

Prof. dr hab. Henryk Figiel
Wyższa Szkoła Humanitas
w Sosnowcu
Prof. emerytowany AGH
w Krakowie

Kraków, 5 marca 2020 r.

Recenzja pracy doktorskiej

Mgr inż. Ilony Karpień

Porównanie badań aktywności mózgu przy pomocy funkcjonalnego rezonansu magnetycznego zadaniowego i bezzadaniowego u osób zdrowych i chorych

Technika obrazowania funkcjonalnego zarówno zadaniowego (fMRI) jak i bezzadaniowego (rsfMRI) w ramach obrazowania magnetyczno- rezonansowego uzyskuje coraz większe znaczenie w diagnostyce przed- i po-operacyjnej jak i w badaniach czynnościowych mózgu. Stawia to zarówno duże wymagania sprzętowe, jak i wymaga stosowania bardzo zaawansowanego oprogramowania do analizy danych. Dlatego też prezentowaną pracę dotyczącą tej tematyki należy uznać za bardzo trudną i ambitną.

Praca opiera się na cyklu 4 prac opublikowanych w języku angielskim w recenzowanych czasopismach i książkach o zasięgu międzynarodowym. Aktywną i wiodącą rolę doktorantki w powstaniu tych prac potwierdzają odpowiednie oświadczenia współautorów. Przedstawiona praca doktorska obejmuje wstęp, omówienie programów służących do opracowania i analizy wyników obrazowania funkcjonalnego, przedstawienie metod analizy danych, omówienie artykułów będących trzonem pracy, ich kopie, podsumowanie oraz zarys planów dalszych badań.

We wstępie autorka przedstawiła problematykę badań fMRI oraz rsfMRI i wskazała zagadnienia, które są tematem pracy. W podrozdziale 1.3 dotyczącym rsfMRI brakuje mi jednak szerszego omówienia pasma częstotliwości fluktuacji sygnału typu BOLD, dla którego zbierane są dane, a co jest podstawą znajdowania połączeń funkcjonalnych w mózgu. Ważny dla zrozumienia prezentowanych artykułów jest rozdział 2, w którym omówiono zasady działania programów zastosowanych przez autorkę do analizy obrazowania funkcjonalnego. Rozdział 3 przybliży czytelnikowi metodyki analizy obrazów stosowane przez doktorantkę: SPM (Statistical Parametric Mapping), SCA (Seed Correlation Analysis) i ICA (Independent Component Analysis). Szkoda, że autorka nie omówiła szerzej tej tematyki i nie wspomniała też o analizach częstotliwości domenowej ALFF (Amplitude of Low Frequency Fluctuations), analizie klastrowej, czy zastosowaniu teorii grafów. W rozdziale 4 doktorantka wskazuje na główne wyniki i efekty publikacji będących treścią rozprawy.

W pierwszym artykule (opublikowany w Acta Phys. Pol. A) zaprezentowana jest analiza obrazów fMRI dla 3 pacjentów z guzami nowotworowymi mózgu przed operacją i 5 pacjentów po operacji wycięcia guza nowotworowego. Badano aktywność mózgowia w otoczeniu guza przy stymulacji słownej przed i po operacji przy pomocy systemu z polem 1,5 T. Oprócz efektu wpływu operacji na lokalizację w mózgu aktywowanych obszarów mowy i jej zrozumienia znajdujących się pierwotnie w pobliżu guza nowotworowego, przeanalizowano efektywność metodyki opracowania danych fMRI opartej na analizie typu

SPM i wykazano, przy jakich parametrach stosowanego programu wyniki są najbardziej wiarygodne. W szczególności dotyczyło to ustalenia poziomu istotności, przy którym wyniki można było uznać za znaczące.

Druga praca została opublikowana w książce *Innovations in Biomedical Engineering* (seria wydawnictwa Springer nr 526, *Advances in Intelligent Systems and Computing* zawierającej artykuły odpowiadające pracom prezentowanym na konferencji o tym samym tytule w Zabrzu w 2017 roku). Dotyczy ona podobnego jak w poprzedniej pracy zagadnienia optymalizacji obrazów fMRI. Analiza dotyczy obszarów motorycznych w mózgu dla pacjentów przed operacją guza mózgu i opiera się na danych uzyskanych też w systemie o polu 1,5 T. Tu również optymalizowano parametry w analizie SPM, ale w szerszym zakresie i pokazano, że najlepszą jakość obrazów uzyskuje się przy parametrach podobnych jak w poprzedniej pracy (kernel Gaussowski, poziom istotności, liczba wokseli).

Artykuł trzeci opublikowany w renomowanym czasopiśmie *Journal of Neuroscience Research* dotyczy bezzadaniowego obrazowania funkcjonalnego. Dane eksperymentalne zostały uzyskane w badaniach 20 osób w zespole prof. U. Kloze (współautora) w Tuebingen na systemie o polu 3T. Tutaj autorzy skupili się na optymalizacji parametrów analizy obrazów rsfMRI przy zastosowaniu metodyki SCA (Seed Correlation Analysis). Przedstawiono bardzo dobrze udokumentowane wyniki i w szczególności analizowano korelacje funkcjonalne pomiędzy aktywnymi obszarami szukając optymalnych parametrów programu dających najpewniejsze korelacje pomiędzy aktywnymi obszarami w mózgu. W szczególności wykazano, że na ilość korelacji funkcjonalnych wpływa estymacja fluktuacji niskoczęstotliwościowych oraz metoda wygładzania numerycznego. Jest to bardzo solidna i najbardziej wartościowa naukowo praca spośród prezentowanych, mimo że w tytule podano, że jest to „preliminary study”. Czy doktorantka przygotowała już finalną wersję tych badań?

Praca czwarta, podobnie jak druga była prezentowana na cyklicznej konferencji *Innovations in Biomedical Engineering* w 2019 r. i jest przyjęta do druku w kolejnym tomie serii wydawnictwa Springer - *Advances in Intelligent Systems and Computing*. Treścią tego artykułu są również badania dotyczące bezzadaniowego obrazowania funkcjonalnego, tym razem dotyczące chorych na stwardnienie rozsiane. Analizowano tu dane z tego samego źródła jak praca 3 (prof. Uve Kloze), uzyskane na systemie 3T. Analizowano dane od 14 pacjentów z stwardnieniem rozsianym i 20 zdrowych. Zastosowano analizę przy pomocy metodyki ICA (Independent Component Analysis). Stwierdzono, że pobudzenia korelacyjne u chorych są mniej intensywne niż u zdrowych. Przedstawione w tej pracy wyniki są również bardzo solidnie zaprezentowane i przeanalizowane. Rodzą się tu jednak pytania: dlaczego nie zastosowano tu metodyki SCA jak poprzednio, oraz, czy zmniejszenie amplitudy pobudzeń korelacyjnych zależy od stopnia zaawansowania choroby?

Interesujące są wnioski doktorantki dotyczące badań w zakresie obrazowania funkcjonalnego przedstawione w podsumowaniu doktoratu, jednakże są one zbyt ogólne i nie odzwierciedlają w pełni wartości naukowej przedstawionych prac.

Zaprezentowana koncepcja planu dalszych prac jest konkretna, ale zbyt skrótowa, niemniej intencja kontynuacji tego typu badań zasługuje na uznanie. Czy doktorantka w swoich planach widzi przyszłą pracę w zakresie doskonalenia metod analizy obrazowania funkcjonalnego zadaniowego, czy raczej bezzadaniowego?

Uwagi krytyczne

Jak widać z przedstawionej analizy prac doktorantki trudno mówić o zapisanym w tytule porównaniu zadaniowego i bezzadaniowego obrazowania funkcjonalnego, gdyż w prezentowanych publikacjach nie znalazłem w pracy elementów porównywania tych typów badań. Takie porównywanie nie jest proste, ponieważ w obrazowaniu funkcjonalnym zadaniowym uaktywnienie danego obszaru mózgu następuje po około 5-7 sekundach od bodźca i ich celem jest zlokalizowanie pobudzonych tym bodźcem obszarów mózgu. Natomiast przy rejestracji bezzadaniowej nie mamy tego efektu opóźnienia, a badane są jedynie fluktuacje i korelacje intensywności sygnałów rejestrowanych z poszczególnych partii mózgu wykraczające poza szумы statystyczne i mieszczące się w odpowiednim przedziale czasu. W związku z tym te badania mają inne cele poznawcze. Niemniej elementem wspólnym łączącym artykuły doktorantki dotyczące fMRI i rsfMRI jest doskonalenie analizy numerycznej i opracowania postprocessingowego obydwu rodzajów obrazowania funkcjonalnego, w czym doktorantka wykazała duże umiejętności, biegłość i kompetencje.

Potwierdza to autorka pracy, gdyż w podrozdziale 3.2 (str. 17) pisze: „Celem niniejszej pracy doktorskiej była analiza wyników badań tj. fMRI, rsfMRI oraz próba wyodrębnienia jak najlepszej metody badawczej mającej na celu precyzyjną diagnostykę.” Takie sformułowanie celów pracy nie znajduje jednak odpowiedzi w „Podsumowaniu” (str. 75), gdyż brak jest jasnych stwierdzeń, czy te cele zostały osiągnięte. Niemniej interesujące są wnioski doktorantki przedstawione w tymże podsumowaniu, które jednak nie w pełni odzwierciedlają wartości naukowej przedstawionych prac. Dlatego oczekuje od autorki przedstawienia wniosków odpowiadających postawionym celom i wyjaśnienia, w jakim stopniu „próba wyodrębnienia jak najlepszej metody badawczej” zdaniem autorki zakończyła się powodzeniem.

Z uznaniem zauważyłem, że część badań dotyczących rsfMRI została zrealizowana w ramach stażu doktorantki w bardzo silnej naukowo grupie prof. Uwe Klose w Tuebingen. Na podkreślenie zasługuje też duża aktywność naukowa doktorantki, o czym świadczy uczestnictwo w 13-tu konferencjach naukowych, na których prezentowała wyniki swych prac.

Chciałbym podkreślić, że doktorantka jest jedną z niewielu w Polsce zajmujących się zagadnieniami obrazowania magnetyczno-rezonansowego, a być może jedyną rozwijającą i doskonalącą badania obrazowania funkcjonalnego od strony programowo-numerycznej. Jest to ważne, gdyż tego typu prace naukowe są intensywnie prowadzone w prestiżowych ośrodkach naukowych USA, Niemiec, Wielkiej Brytanii i Francji. To podnosi znaczenie jej doktoratu dla rozwoju tych badań w Polsce.

Biorąc pod uwagę zarówno poziom naukowy prac będących podstawą doktoratu oraz przedstawione uwagi krytyczne, które głównie dotyczą niedociągnięć w prezentacji dorobku, pragnę stwierdzić, że rozprawa doktorska magister inżynier Ilony Karpień spełnia kryteria dotyczące rozpraw doktorskich zgodnie z brzmieniem ustawy o stopniach i tytule naukowym. W związku z powyższym stawiam wniosek o przyjęcie tej rozprawy doktorskiej i o dopuszczenie mgr inż. Ilony Karpień do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

