

Recenzja pracy doktorskiej

mgr inż. Nikodema Hryniewicza

**„Studium hemodynamicznych modeli sygnału BOLD indukowanego
padaczkowymi wyładowaniami międzynałowymi”**

”

Optymalizacja metodyki obrazowania magnetyczno-rezonansowego dla celów diagnostyki schorzeń mózgu i układu nerwowego jest ciągle ważnym i istotnym tematem zarówno dla celów klinicznych jak i naukowych. Jednym z takich schorzeń jest stwardnienie rozsiane (SM). Zagadnieniu doskonalenia obrazowania diagnostycznego w tym schorzeniu, wymagającym dobrej znajomości techniki obrazowania magnetyczno-rezonansowego, jest właśnie przedłożona mi do recenzji praca doktorska, której promotorem jest dr hab. inż. Piotr Bogorodzki, prof. IBIB PAN.

1.

Podjęty przez doktoranta temat dotyczący techniki funkcjonalnego (czynnościowego) rezonansu magnetycznego *fMRI* opartej na detekcji sygnału *BOLD* odzwierciedlającego zmiany form hemoglobiny w naczyniach krwionośnych związane z aktywnością neuronalną mózgu, rozumianą jako odpowiedź hemodynamiczna aktywowanych obszarów mózgu. W swojej pracy doktorant zajął się szczegółowo analizą zmienności hemodynamicznej odpowiedzi, gdy funkcją stymulującą były padaczkowe wyładowania międzynałowe *IED* (z ang.: *interictal discharges*) rejestrowane jednocześnie przy pomocy elektroencefalografii (*EEG*). Rozprawa ma zasadniczo charakter doświadczalny, została wykonana w Środowiskowej Pracowni Nowych Zastosowań Diagnostycznych Jądrowego Rezonansu Magnetycznego CNS Lab.

Przejdę teraz do oceny poszczególnych części rozprawy doktorskiej (143 strony) na którą składają się dwa duże rozdziały: rozdział I stanowi wprowadzenie oraz przegląd literatury (1-5 podrozdziałów) a rozdział II prezentuje badania własne doktoranta w podrozdziałach 6-9 oraz w dwóch załącznikach: A - zawierającego mapy SPM oraz załącznik B z wynikami szczegółowej analizy statystycznej danych pochodzących z jednoczesnej akwizycji sygnałów EEG-fMRI, odpowiednio.

2.

We wstępie rozdziału I-szego pracy doktorskiej zatytułowanego *Wprowadzenie oraz przegląd literaturowy* mgr inż. Nikodem Hryniewicz sformułował tezę swojego doktoratu, pracy. Jednakże zagadnienie naukowe rozpatrywane w pracy zostało, według mnie, lepiej (pełniej) wyjaśnione) w celach pracy (str.10) niż w tezie pracy (str.9).

Następnie zostało wprowadzone/wprowadził schorzenie neurologiczne jakim jest stwardnienie rozsiane i metody jego detekcji. Na podkreślenie zasługuje uwzględnienie mapowania dipola elektrycznego na podstawie danych z EEG oraz stosunkowo dokładny opis techniki czynnościowego rezonansu magnetycznego fMRI. W pracy doktorskiej zastosowano multimedialną technikę śledzenia czynności mózgu polegającą na jednoczesnych pomiarach EEG-fMRI, która daje możliwość wykorzystania wysokiej rozdzielczości czasowej EEG i dobrej rozdzielczości przestrzennej fMRI, co zostało wykazane w podrozdziale 3 i 4. Na uwagę zasługują podrozdziały 4.2 i 4.3, w którym przedstawiono ogólny model liniowy (GLM) w analizie danych fMRI oraz podrozdział 4.4 ułatwiający zrozumienie procesu przetwarzania zapisów EEG podczas jednoczesnej akwizycji danych fMRI w zakresie potrzebnym do interpretacji wyników zdarzeń IED w prezentowanych badaniach.

W podrozdziale 5 doktorant opisał w skrócie 4 modele odpowiedzi hemodynamicznej sygnału BOLD (HRF) używane w analizie EEG-fMRI: kanoniczny model HRF(A) – najczęściej stosowany w oprogramowaniu SPM12, model HRF Gamma, model HRF Glover i model HRF Balloon. Na uwagę zasługuje rys. 5.2 przedstawiający schematycznie pełny model Ballon, który jak zauważył doktorant, opisuje pełny ciąg przyczynowo-skutkowy – od funkcji stymulującej po sygnał BOLD.

3 W mojej ocenie rozdział I świadczy o dobrym rozeznaniu literatury problemu. W bibliografii uwzględniono wiele prac z ostatniego dziesięciolecia (35). Według mnie Doktorant posiada wystarczającą wiedzę potrzebną do samodzielnego wykonania pracy doktorskiej. Poznał prace źródłowe pozwalające mu na właściwą analizę wyników i wyciągnięcie adekwatnych wniosków ze swoich badań. Na rys. 6.5 przedstawił schemat ilustrujący proces optymalizacji parametrów HRF dla przykładowej krzywej MRR (średniej odpowiedzi sygnału BOLD ze zdefiniowanego obszaru) a na rys.7.6 schemat analizy statystycznej z modelowaniem GLM, które przybliżają czytelnikowi/ułatwiają czytanie pracy doktorskiej dotyczącej specjalistycznej ścieżki trudnych jednoczesnych pomiarów EEG-fMRI do badań wyładowań padaczkowych IED.

4. Doktorant opracował autorską aplikację HOT (Hrf Optimiation Toolbox) do jednoczesnej rejestracji danych, EEG-fMRI, która umożliwiła mu optymalizację parametrów odpowiedzi hemodynamicznej HRF, co przedstawił w podrozdziale 8.1 i przedyskutował dokładnie w Podsumowaniu. Wykazał, że wykorzystanie optymalnych parametrów HRF skutkowało zwiększeniem liczby i wielkości obszarów aktywacji oraz maksymalnych wartości wskaźnika czułości analizy statystycznej T. Zwiększeniem czułości analizy statystycznej danych EEG-fMRI było możliwe praktycznie we wszystkich omawianych modelach, co pokazano zostało na rys.8.9 dla przykładowego pacjenta. Ponadto, jak wynika z Tabeli 11 wszystkie uśrednione

wyniki wskaźników czułości analizy statystycznej otrzymane z wykorzystaniem optymalnych modeli HRF wyraźnie wzrosły w porównaniu z domyślnymi (za wyjątkiem jednej - maksymalnej wartości zmiennej T dla modelu Gamma). Dowodzi to, że aplikacja HOT może przynieść korzyści diagnostyczne w praktyce klinicznej w przypadku pacjentów z padaczką, którym jest dedykowana.

5. W mojej ocenie doktorant generalnie wykazał się umiejętnością poprawnego przedstawienia uzyskanych wyników choć problematyka doktoratu nie była łatwa. Jednakże mam zastrzeżenia w kwestii map SPM pochodzących z analizy danych EEG-fMRI, które zostały dołączone w całości jako załączniki (A1-A36) i które w wersji papierowej doktoratu są mało czytelne. Według mnie praca zyskałaby na czytelności, przejrzystości, gdyby te najbardziej charakterystyczne wyniki pacjentów w postaci map SPM zostały włączone w tekst pracy doktorskiej np. umieszczone w wynikach na początku podrozdziału 8 i tam zostały bardziej szczegółowo omówione, gdyż to one stanowiły materiał badawczy do analizy w ramach 4-rech rozważanych modeli (Canonical, Balloon, Gamma i Glover). Natomiast za słuszne uważam przytoczenie w całości wskaźników czułości analizy statystycznej z analizy danych EEG-fMRI w załączniku B.

Rozdział 9 będący podsumowaniem pracy doktorskiej dowodzi, że autor posiadał odpowiednią wiedzę, umiejętności jak również krytyczne podejście do prowadzenia samodzielnych badań.

6. Słabą stroną pracy doktorskiej jest stosunkowo mała liczba rozważanych pacjentów z padaczką (36) oraz jej niejednorodność, gdyż zawierała osoby w wieku lat od 16 do 66 bez rozróżnienia na płeć. Niewątpliwie wskazana byłaby walidacja wyników modeli HRF dla znacznie większej populacji i dla charakterystycznych, konkretnych grup.

Ponadto, doktorant był mało aktywny w upowszechnianiu wyników swej pracy doktorskiej - dopatrzyłam się tylko jednego doniesienia konferencyjnego w 2023 (literatura [107]- Lecture Notes in Network and Systems 746, 131-146 (2023)).-gdyż to podniosłoby znaczenie jego doktoratu dla rozwoju omawianych badań w Polsce.

7. Próby poprawy analizy statystycznej danych EEG-fMRI pacjentów z padaczką są prowadzone od początku 21-szego wieku i są wciąż doskonałe, czego przykładem też jest niniejsza praca

Chciałabym podkreślić, że w doktorant jest jedną z niewielu osób w Polsce zajmujących się metodami neuroobrazowania, przy pomocy których można usprawnić proces detekcji ogniska padaczkowego, a być może jedyną osobą doskonalącą metodykę opracowania numerycznego metod neuroobrazowych dotyczących wyładowań miedzynapadowych przy użyciu jednoczesnego pomiaru EEG i fMRI.

Uważam, że wprowadzenie aplikacji HOT mogłoby przynieść korzyści diagnostyczne w praktyce klinicznej w przypadku pacjentów z padaczką, jednakże wymaga to walidacji.

8. Ewentualne piśmiennictwo uzupełniające: I. Karpiel, U. Klose, Z. Drzazga, Optimization of rs-fMRI parameters in the Seed Correlation Analysis (SCA) in DPARSF toolbox: A preliminary study. JNeuro Res. 2019;97:433-443. <https://doi.org/10.1002/jnr.24364>

9. Aplikacja HOT zaprezentowana przez doktoranta umożliwia optymalizację modelu odpowiedzi hemodynamicznej, dzięki czemu zwiększa czułość detekcji obszarów aktywacji poprzez wzrost wykrytych aktywacji i ich wielkości oraz wzrost wartości parametru t . Użycie aplikacji HOT prowadzi do zwiększenia /podniesienia wartości diagnostycznej analiz jednoczesnych badań EEG-fMRI.

Ponadto rozdział 9 będący podsumowaniem pracy doktorskiej dowodzi, że autor posiadał odpowiednią wiedzę, umiejętności jak również krytyczne podejście do prowadzenia samodzielnych badań.

W mojej ocenie praca doktorska mgr inż. Nikodema Hryniewicza ma wartości zarówno poznawcze jak i aplikacyjne.

Biorąc pod uwagę zarówno przedstawione uwagi krytyczne, jak i uzyskane interesujące wyniki badań, pragnę stwierdzić, że rozprawa doktorska p. Nikodema Hryniewicza wnosi nowe przyczynki do wiedzy w zakresie zastosowania nowoczesnego obrazowania magnetyczno-rezonansowego z równoczesnym badaniem EEG do diagnostyki padaczki na bazie wyładowań międzynaapadowych.

W mojej opinii praca 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 oraz dopuszczenie mgr inż. Nikodema Hryniewicza do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. n. fizycznych

Zofia Drzazga

