególności diagnostyki tzw. stanów przedrakowych, poprzedzających wystąpienie nowotworu podstawnokomórkowego. Wczesne rozpoznanie takich zmian pozwala na podjęcie odpowiedniej terapii. Zastosowanie diagnostyki ultradźwiękowej, uważanej powszechnie za jedną z najbardziej bezpiecznych metod diagnostycznych, do badania skóry ma swoją stosunkowo krótką historię. Pierwsze znaczące prace dotyczące wykorzystania ultradźwięków do badania skóry pojawiły się w latach 70-tych ubiegłego stulecia, natomiast istotne wyniki badań przedstawione zostały w literaturze w ciągu ostatnich 20 lat. Recenzowana rozprawa doktorska dotyczy więc aktualnych zagadnień naukowych i stanowi istotny wkład w rozwój metod diagnostyki ultradźwiękowej w odniesieniu do badań skóry.

Celem rozprawy było zbadanie możliwości poprawy jakości diagnostyki skóry poprzez wyznaczenie ilościowych parametrów akustycznych skóry takich jak: współczynnika tłumienia, współczynnika rozproszenia wstecznego oraz określenie efektywnej liczby rozpraszaczy występujących w badanej strukturze skóry. Autorka wprawdzie nie sformułowała tezy pracy ale postawione zagadnienie naukowe można uznać za bliskie tezy, że wspomniane wyżej parametry akustyczne umożliwiają wykorzystanie oceny ilościowej jako narzędzia wspomagającego diagnostykę dermatologiczną, w szczególności odniesioną do diagnostyki nowotworów skóry.

Wyniki swoich badań, zarówno literaturowych jak i różnego rodzaju analiz i badań eksperymentalnych Autorka przedstawiła w 10 rozdziałach zawartych na 136 stronach pracy. Bibliografia dotycząca zagadnień związanych bezpośrednio z tematyką rozprawy zawiera 102 pozycje, do których odwołuje się w treści pracy. Należy zaznaczyć, że wszystkie cytowane prace są istotne dla analizowanych problemów przedstawionych w pracy. Zastanawia jedynie nieco fakt, że wśród cytowanych prac zabrakło prac własnych Autorki. Z przedstawionego oddzielnie spisu publikacji (dołączonego do korespondencji dot. recenzji pracy) wynika, że Pani Hanna Piotrkowska – Wróblewska jest współautorką 2 publikacji zamieszczonych w

czasopiśmie z tzw. listy filadelfijskiej, 2 publikacji punktowanych na liście MNiSW, 1 rozdziału w książce oraz 3 publikacji zamieszczonych w materiałach konferencji naukowych. Jest to z pewnością znaczący dorobek, który zdaniem recenzenta chociaż częściowo powinien się znaleźć w bibliografii przedstawionej w rozprawie – dotyczy on bowiem zagadnień bezpośrednio związanych ze zrealizowaną pracą.

2. Zakres rozprawy doktorskiej

Jak już wspomniano wyżej tematyka rozprawy zawierająca rozważania teoretyczne i wyniki eksperymentalne została przedstawiona w 10 rozdziałach.

Rozdział I rozprawy poświęcony jest charakterystyce podjętego problemu oraz sformułowaniu celu i zakresu pracy. Omówione zostało zagadnienie epidemiologii nowotworów skóry, metodologia diagnozowania tkanek oraz dotychczasowy stan badań w tym zakresie. Zdaniem recenzenta nieproporcjonalnie do tematu pracy cytowane są pozycje literatury dotyczące tkanek innych narządów niż skóra (ponad 20 pozycji). Warto jednak zauważyć, że wśród autorów pozycji dotyczących badań skóry jest niewiele polskich nazwisk co oznacza, że pozytywny rezultat pracy Autorki może wnieść istotny wkład do rozwoju ultradźwiękowych metod diagnostycznych i poszerzyć grono autorów publikacji dotyczących diagnostyki skóry.

Celem pracy było opracowanie metody pozwalającej na ocenę *in vivo* zmian zachodzących w strukturze skóry właściwej człowieka w przypadku zmian nowotworowych, ze szczególnym uwzględnieniem nowotworu podstawnkomórkowego. Cel ten jest w pełni zgodny z potrzebami poszukiwań coraz doskonalszych metod diagnostycznych w świetle ciągłego wzrostu zachorowalności na nowotwory skóry.

W rozdziale II autorka przedstawiła wybrane zagadnienia z zakresu podstaw teoretycznych dotyczących propagacji i tłumienia fal ultradźwiękowych w ośrodkach biologicznych. Ośrodek biologiczny został tu przedstawiony jako ośrodek o sprężystości postaciowej – w odniesieniu do cieczy należało wspomnieć tu również o sprężystości objętościowej. Rozdział ten zawiera także omówienie rozkładu Rayleigha i rozkładu K, które to rozkłady są przedmiotem szczegółowych analiz w dalszej części pracy. W rozdziale tym przedstawiono również metody wyznaczania parametrów ilościowych współczynnika tłumienia, współczynnika rozproszenia wstecznego oraz efektywnej liczby rozpraszaczy. W opisie metod wyznaczania parametrów ilościowych współczynnika tłumienia i współczynnika rozproszenia wstecznego nie odniesiono się do czynnika związanego z przewodnością cieplną, który to czynnik jest bezpośrednio związany ze współczynnikiem tłumienia. Można wprawdzie przyjąć założenie, że w ustalonej temperaturze zjawisko przewodnictwa cieplnego nie ma istotnego wpływu na parametry ilościowe współczynnika tłumienia, niemniej jednak zjawisko to należało dostrzec (zwłaszcza w świetle szczegółowego omówienia zjawiska absorpcji i zjawiska rozproszenia).

Rozdział III zawiera charakterystykę układu pomiarowego z opisem obrazów uzyskanych za pomocą opracowanego w Zakładzie Ultradźwięków IPPT PAN mikrosonografu pracującego przy częstotliwości 25 MHz. Mikrosonograf ten dzięki zastosowaniu techniki kodowania sygnałów poprawiającej stosunek sygnał-szum oraz dzięki wyposażeniu go w układ zasięgowej regulacji wzmocnienia (ZRW) umożliwia uzyskiwanie obrazów o dużej rozdzielczości. Prezentowane w pracy obrazy skóry zdrowej, skóry pacjentów ze zdiagnozowanym nowotworem podstawnkomórkowym oraz z objawami zrogowacenia posłonecznego a także obrazy fantomu tkankowego w połączeniu z zarejestrowanymi sygnałami RF i zastosowaną funkcją ZRW pozwalają na dokładną ich analizę zarówno od strony akustycznej jak i medycznej.

W rozdziale IV (o objętości zaledwie 2,5 strony) przedstawiono porównanie rozkładów K i rozkładów Rayleigha z danymi empirycznymi w celu wyboru określonej funkcji gęstości prawdopodobieństwa do modelowania statystyki obwiedni sygnałów zarejestrowanych za pomocą posiadanego mikrosonografu. Jednoznaczny wniosek wynikający z tego porównania sprowadza się do stwierdzenia, że stosowanie rozkładu K umożliwia modelowanie statystyki obwiedni znacznie dokładniej niż ma to miejsce w przypadku rozkładu Rayleigha. Wniosek ten ma kluczowe znaczenie w dalszych rozważaniach dotyczących oceny statystycznej sygnałów otrzymanych podczas badania skóry ludzkiej.

Rozdział V ma zasadnicze znaczenie w ocenie pracy wykonanej przez Autorkę rozprawy; dotyczy on bowiem wyników oceny ilościowej zarejestrowanych sygnałów podczas badań pacjentów ze zdiagnozowanymi zmianami patologicznymi skóry. Na uwagę zasługuje tu staranny opis sposobu wyznaczania współczynnika tłumienia z uwzględnieniem minimalnego obszaru, z którego zebrane dane umożliwiają wyznaczenie wartości tego parametru, niezależnie od fluktuacji sygnału. Powierzchnia tzw. obszaru ROI (Region of Interest) została określona jako 1 mm^2 , co ma duże znaczenie w praktyce wyboru wielkości obszarów niezbędnych do oceny zmian patologicznych zaistniałych w skórze. Podobnie starannie opisano wyznaczenie wartości współczynnika rozproszenia wstecznego w funkcji częstotliwości, która jest ściśle skorelowana z właściwościami mikrostruktur rozpraszających. Przyjęcie obszaru 1 mm^2 jako obszaru minimalnego do wyznaczania wielkości rozdzielczości przestrzennej było jak najbardziej właściwe mimo, że wymagany obszar był mniejszy od wielkości obszaru rozdzielczości przestrzennej wymaganej do wyznaczania wartości współczynnika tłumienia. Procedura przygotowania sygnałów rozproszonych do wyznaczania ich właściwości statystycznych nie budzi zastrzeżeń chociaż przedstawiony na rys. 5.10 fragment sygnału zarejestrowanego w trakcie pomiarów skóry ludzkiej *in vivo* oraz ten sam sygnał po zastosowaniu kompensacji wpływu ZRW i tłumienia wymaga szerszego komentarza. Podobnie komentarza wymagają dane przedstawione w tabeli 5.5 – zastanawia tu pewna niejednoznaczność podczas porównywania wartości efektywnej liczby rozpraszaczy (M) dla fragmentów skóry pacjentów ze zdiagnozowanym rogowaceniem posłonecznym oraz obszarów skóry zdrowej.

W rozdziale VI przedstawiono wyniki badań wpływu gęstości przestrzennej rozpraszaczy na wartość parametru M w rozkładzie K. Badania przeprowadzono na odpowiednio przygotowanych wzorcach tkankowych z zastosowaniem niższej częstotliwości (6 MHz) zachowując właściwy stosunek wymiarów rozpraszaczy do długości fali. Otrzymane wyniki przedstawione w tabeli 6.2 (tej na stronie 93 – tabela ta powinna mieć kolejny nr 6.3, ponieważ tabela 6.2 jest na stronie 89) potwierdziły bezpośredni związek liczby elementów rozpraszających znajdujących się w objętości pomiarowej z wartością parametru M, co było zgodne z oczekiwaniem.

Rozdział VII zawiera wyniki symulacji sygnałów ech tkankowych pochodzących głównie z modelu skóry właściwej. Przedstawiono budowę zdrowej skóry ludzkiej oraz budowę skóry objętej nowotworem podstawnokomórkowym i na tej podstawie zbudowano model skóry zdrowej oraz model skóry objętej nowotworem podstawnokomórkowym. Ponadto przedstawiono model komórki nowotworowej oraz model klastrów nowotworowych; na modelach tych przeprowadzono symulacje sygnałów rozproszonych. Sposób przeprowadzenia symulacji nie budzi zastrzeżeń natomiast niektóre właściwości kolagenu i właściwości klastrów komórek nowotworowych wykorzystywane w trakcie symulacji sygnału są nie w pełni zrozumiałe i wymagają wyjaśnienia. Wątpliwości co do przyjętych wartości dotyczą prędkości fali poprzecznej propagującej się zarówno we włóknie kolagenowym jak i w jądrze komórkowym. Prędkość fali poprzecznej w większości ośrodków jest zwykle około dwukrotnie niższa od prędkości fali podłużnej. Wyjaśnienia

wymaga przyjęta wartość prędkości fali poprzecznej we włóknie kolagenowym (wartość 300m/s jest ponad 5-krotnie niższa od prędkości fali podłużnej!) oraz przyjęta wartość prędkości fali poprzecznej propagującej się w jądrze komórkowym (tu przyjęta prędkość fali poprzecznej $V_T = 1543\text{m/s}$ jest niemal równa prędkości fali podłużnej $V_L = 1556\text{m/s}$ propagującej się w cytoplaźmie...). W tym drugim przypadku oba ośrodki różnią się wprawdzie nieco gęstością ale trudno przyjąć zbliżone wartości prędkości fali poprzecznej i fali podłużnej dla dwóch płynnych sfer. Wskazane byłoby podanie źródła tych danych lub przedstawienie sposobu ich wyznaczenia.

W rozdziale VIII przedstawiono ocenę ilościową symulowanych sygnałów przeprowadzoną w oparciu o modele opisane w rozdziale VI. W ocenie statystycznej wygenerowanych sygnałów uwzględniono minimalną liczbę przebiegów niezbędnych do prawidłowych obliczeń parametru M. Stwierdzono, że do obliczeń wystarczy 6 przebiegów; przy takiej liczbie przebiegów przypadkowe fluktuacje nie mają wpływu na wartość parametru M. Wartości tego parametru wyznaczone w wyniku oceny statystycznej sygnałów zasymulowanych z modelu tkanek o różnym poziomie zaawansowania choroby nowotworowej przedstawiono w tabeli 8.1 oraz na rys. 8.3, na którym można zauważyć wpływ procentowego udziału klastrow komórek nowotworowych w objętości analizowanej tkanki na zmianę parametru M. Pewien spadek wartości parametru M dla zwiększonego procentowego udziału klastrow komórek nowotworowych może być związany z zastąpieniem włókien kolagenowych przez komórki nowotworowe; spadek liczby włókien kolagenowych będących głównym powodem rozpraszania fali ultradźwiękowej prowadzi bowiem do spadku wartości parametru M.

W rozdziale IX Autorka prezentuje wnioski wynikające z przeprowadzonych prac. Zasadniczy wniosek brzmi: istnieje możliwość wykorzystania ultradźwiękowej oceny ilościowej tkanek do charakteryzowania ich stanu a wartości wyznaczanych parametrów ilościowych są powiązane z mikrostrukturą tkanki i ulegają zmianie wraz z procesami chorobowymi zachodzącymi w tkankach nowotworu podstawnokomórkowego. Wniosek ten stanowi potwierdzenie osiągniętego celu jako został postawiony przed podjęciem tematu rozprawy.

Rozdział X zawiera podsumowanie pracy oraz krótki opis 7 głównych osiągnięć Autorki wynikających z realizacji pracy. Warto podkreślić, że każde z tych osiągnięć jest dobrze uzasadnione w treści rozprawy.

3. Uwagi krytyczne

Niektóre uwagi krytyczne zostały ujęte w omówieniu rozdziałów: II, V i VII, przedstawionym w pkt 2 recenzji.

Dodatkowe uwagi dotyczą głównie pewnych niedociągnięć redakcyjnych. W szczególności:

- w pracy często zamiennie stosowane są określenia „liczba” i „ilość”, które to określenia nie są tożsame,
- w treści pracy recenzent zauważa stosunkowo dużo błędów interpunkcyjnych oraz edycyjnych (tzw. literówek), które jednak nie mają wpływu na wysoką ocenę treści merytorycznych zawartych w rozprawie,
- na rysunkach: rys.5.4, rys.5.8, rys.7.11 brak opisu osi rzędnych. Uwaga to dotyczy również wszystkich rysunków, na których prezentowane są różnego rodzaju sygnały,
- w rozdziale VI dwie tabele mają ten sam numer 6.2 (str. 89 i str. 93),
- przedstawione w podrozdziałach 7.2 i 7.3 obrazy i opisy budowy skóry ludzkiej zdrowej i dotkniętej nowotworem podstawnokomórkowym chyba lepiej byłoby umieścić w pierwszym rozdziale pracy....

4. Konkluzja końcowa

Ogólna ocena rozprawy doktorskiej jest jednoznacznie pozytywna. Badania realizowane w ramach recenzowanej pracy zasługują na uznanie i świadczą o umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.

Uważam, że recenzowana rozprawa doktorska mgr inż. Hanny Piotrkowskiej-Wróblewskiej pt.: „**Wyznaczanie parametrów skóry ludzkiej *in vivo* za pomocą ultradźwięków wysokiej częstotliwości**” w świetle Art.13.1 obowiązującej Ustawy z dnia 14-go marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym spełnia warunki stawiane rozprawom doktorskim i po spełnieniu innych warunków formalnych wnoszę o dopuszczenie jej do publicznej obrony.

Dr hab. inż. Tadeusz Gudra, prof. PWr