WPŁYNĘŁO
dnia 18.02.2018
podpis

Prof. dr hab. inż. Ewa Zalewska
Instytut Biocybernetyki
i Inżynierii Biomedycznej PAN
im. M. Nałęcza
ul. Księcia Trojdena 4
02-109 Warszawa

Recenzja

pracy doktorskiej mgr inż. Tomasza Wojciecha Moszkowskiego
"Technical aspects of sacral neuromodulation in pelvic intraoperative neuromonitoring"

Rozprawa doktorska mgr inż. Tomasza Wojciecha Moszkowskiego dotyczy zagadnienia śródoperacyjnego neuromonitoringu w chirurgii miednicy mniejszej z zastosowaniem stymulacji nerwów. Neuromonitoring ma na celu ochronę autonomicznego układu nerwowego w czasie operacji, aby zminimalizować ryzyko pooperacyjnych dysfunkcji odbytniczo-analnych i urogenitalnych w następstwie jatrogennego uszkodzenia nerwów. Zagadnienie jest bardzo istotne zarówno poznawczo jak i praktycznie, i poszukiwanie nowych rozwiązań w celu poprawy skuteczności neuromonitoringu jest uzasadnione.

Celem pracy była ocena przydatności stymulacji metodą przezskórnej elektrycznej stymulacji nerwowej (TENS) i porównanie jej skuteczności ze stosowaną rutynowo metodą bezpośredniej, elektrycznej stymulacji nerwów (DNS). Stosowanie metody przezskórnej byłoby w praktyce łatwiejsze, ponieważ stymulacja poprzez elektrody zewnętrzne mogłaby się odbywać równolegle w czasie zabiegu chirurgicznego, bez kontaktu z otwartymi tkankami i angażowania chirurga. Na podstawie literatury Autor stwierdził, że przydatność metody TENS nie została wystarczająco potwierdzona i postanowił przeprowadzić własne badania.

Została postawiona teza, że połączenie badań z wykorzystaniem modelowania matematycznego z eksperymentami in-vivo na zwierzętach stanowi efektywną metodykę oceny przydatności stymulacji przezskórnej dla śródoperacyjnego neuromonitoringu w obrębie miednicy.

Metodycznie Autor podszedł do rozwiązania problemu dwiema drogami: teoretyczną – poprzez modelowanie polegające na symulacji i analizie rozkładu pola elektrycznego i propagacji pobudzenia wywołanego stymulacją oraz eksperymentalną – poprzez pomiary sygnałów elektrofizjologicznych w eksperymentach na zwierzętach.

Jako metoda referencyjna została przyjęta metoda bezpośredniej stymulacji elektrycznej (DNS). Przyjęto również dwa kryteria porównawcze, zgodnie z oczekiwaniami chirurgów: przydatność do śródoperacyjnego wykonywania

neuromappingu oraz przydatność do oceny funkcjonalności nerwów na różnych etapie zabiegu.

W modelowaniu Autor wykorzystał system BioMesh3D do utworzenia modelu wolumetrycznego na podstawie danych anatomicznych dla 34 letniej kobiety. Opracowanie zostało opublikowane przez Autora w roku 2016 [45]. Unerwienie pęcherza moczowego i zwieracza odbytu zostało utworzone oddzielnie w programie Blender™ z zastosowaniem krzywych Bezier dla modelowania włókien nerwowych. W efekcie został utworzony wolumetryczny model struktur w obrębie miednicy zawierający kości, skórę, przewód pokarmowy, pęcherz, tłuszcz, mięśnie i nerwy.

Wolumetryczny model anatomiczny, na którym zostały rozmieszczone elektrody do stymulacji, został zastosowany w programie SCIRun Problem Solving Environment w celu modelowania rozkładu pola elektrycznego w tkankach. Przeanalizowano model rozkładu pola elektrycznego powstającego w wyniku stymulacji w obrębie miednicy z zastosowaniem modelu elementów skończonych (FEM). Symulowano oddziaływanie powstałego pola na układ nerwowy i oceniano poprzez analizę pobudzenia z wykorzystaniem modelu Hodgkin'a-Huxley'a. Propagacja potencjałów czynnościowych wzdłuż włókien nerwowych modelowana była z wykorzystaniem programu NEURON.

Opis metodyki modelowania przede wszystkim w zakresie założeń i przyjętych wartości parametrów jest bardzo skrótowy, co utrudnia wnikliwą ocenę. Na kolejnych etapach realizacji modelu stosowane były wymienione powyżej programy do modelowania. Nie została przedstawiona dyskusja wyboru wariantów, parametrów i analiza ich ewentualnego wpływu na wyniki.

W modelowaniu, dla każdego badanego zagadnienia Autor analizuje wiele kombinacji miejsc stymulacji, rozmieszczenia elektrod. Opis wyników jest zwięzły, ale ich ocenę ułatwiłoby bardziej syntetyczne przedstawienie i podsumowanie.

W rozdziale 6.3.1. Autor zaznacza, że w modelu FEM konieczne było dokonanie uproszczeń, nie były one wcześniej opisane i dyskutowane. Uproszczenia dotyczyły również anizotropii ośrodków, a także analizy dla pojedynczego włókna nerwowego w nerwie. W podsumowaniu pracy Autor zwraca uwagę, że model anatomiczny został opracowany na podstawie danych MRI dla jednej osoby, a zatem wyniki odnoszą się tylko do tego modelu i nie jest uprawnione ich uogólnianie. Autor nie odnosi się do możliwości i celowości przygotowania modelu anatomicznego dla zwierzęcia badanego w eksperymencie.

Najdokładniej opisana jest metoda elementów skończonych (par. 4.1.3 str. 29), ale Autor nie ustrzegł się nieścisłości np.:

4.1 $u(x)$ zamiast u jeżeli definiujemy też argument

4.4: z_l jest zdefiniowane dopiero na następnej stronie,

4.6: $u(x,y,z)$ czyli $\Omega \subset R^3$, więc z 4.1 $x=(x,y,z)$ – konflikt oznaczeń

4.7: zakładając, że M jest odwracalna, powinno być => zamiast →

4.9, 4.10: oznaczenie u_n, u_e, i_n, i_e nie jest jasno wprowadzone

4.12: czy na pewno całka po e_l ?

4.13: albo B(i,l) zamiast B(i, j), albo $B(i,j) = \frac{1}{z_l}\int_{D_{e_l}} \phi_i \phi_j dD_{e_l}$, ale wtedy co oznacza l?

4.14: takie C(i,j) jest zdefiniowane tylko na diagonali; co dla $i \neq j$?

Ogólnie oznaczenia nie są spójne; wydaje się, że Ω_l, e_l i D_{e_l} to jedno i to samo. Tak samo $\Omega = D$ - niepotrzebne wprowadzanie nowych oznaczeń, zwłaszcza, że u jest zdefiniowana na Ω na początku rozdziału, a D pojawia się dopiero na sam koniec.

Etap eksperymentalny badań zakładał przeprowadzenie pomiarów elektrofizjologicznych w czasie stymulacji TENS u pięciu zwierząt.

Badania eksperymentalne są wystarczająco opisane od strony metodycznej i warsztatowej. W przedstawieniu wyników brak elementów syntetycznej oceny, np. statystycznej oceny zmienności oraz interpretacji niektórych interesujących wyników.

W rozdziale 5.4.3 Autor przedstawia wyniki potencjałów zarejestrowanych w czasie stymulacji DNS i stwierdza, że potencjały zostały zarejestrowane u wszystkich badanych zwierząt, ale różniły się kształtem, amplitudą i latencją. Na rys. 5.36 pokazany jest tylko potencjał uśredniony, ale bez oceny zmienności. Interesujące byłoby przedstawienie lub też ocena ilościowa zróżnicowania i zmienności. Zaznaczone są piki o amplitudzie 1-5 μV, co wymaga analizy dokładności pomiaru np. w odniesieniu do szumów wzmacniacza i sygnału.

Wyniki badania potencjałów wywołanych stymulacją DNS przed i po przerwaniu nerwów wyraźnie pokazują zmianę potencjału w kolejnych trzech fazach eksperymentu. Na rys 5.38 pokazane są wyniki amplitudy potencjałów dla wszystkich 10 pomiarów. Wyniki są ciekawe, ale wyraźnie widoczne są 3 wartości znacznie różniące się od pozostałych (outliers), szczególnie dla Animal 2 right. Interesująca byłaby interpretacja tych wyników, czy wynikają z warunków anatomicznych, czy można wykluczyć artefakt techniczny.

W konkluzji pracy Autor stwierdza, że badania nie potwierdziły przydatności metody TENS jako metody stymulacji w śródoperacyjnym neuromappingu, ze względu na zbyt małą selektywność w porównaniu z metodą DNS. W określonych warunkach może być wykorzystana do śródoperacyjnej oceny funkcji oraz uszkodzenia nerwu.

Rozprawa opisująca badania składa się z 7 Rozdziałów i 4 Dodatków (A-D), dołączony jest spis literatury obejmujący 90 pozycji w tym pozycje [45] i [59] autorstwa lub współautorstwa mgr inż. Moszkowskiego. W spisie literatury, co jest jego wadą, nie są podani wszyscy autorzy publikacji, co nie pozwala na identyfikację wszystkich prac z udziałem mgr inż. Moszkowskiego.

W Rozdziale 1 i 2 Autor przedstawił stan wiedzy oraz standardy praktyczne stosowania neuromonitoringu śródoperacyjnego w operacjach w obrębie miednicy mniejszej. Stan aktualny skłonił Autora do poszukiwania nowych rozwiązań umożliwiających poprawę neuromonitoringu. W Rodziale 3 postawił tezę i sformułował cele i plan pracy. Rozdział 4 zawiera opis metod i materiału badawczego, Rozdział 5 wyniki, a Rozdział 6 dyskusję. W Rozdziale 7 przedstawione są konkluzje i perspektywy dalszych badań. Do pracy dołączone są 4 Dodatki prezentujące szczegółowe wyniki badań.

Układ pracy jest dobry, a przedstawienie szczegółów badań w odrębnych dodatkach powoduje jej zwartość i przejrzystość umożliwiając czytelnikowi zapoznanie się z całością i ewentualne pogłębienie informacjami szczegółowymi w Dodatkach.

Autor nie ustrzegł się błędów edycyjnych, przede wszystkim w numeracji stron i rozdziałów, także w spisie treści. W spisie treści numery stron są przesunięte i nie

odpowiadają numeracji rozdziałów. W tekście bardzo licznie zamieszczone są odwołania do rozdziałów, rysunków i tabel z podaniem niewłaściwej strony.

Podsumowanie. Autor podjął temat ważny i ciekawy – próbę zastosowania śródoperacyjnie stymulacji zewnętrznej. Przyjęta w pracy metodyka oceny przydatności metody TENS na podstawie analiz modelowych oraz badań eksperymentalnych jest zasadna i pozwoliła na przeprowadzenie interesujących badań.

Autor wykazał się zarówno przygotowaniem teoretycznym jak i umiejętnością badań modelowych oraz prowadzenia prac eksperymentalnych, pomiarowych i analizy sygnałów.

Wyniki pracy stanowią poszerzenie wiedzy na temat możliwości poprawy skuteczności neuromonitoringu śródoperacyjnego i działań oszczędzających w czasie operacji. W zakresie metodycznym, został opracowany model umożliwiający symulacje aktywacji nerwów i propagacji pobudzenia.

Wskazałam niedociągnięcia w zakresie prezentacji, oceny i interpretacji wyników, które nie zmniejszają jednak znacząco wartości pracy.

Praca spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 Ustawy o stopniach i tytule naukowym. Stawiam wniosek o dopuszczenie mgr inż. Tomasza Wojciecha Moszkowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego prowadzonego w dyscyplinie Biocybernetyka i Inżynieria Biomedyczna.

Warszawa dn. 29 stycznia 2018