Gdańsk, 29 grudnia 2022 r.

Recenzja pracy doktorskiej

„Diagnostic and prognostic role of particular imaging parameters in acute ischemic stroke patients"

Doktorant: **lek. Bartłomiej Łasocha**

Promotor: prof. dr hab. n. med. Tadeusz Popiela

Przedłożona mi do oceny przez Radę Dyscypliny Nauki medyczne Uniwersytetu Jagiellońskiego praca doktorska zatytułowana jak wyżej skomponowana jest z czterech artykułów:

1. Łasocha B, Pulyk R, Brzegowy P, Latacz P, Slowik A, Popiela TJ.: Real-World Comparison of Human and Software Image Assessment in Acute Ischemic Stroke Patients' Qualification for Reperfusion Treatment. J Clin Med 2020, doi: 10.3390/jcm9113383,
2. Łasocha B, Grochowska AM, Wrona P, Brzegowy PJ, Pułyk R, Słowik A, Latacz PR, Popiela TJ.: Venous return in acute ischaemic stroke patients measured during computed tomography angiography of head and neck. Neurol Neurochir Pol 2021, doi: 10.5603/PJNNS.a2021.0060,
3. Chrzan R, Łasocha B, Brzegowy P, Popiela T. Dual energy computed tomography in differentiation of iodine contrast agent staining from secondary brain haemorrhage in patients with ischaemic stroke treated with thrombectomy. Neurol Neurochir Pol 2022, doi: 10.5603/PJNNS.a2022.0005,
4. Latacz P, Łasocha B, Brzegowy P, Popiela T, Simka M. Results of Angioplasty With Double-Layer Mesh Stent and Protection Systems of the Extra- and Intracranial Dissection of Cephalic Arteries. J Endovasc Ther 2022 doi: 10.1177/15266028211068767.

Przyjmuję, że zasady doktoryzowania Rady nie uwzględniają konieczności sporządzenia osobnego wywodu zestawiającego zbiorczo wyniki wszystkich prac i eksponującego jednolitość tematyczną cyklu publikacji. Naturalnie, artykuły warunek ten spełniają, nie ma też wątpliwości, że udział Doktoranta w powstanie cyklu był znaczący – jest pierwszym i korespondencyjnym autorem dwóch spośród nich (*J Clin Medicine* i *Neurol Neurochir Pol*), a drugim – pozostałych. Biorąc pod uwagę zawartość merytoryczną, ilość informacji o charakterze oryginalnym jaką do obszaru wiedzy *medycyna udaru mózgu* wnosi oraz parametry po części tychże pochodne - m.in. zsumowany współczynnik *Impact Factor* czasopism, w których opublikowane są składowe cyklu - pomimo, że żadne z nich nie jest zestawione w pierwszym kwartylu Q1 w dziedzinie - uznaję pracę doktorską lek. Bartłomieja Łasochy za wysoce wartościową. Celem przedstawienia wybranych argumentów przemawiających za taką opinią, dalszą część recenzji ustrukturyzowałem w taki sposób, że zestawiłem – po kolei – podstawowe aspekty każdej z prac cyklu – ale i wyeksponowałem takie elementy, które nie zostały do tej pory zaadresowane w tekstach, i co do których jednocześnie uznałem, że są zasadne i ciekawe do przedyskutowania podczas obrony (w sumie pięć wątków).

W pierwszym artykule (*J Clin Med*) Doktorant i współautorzy porównywali zgodność wyników oceny serii obrazów w skali ASPECTS oraz w zakresie wybranych parametrów perfuzji TK pomiędzy przeprowadzaną automatycznie z wykorzystaniem szeroko stosowanego, także w pracach badawczych, systemu *RAPID* oraz opracowywaną „manualnie" z wykorzystaniem natywnego oprogramowania skanera TK, w procesie kwalifikacji do leczenia wewnątrznaczyniowego udarów niedokrwiennych mózgu (trombektomii mechanicznej / tromboaspiracji). Upraszczając, autorzy uznali, że tak w zakresie skali ASPECT, jak i właściwych parametrów opisujących perfuzję tkanki, zgodność była

niewielka, ale w kontekście przyjmowanego przez nich progu dla decyzji o zastosowaniu leczenia rekanalizacyjnego, dla ASPECTS, miała już wynieść satysfakcjonujące 80%. Idea wyzwania podjętego przez badaczy w tym artykule jest celnie wyselekcjonowana, nader ważna klinicznie – ze względu na różnice w „organizacji metodologicznej" ośrodków, decyzja o kwalifikacji do leczenia wewnątrznaczyniowego pacjenta z ostrym udarem mózgu z takim samym obrazem kliniczno-radiologicznym może być odmienna, co swoją drogą nie dotyczy tylko ASPECTS i CTP, vide np. kwalifikacja do leczenia w „przedłużonych oknach" z zastosowaniem MR DWI. Na kanwie tej pracy, w trosce o optymalne leczenie naszych pacjentów, wątek ów winien być badawczo kontynuowany. Z obowiązku recenzenckiego - po zapoznaniu się z istotną w tej pracy metodologią opracowania statystycznego wyników (zgodność, porównanie) - któртko zaznaczę tylko moją wątpliwość co do sposobu porównywania parametrów neuroobrazowych pomiędzy różnymi punktami czasowymi (*baseline* versus *follow-up*), a zatem nie w zakresie celu zasadniczego (zgodność w punkcie *baseline* automat versus ocena manualna, upraszczając), przy czym nie uznaję tego wątku za jakkolwiek umniejszający tej obszernej i wielowątkowej pracy doktorskiej w całości i nie będę dodatkowo precyzował w tej recezji. W kontekście uzyskanych wyników poproszę, aby Doktorant przedyskutował natomiast zastosowanie technik samouczenia maszynowego i pokrewnych przy doskonaleniu oceny automatycznej oraz, osobno, problemu powtarzalności oceny ilościowej innego parametru - wydolności krążenia obocznego - a to w kontekście nowego protokołu kwalifikacji do trombektomii mechanicznej w „oknie 6–24" - wtórnie do zaprezentowanych w tym roku wyników badania MR CLEAN-LATE.

W drugiej pracy (*Neurol Neuroch Pol 2021*) autorzy badali związki pomiędzy czasem, jaki upływa od rozpoczęcia podawania kontrastu do momentu, w którym pojawia się w innym - odległym miejscu „drzewa" tętniczego, m.in. w łuku aorty, w badaniu angio-TK, u pacjentów

z ostrym udarem niedokrwiennym mózgu, a wybranymi danymi klinicznymi i neuroobrazowymi, w tym opisującymi podstawowe parametry perfuzyjne. Autorzy założyli, że „NAD"- na którego wielkość wpływać musi szereg różnych czynników tak konstytutywnych, jak i związanych z ostrą fazą udaru mózgu, jako pojedyncza wartość, mógłby być silnym predyktorem rokowniczym w tej chorobie. Upraszczając, badacze wykazali korelację ów parametru dla kilku paramentrów, m.in. AF, HA i objętości tzw. tkanki ryzyka (według tu przyjętej kjej definicji), nie znaleźli jej zaś dla m.in. odległego rokowania klinicznego, czy bezwzglednej objętości ogniska niedokrwiennego, a te zależności stawiali pośród pierwszoplanowych hipotez przedeksperymentalnych. Niemała część rozważań patofizjologicznych nad pozyskanymi wynikami jest już wyczerpująco zaadresowana w przedłożonym mi artykule, przedyskutowanie wszystkich pozostających musiałaby naturalnie zająć dużo miejsca, wobec czego poproszę doktoranta o odniesienie w kontekście uzyskanych wyników i idei badania w ogóle, do następujących dwóch obszarów:

- problem sztywności naczynia (w tym szybkości fali tętna PWV) oraz ostra reakcja hipertensyjna (AHR) i zaburzenia układu autonomicznego z uwzględnieniem literaturowych danych o znaczeniu rokowniczym tychże u pacjentów we wczesnej fazie udaru mózgu,
- w nawiązaniu do wątku już podjętego w dyskusji arykułu, w którym autorzy wyrażają niepewność co do argumentów mogących patofizjologicznie wyjaśnić brak zależności zawartych w hipotezie projektu w badanej próbie chorych: proszę Doktoranta o systematyczne, literaturowe zestawienie czynników, które w największym stopniu wpływają na rokowanie kliniczne i tzw. rokowanie tkankowe (to jest, upraszczając, rozległość nieodwracalnego uszkodzenia mózgowia z uwzględnieniem lokalizacji), w tym - na czym najbardziej mi zależy - inne niż tylko te związane ze stopniem oraz obszarem hipoperfuzji.

W trzeciej pracy (*Neurol Neurochir Pol 2022*) – znów adresującej ważny w kontekście praktyki klinicznej problem - Doktorant i współautorzy podjęli próbę zróżnicowania wynaczynionego kontrastu od zmian krwotocznych mózgowia (*hemorrhagic infarction / parenchymal hematoma*) w badaniu tomografii komputerowej podwójnej energii / dwuenergetycznej (DECT) po 24 godz. od leczenia wewnątrznaczyniowego pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu, z zaproponowaniem progów odcięcia. Chociaż podobne metodologicznie dane były już wcześniej publikowane, to materiał autorów uznać trzeba za wnoszący do - w sumie - wciąż nierozbudowanej literatury na ten temat. Hipoteza, by rutynowo korzystać z DECT w celu różnicowania jak wyżej w praktyce oddziałów udarowych jest niewątpliwie warta uwagi, ale z pewnością wymaga dalszych badań, których konstrukcję wyobrazić sobie można w różnoraki sposób, w tym np. Ko-rejestrację / superimpozycję i odpowiednie porównania MRI GRE i DECT, naturalnie przy określonych istotnych ograniczeniach.

W czwartej pracy (*J Endovasc Ther*) autorzy zestawili wyniki leczenia wewnątrznaczyniowego 25 pacjentów objawowego rozwarstwienia ICA, w tym u części w odcinku wewnątrzczaszkowym, oraz VA, także z zastosowaniem stentowania i systemów protekcyjnych, konkludując na tej podstawie, że jest ono nie tylko bezpieczne, ale i skuteczne / efektywne.

Opracowanie zawiera cenne zestawienie z różnych powodów (pominę), jakkolwiek ma ono strukturę obserwacyjną, format raportu serii podobnych przypadków, podobnie leczonych, a nie pracy badawczej sensu stricto. W nawiązaniu do dyskusji autorów pracy o skuteczności leczenia inwazyjnego objawowych rozwarstwień ICA/VA, proszę doktoranta o krótkie przedstawienie zasad medycyny opartej na faktach w zakresie określania poziomu dowodów medycznych (*level of evidence*) w ocenie skuteczności techniki terapeutycznej bądź

diagnostycznej w danej sytuacji klinicznej i odniesienie tychże do przedstawionych w pracy danych.

Podsumowując, przedłożona mi do oceny praca doktorska jest świetnym opracowaniem, a z uwzględnieniem roli Doktoranta w każdej ze składowych tworzącego ją jednolitego cyklu artykułów, moim zdaniem znacznie przewyższa kryteria konieczne do przyznania tego stopnia naukowego, naturalnie także te wynikające z odpowiedniej ustawy i przepisów pochodnych. Mam zatem przyjemność zwrócić się do wysokiej Rady Dyscypliny Nauki medyczne Uniwersytetu Jagiellońskiego z jednoznaczną rekomendacją, by dopuściła Pana lek. Bartłomieja Łasochę do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania Mu stopnia naukowego doktora.

Prof. dr hab. n. med. Bartosz Karaszewski

B. Karaszewski