

Recenzja pracy doktorskiej

mgr inż. Patrycji MAZGAJ

**„UŻYTECZNOŚĆ TECHNIKI MRI W BADANIACH
STWARDNIENIA ROZSIANEGO MÓZGOWIA”**

W ramach rozwoju obrazowania magnetyczno-rezonansowego zagadnienie optymalizacji metodyki obrazowania w celu diagnostyki schorzeń mózgu i układu nerwowego jest ciągle ważnym i istotnym tematem. Jednym z takich schorzeń jest stwardnienie rozsiane (SM). Zagadnieniu doskonalenia obrazowania diagnostycznego w tym schorzeniu, wymagającym dobrej znajomości techniki obrazowania magnetyczno-rezonansowego, jest właśnie poświęconą recenzowana praca.

Podjęty przez doktorantkę temat wymagał dużych umiejętności i biegłości zarówno w zakresie szczegółów dotyczących parametrów rejestracji obrazów, znajomości możliwości stosowanych sekwencji, oprogramowania metod końcowego przetwarzania (postprocessing) jak i umiejętności właściwej interpretacji uzyskanych wyników.

Praca liczy 117 stron, obejmuje 8 rozdziałów oraz spisy rysunków i tabel, bibliografię i jest uzupełniona wykazem publikacji autorki oraz jej wystąpień konferencyjnych związanych z tematyką pracy.

Praca rozpoczyna się dość nietypowo jak dla prac z fizyki. Rozdziały pierwszy i drugi dotyczą budowy i fizjologii ośrodkowego układu nerwowego (OUN), a także opisu schorzenia neurologicznego jakim jest stwardnienie rozsiane, z uwzględnieniem jego diagnostyki i terapii. Rozdziały te syntetycznie przedstawiają podstawy wiedzy medycznej w tym zakresie potrzebnej do zrozumienia i interpretacji otrzymanych obrazów. Dopiero rozdział 3 zawiera informacje dotyczące podstaw fizycznych zjawiska magnetycznego rezonansu jądrowego (MRJ) oraz techniki obrazowania magnetyczno-rezonansowego (OMR). W zamierzeniu miało być to syntetyczne przedstawienie dotyczące MRJ i OMR zawierające omówienie sekwencji obrazowych stosowanych w badaniach stwardnienia rozsianego, jednakże jest tam nieco nieścisłości i niejasności. W szczególności omówione zostały sekwencje FLAIR, DIR i sekwencje dyfuzyjne DWI oraz ADC, z których autorka korzystała w pracy. Szkoda, że nie wspomniano o sekwencji z transferem magnetyzacji (MTR), która jest jedną z najbardziej obiecujących metod, czułą i przydatną do oceny mieliny.

Po tych wstępnych rozdziałach o charakterze przeglądu literaturowego, w rozdziale 4 autorka krótko przedstawia cel pracy, którym jest prezentacja możliwości badań jakościowych i ilościowych mózgowia prowadzonych techniką obrazowania magnetyczno-rezonansowego przy zastosowaniu programów numerycznej analizy obrazów, w tym umożliwiających obliczenia wolumetryczne chorych frakcji mięszu mózgu, oraz programów do automatycznego wykrywania i segmentacji zmian demielinizacyjnych w ramach diagnostyki stwardnienia rozsianego.

W rozdziale 5 autorka przedstawia metodykę i zakres badań. W szczególności omawia tu metodykę badania atrofii mózgu u pacjentów z SM oraz badań wpływu segmentacji na

obliczenie współczynnika frakcji miąższu mózgu (BPF), a także analizę zastosowania metod wolumetrycznych w monitorowaniu terapii lekowych u pacjentów z SM i omawia narzędzie numeryczne (LST) do automatycznego wykrywania i segmentacji zmian demielinizacyjnych stosowane w pracy.

Autorka podaje, że badania przeprowadzono na dwóch systemach o polu magnetycznym 1,5 T firm Siemens i GE i tu pojawia się pytanie, w jakim stopniu obrazy z tych dwóch systemów były ze sobą spójne jeśli chodzi o szczegóły prowadzonych analiz (sekwencje i ich parametry, FOV, itp.), gdyż analizowano obrazy uzyskane z zastosowaniem sekwencji FLAIR, DIR i DWI/ADC, a tego typu sekwencje mogą w szczególności być nieco różne w tych systemach. Dlaczego nie wykorzystywano w badaniach sekwencji typu MTR do wykrywania ubytków mieliny?

Opracowanie numeryczne obrazów autorka oparła o oprogramowanie w ogólnodostępnym pakiecie SPM12 z rozszerzeniem CAT12, a do analizy danych stworzony został szablon mózgu grupy specyficznej dla tych badań.

Rozdział 6 zawiera prezentację wyników przeprowadzonych badań. Ich celem było przeanalizowanie efektywności diagnostycznej różnych zastosowanych metodyk analizy „postprocessingowej” obrazów. Analiza jakościowa obrazów pod kątem wykrywalności SM bazuje na danych z badań 25 kobiet, a analiza badań atrofii mózgu dotyczy danych dla 31 pacjentów (kobiety i mężczyźni), u których zdiagnozowano stwardnienie rozsiane. Wyniki porównywano z danymi grupy kontrolnej 6 zdrowych wolontariuszy, co z uwagi na małą ich liczbę uzupełniono danymi zaczerpniętymi z literatury. Przeprowadzono też badanie wpływu segmentacji na obliczenie współczynnika BPF dla grupy 25 kobiet, analizę zastosowania metod wolumetrycznych w monitorowaniu terapii lekowych u pacjentów SM dla grupy 9 kobiet, oraz analizę użyteczności oprogramowania LST, czyli narzędzia do automatycznego wykrywania i segmentacji zmian demielinizacyjnych dla grupy 8 pacjentek.

Prezentacja wyników nasuwa też kilka pytań. Główne pytanie dotyczy prezentowanych obrazów, na których zarówno dla istoty białej jak i szarej widoczne są obszary odpowiadające uszkodzeniom mózgu z powodu stwardnienia rozsianego. W obydwu przypadkach te obszary określane są w pracy jako związane z uszkodzeniem osłonek mielinowych. Jednakże istota szara to ciała komórek nerwowych bez osłonek mielinowych, a istota biała to aksony z osłonkami z mieliny. Zatem w istocie szarej nie powinny występować sygnały charakterystyczne dla demielinizacji, a autorka tak interpretuje obrazy, na których występują obszary związane ze stwardnieniem rozsianym. Oczekuję więc wyjaśnienia, jaka jest przyczyna powstawania obszarów w istocie szarej widocznych w obrazowaniu i przypisywanych stwardnieniu rozsianemu.

W par. 6.1. przedstawiona jest analiza ilościowa intensywności sygnałów z obszarów SM w porównaniu do zdrowych osób uzyskanych dla różnych części mózgu: istoty białej, wieńca promienistego, istoty szarej, mózdzku i w moście. Porównywano względne intensywności obszarów SM na obrazach otrzymanych z zastosowaniem sekwencji FLAIR, DIR, DWI i ADC. Wyniki przedstawiono zarówno w postaci diagramów jak i w tabelach, w których podano szczegółowe dane liczbowe. Ewidentnie widoczny jest wzrost intensywności sygnału od obszarów SM we wszystkich przypadkach.

W krótkim par. 6.2 przedstawiono wykres zależności współczynnika frakcji miąższu mózgu (BPF) od wieku. Nie jest jednak jasne, co to miało udowodnić.

Kolejny paragraf 6.3 zawiera wyniki pomiarów atrofii mózgu u pacjentów z SM w oparciu o wyliczony współczynnik frakcji miąższu mózgu (BPF). Przedstawione wykresy (rys. 6.25 – 6.29) wskazują na zależność BPF, względnych udziałów w masie mózgu istoty szarej i płynu mózgowo-rdzeniowego od wieku i płci pacjentów. Brakuje tu jednak wykresu zależności frakcji istoty białej od wieku i powstaje pytanie - dlaczego? Dla wszystkich parametrów widoczne jest ich zmniejszanie z wiekiem za wyjątkiem płynu mózgowo –

rdzeniowego, co jest oczywiste. Interesujące są też korelacje względnych udziałów w masie mózgu istoty szarej i istoty białej z udziałem płynu mózgowo-rdzeniowego. Ciekawa jest też dyskusja dotycząca zmian lokalizacji pląg SM wraz z wiekiem. Przedstawiono też ciekawe przykłady obrazów ilustrujące wpływ terapii lekowych u pacjentów SM potwierdzające obserwacje wskazujące, że leki tylko opóźniają rozwój choroby. Autorka prezentuje też ciekawą analizę obrazów w oparciu o automatyczną segmentację LST.

Wyniki badań są szerzej i kompleksowo przedyskutowane w rozdziale 7. Autorka tu wskazuje, że chore obszary w istocie szarej najlepiej pokazuje sekwencja DIR. Oczekiwałbym od autorki próby wyjaśnienia, dlaczego właśnie sekwencja DIR jest w tym przypadku najlepsza w kontekście wcześniejszego pytania dotyczącego powstawania sygnału w istocie szarej. Duża część rozdziału poświęcona jest wnioskowi o charakterze klinicznym dotyczącym lokalizacji pląg SM i opisu rozwoju choroby z wiekiem. Ważnym wynikiem pracy jest zaprezentowanie efektów automatycznej segmentacji zmian demielinizacyjnych w obszarze istoty białej. Szersze zastosowanie tej metodyki może przyspieszyć interpretację obrazów przez lekarzy neurologów.

Rozdział 8 zawiera syntetyczne podsumowanie uzyskanych wyników wskazujące na zalety i możliwości wykorzystania diagnostycznego przedstawionych w pracy metod analizy obrazów.

Uwagi krytyczne

W recenzowanej pracy, zarówno w części literaturowej jak i eksperymentalnej zauważyłem niejasności i fragmenty wymagające wyjaśnień. W ramach spostrzeżeń o charakterze ogólnym chciałbym zwrócić uwagę, że autorka zbyt często posługuje się w tekście wyrażeniami o charakterze „żargonowym”, a nie ścisłym, np. pojęciem „rezonans magnetyczny” tam, gdzie powinno być „magnetyczny rezonans jądrowy”. W publikacjach fizycznych pojęcie „rezonans magnetyczny” jest pojęciem szerszym, gdyż obejmuje też m. inn. magnetyczny rezonans elektronowy i rezonans cyklotronowy. Z punktu widzenia czystości językowej nie powinno się też używać w tekstach polskojęzycznych skrótów wziętych z języka angielskiego (NMR i MRI) jeśli są ich odpowiedniki w języku polskim (MRJ i OMR). Taki właśnie skrót polskojęzyczny z zakresu fizjologii - OUN (ośrodkowy układ nerwowy) jest stosowany w tej pracy.

W bardzo skrótowym omówieniu struktury i fizjologii ośrodkowego układu nerwowego w rozdziale 1 moim zdaniem brakuje bardziej szczegółowego omówienia mieliny, jej struktury i właściwości, roli w przewodnictwie elektrycznym aksonów, a także jej parametrów (T_1 , T_2) wpływających na jej obserwację techniką OMR.

W rozdziale 3 dotyczącym obrazowania magnetyczno-rezonansowego (OMR) zauważyłem też kilka nieścisłości:

- Na str.19 autorka pisze: „W obrazowaniu metoda MR wykorzystuje się wiele pierwiastków m.in.: ^1H - dla obrazowania wnętrza ciała, ^3He i ^{129}Xe jako gazowe kontrasty w MR płuc, ...”. Otóż izotopy He i Xe nie są „kontrastami gazowymi” ale jądrami, na których uzyskuje się rezonans i obrazy wnętrza płuc dzięki zwiększeniu ich polaryzacji jądrowej w fazie gazowej.

- Na str. 20 jest zdanie: „W przypadku gdy na jądra ^1H zadziała silne B_0 to momenty magnetyczne ustawiają się zgodnie z kierunkiem pola magnetycznego i ulegają precesji. Precesja jądra atomowego zachodzi przy charakterystycznej prędkości, która jest proporcjonalna do siły przyłożonego B_0 i nazywana jest częstotliwością Larmora - warunek zajścia rezonansu”.

Z punktu widzenia fizyki to zdanie jest nieprecyzyjne. Momenty magnetyczne jąder nie ustawiają się bowiem zgodnie z kierunkiem pola magnetycznego jak igła magnetyczna, tylko ponieważ są sprzężone ze spinem jądra precesują wokół kierunku pola z częstością kołową

Larmora, a nie prędkością. Wprowadzenie tu pojęcia siły pola B_0 jest nieporozumieniem. Ta częstość kołowa Larmora jest równa częstości rezonansowej dopiero wtedy gdy naświetlimy próbkę falą elektromagnetyczną o takiej samej częstości, lub (co jest równoznaczne) dostarczymy do jądra kwant promieniowania o tej częstości pasujący do rozszczepienia Zeemanowskiego stanu podstawowego jądra w tym polu. W związku z precesją w ujęciu kwantowym mówimy więc o składowej momentu magnetycznego M_z jądra w kierunku pola magnetycznego. Podobnych drobnych nieścisłości w tym rozdziale jest więcej.

Na str. 21 wyjaśniono jak powstaje sygnał FID, ale nie wyjaśniono powstawania sygnału echa spinowego, czego skutkiem jest pomylenie pojęcia sygnału FID i echa spinowego w zdaniu na str. 26: „W przypadku obrazowania T2-zależnego na kontrast obrazu ma wpływ czas echa (TE) czyli czas między impulsem wzbudzenia a zebraniem sygnału FID.” Pojęcie sygnału echa pojawia się w dalszej części pracy i np. jest zilustrowane na rys. 3.5. Przydałoby się też wyjaśnienie echa gradientowego, które jest też często stosowane, np. w sekwencji T1-MPRAGE, o której wspomina autorka w pracy.

W omówieniu procesów relaksacji (paragraf 3.2) brak mi, jako fizykowi wyjaśnienia fizycznych źródeł czasów relaksacji oraz ich różnicy. Opisy rysunków 3.1 i 3.2 są też mało precyzyjne, np. w opisie rys. 3.2 jest: „... różnicy prędkości spinów...” a powinno być „...różnicy **prędkości kątowej** spinów...”.

Szkoda, że autorka nie wspomniała nic o innych fizycznych podstawach techniki obrazowania magnetyczno-rezonansowego, a w szczególności o roli gradientów pola magnetycznego. Skutkiem tego jest kolejne nieprecyzyjne stwierdzenie na str. 27: „Wyróżniamy trzy pola: G_x , G_y , G_z ...”, a powinno być: „Wyróżniamy trzy **gradienty pola magnetycznego**: G_x , G_y , G_z ...”

Tytuł paragrafu 3.3.1 powinien brzmieć poprawnie „Obrazy T1 i T2 ważone/zależne”. Pominiecie „ważone/zależne jest skrótem żargonowym, który w pracy naukowej nie powinien mieć miejsca.

Opisy rys. 3.3 i 3.4 nie odpowiadają wykresom, gdyż są tam przedstawione zależności odpowiednio M_z i M_x od czasu dla tkanek o różnych czasach relaksacji.

W równaniu 3.13 na str. 28 jest błąd dotyczący S_0 , powinno być np. S_0 i S_D .

W paragrafie 3.3 dotyczącym sekwencji obrazowych brakuje omówienia sekwencji T1-MPRAGE (sekwencja 3D T1 zależna), którą autorka wskazuje jako stosowaną w badaniach (str. 37), aczkolwiek żaden obraz zarejestrowany z jej zastosowaniem nie został w pracy przedstawiony.

Omówienie sekwencji DIR w par. 3.3.3 jest niejasne i brak jest wyjaśnienia, dlaczego mimo bliskich wartości czasów relaksacji istoty białej (WM) i istoty szarej (GM) uzyskuje się dobre diagnostycznie obrazy dla istoty szarej.

W kontekście tematu pracy paragraf 3.4 dotyczący bezpieczeństwa badań jest moim zdaniem niepotrzebny, a na to miejsce par. 3.5 na temat środków kontrastowych mógłby być obszerniejszy, ale też bardziej poprawny merytorycznie. W par. 3.4 na str. 32 jest nieprecyzyjne objaśnienie prądów wirowych, które jak wiadomo powstają na powierzchni metali pod wpływem fal elektromagnetycznych.

Określenie zawartości rys. 6.15 do 6.23 jako „wykresy ramka-wąsy” (str. 56) zastąpił bym raczej określeniem „diagramy z zaznaczoną niepewnością pomiaru”.

Konkluzje

Główne zagadnienia, którymi zajmuje się autorka dotyczą „postprocessingowej” analizy i numerycznego opracowania danych obrazowych, co ma na celu wskazanie metodyki najlepiej nadającej się do lokalizacji obszarów w mózgu, w których występuje stwardnienie rozsiane. W oparciu o uzyskane dane autorka dokonuje analizy rozwoju choroby w funkcji czasu (wieku pacjenta) stosując standardowe narzędzia statystyczne. Należy tu zwrócić uwagę, że z

uwagi na ograniczone liczby dostępnych danych obrazowanych pacjentów wyniki statystycznej analizy wyników są obarczone dużymi niepewnościami.

Chciałbym podkreślić, że w zakresie fizyki medycznej doktorantka jest jedną z niewielu w Polsce zajmujących się zagadnieniami obrazowania magnetyczno-rezonansowego, a być może jedyną doskonalącą metodykę opracowania numerycznego obrazów dotyczących stwardnienia rozsianego. Dowodem tego są jej artykuły i liczne prezentacje na konferencjach krajowych. To podnosi znaczenie jej doktoratu dla rozwoju tych badań w Polsce.

Biorąc pod uwagę zarówno przedstawione uwagi krytyczne, które głównie dotyczą nieścisłości w tekście pracy jak i uzyskane interesujące wyniki badań, pragnę stwierdzić, że rozprawa doktorska magister inżynier Patrycji Mazgaj wnosi nowe przyczynki do wiedzy w zakresie zastosowania obrazowania magnetyczno-rezonansowego do diagnostyki stwardnienia rozsianego i 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. Patrycji Mazgaj do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Higrel