



CENTRUM ONKOLOGII – INSTYTUT
IM. MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE
ODDZIAŁ W GLIWICACH

ul. Wybrzeże Armii Krajowej 15

44-101 Gliwice

tel.: +48 32 278 80 12, 278 80 77

e-mail: Maria.Sokol@io.gliwice.pl

ZAKŁAD FIZYKI MEDYCZNEJ

Gliwice 25.02.2019 r.

RECENZJA

Pracy Doktorskiej

Mgra inż. Karola Borkowskiego

Analysis and correction of errors in diffusion tensor imaging due to gradient inhomogeneity

przedstawionej Wydziałowi Fizyki i Informatyki Stosowanej Akademii Górniczo-Hutniczej

im. Stanisława Staszica w Krakowie

Promotor pracy: dr hab. Artur T. Krzyżak

Wydział Geologii, Geofizyki i Ochrony Środowiska AGH

1. Przedmiot recenzji

Rozprawa doktorska mgra Karola Borkowskiego dotyczy modyfikacji przestrzennego rozkładu macierzy-b w technice kalibracyjnej BSD-DTI (*B-matrix Spatial Distribution in-Diffusion Tensor Imaging*) oraz określenia wpływu niejednorodności pól gradientowych na obrazowanie tensora dyfuzji. Rozprawa została napisana pod kierunkiem doktora habilitowanego Artura Krzyżaka z Wydziału Geologii, Geofizyki i Ochrony Środowiska Akademii Górniczo-Hutniczej im. Stanisława Staszica w Krakowie.

80-stronnicowa rozprawa została napisana w języku angielskim, zawiera 11 tabel, 35 rysunków, 65 pozycji w wykazie piśmiennictwa i jest podzielona na trzy części. Część pierwsza, poprzedzona streszczeniami (po polsku i angielsku) definiuje cel pracy i wyjaśnia jej strukturę. W części drugiej omówiono teoretyczne podstawy zjawiska NMR i obrazowania technikami rezonansu magnetycznego, w tym obrazowania tensora dyfuzji. Trzecia część, najobszerniejsza, prezentuje wkład własny Doktoranta obejmujący analizy teoretyczne, symulacje i eksperymenty. Większość tego materiału została opublikowana – w trzech publikacjach oryginalnych, w których Doktorant jest pierwszym autorem (pozycje piśmiennictwa: [43], IF = 2.59; [50], IF = 2.56 i [58], IF = 2.59), oraz w trzech pracach pokonferencyjnych, dwie z nich to publikacje: [47] – drugi autor i [54] – pierwszy autor, a trzecia (pozycja [48]) była prezentowana w formie plakatowej.

Struktura rozprawy odzwierciedla jej elementy składowe. Tak więc, każdy z bloków części trzeciej ma konstrukcję typową dla publikacji.

2. Ocena merytoryczna

Doktorant zajmując się określeniem wpływu niejednorodności pól gradientowych na obrazowanie tensora dyfuzji oraz korekcją macierzy b BSD-DTI, dołącza do badań nad technikami dyfuzyjnymi i metodami rekonstrukcji obrazu rozwijanymi od kilku lat przez grupę naukowców krakowskich, skupionych wokół Promotora.

Ponieważ 60-70% ludzkiego ciała to woda, obrazowanie jej ruchu w tkance – a więc obrazowanie MR zależne od dyfuzji – budzi coraz większe zainteresowanie naukowe i medyczne. W zależności od szczegółów użytych sekwencji impulsów, metod analizy danych, obszarów zastosowań i grupy badawczej odpowiedzialnej za badanie, istnieje wiele nazw i akronimów opisujących różne inkarnacje obrazowania dyfuzji technikami rezonansu magnetycznego, mających swoje zalety i wady, np. obrazowanie ważone dyfuzją (DWI), obrazowanie tensora dyfuzji w rezonansie magnetycznym (DT-MRI), obrazowania tensora dyfuzji (DTI), obrazowanie kurtozy dyfuzji (DKI), obrazowania spektrum dyfuzji (DSI), obrazowanie dyfuzji z wysoką rozdzielczością kątową (HARDI – ang. high angular resolution diffusion imaging) oraz obrazowanie metodą Q-ball (Q-ball imaging – ang. QBI). Pomimo różnych nazw, wszystkie te metody opierają się na sekwencji impulsowej wykorzystującej dodatkowo impulsy gradientowe – jest to sekwencja *pulsed gradient spin-echo* (PGSE), wprowadzona przez Stejskala i Tannera w 1965 r., a oparta na wcześniejszych pracach Hahna, Torrey'a i Douglassa. Stejskal i Tanner rozwiązali cząstkowe równania różniczkowe Blocha-Torreya dla przypadku swobodnej dyfuzji i pokazali relację między intensywnością i fazą sygnału NMR a dyfuzyjnością, które ma postać dobrze znanego równania Stejskala-Tannera. Jest ono punktem wyjścia dla teorii rozwijanej przez Doktoranta.

W eksperymencie DTI potrzebne jest wykonanie serii pomiarów z gradientami pola kodującymi dyfuzję w niewspółliniowych i niewspółplanarnych kierunkach i jednego dodatkowego pomiaru odniesienia z wyłączonymi gradientami. Następnie numerycznie wyznaczane są składowe tensora dyfuzji, a liczba kierunków gradientów zależy od badanego obiektu. Parametry gradientów dla danej sekwencji są uwzględniane w symetrycznej macierzy b . Na wartości elementów macierzy wpływają czynniki aparaturowe, takie jak gradienty obrazowe, efekty prądów wirowych i inne zakłócenia tła. Tak więc, wyniki uzyskane techniką dyfuzyjną są obarczone błędami systematycznymi. Możliwe jest dokładne wyznaczenie macierzy b , jednak wydłuża to czas akwizycji. Z kolei metody czysto analityczne także mają swoje wady. W praktyce klinicznej korzysta się z przybliżonej postaci macierzy b , odpowiedniej dla danego typu skanera MR, która udostępniana jest przez dostawców tomografów MR. Trzeba pamiętać, że prawidłowo wyznaczona macierz b oraz zarejestrowanie wystarczająco dużej liczby przejść to czynniki, które pozwalają uniknąć zafałszowania informacji o anizotropii. W ośrodkach anizotropowych gradienty obrazowe i dyfuzji oddziałują – w efekcie czego pojawiają się w macierzy b wyrazy pozadiagonalne, zazwyczaj ignorowane przez użytkownika i fałszujące macierz b , a tym samym i obliczenia DTI. Półilościowy charakter analizy danych DTI pozostaje ciągle istotnym ograniczeniem tej techniki. Aby wyniki miały charakter ilościowy i pozwalały na porównania badań, protokół pomiarowy i przetwarzanie danych obrazu muszą zostać znormalizowane. **W tę stronę kieruje się Doktorant wskazując jako cele swojej pracy doktorskiej sformułowanie matematycznej relacji między sygnałem MR a tensorem dyfuzji, dokonanie analizy wpływu niejednorodności pól**

gradientowych na obrazowanie tensora dyfuzji oraz teoretyczną walidację i rozwój map macierzy b . Tematyka taka jest więc uzasadniona zarówno z naukowego, jak i aplikacyjnego punktu widzenia.

3. Ocena szczegółowa

Część 1. Introduction (strona 9) jest wprowadzeniem w zasadniczy cel rozprawy, określa też jej strukturę.

Część 2. Background (strony 10-29) to 5-częściowe kompendium wiedzy teoretycznej, ograniczone do niezbędnego minimum potrzebnego dla rozumienia omawianych dalej zagadnień dotyczących technik NMR. Doktorant przywołuje definicje jądrowego momentu magnetycznego i wektora magnetyzacji, wyprowadza równania Blocha, dygresyjnie nawiązuje do kwantowego opisu magnetyzacji, prezentuje podstawy obrazowania, w tym techniki echa spinowego, i wreszcie opisuje teorię obrazowania dyfuzyjnego technikami rezonansu magnetycznego.

Wkład własny Doktoranta zawarty jest w części trzeciej III. **Contribution (strony 30-76)**. Ponieważ równanie Stejskala-Tannera bazuje na założeniu jednorodności gradientu dyfuzji, Doktorant w punkcie III.1 postanowił uogólnić je na przypadki niejednorodności. Korekta tensora dyfuzji nie jest trywialna. W swojej pracy Autor wykorzystał metodę BSD-DTI rozwijaną przez grupę krakowską związaną z Promotorem. Metoda ta polega na określeniu macierzy b za pomocą kalibracji przy użyciu w pomiarach anizotropowego fantomu obrazowanego przy różnych kątach rotacji.

Doktorant wykazał, że klasyczne równanie Stejskala-Tannera stanowi specyficzny przypadek uzyskanego przez niego równania uogólnionego uwzględniającego niejednorodności gradientów. Część urojona równania odpowiada przesuniętej w fazie składowej sygnału.

W bloku III.2 Doktorant rozważa od strony teoretycznej wpływ rotacji fantomu na przestrzenny rozkład macierzy b i na tej podstawie definiuje procedury kalibracji techniki BSD-DTI – zupełną, uwzględniającą niejednorodności fantomu, oraz kalibrację z użyciem fantomu jednorodnego. Następnie (III.3) analizuje wpływ niejednorodności gradientowych stosując symulacje komputerowe i porównując standardową technikę DTI z BSD-DTI. W symulacjach zadeklarowano cztery fantomy: sześcienny zbudowany z warstw szklanych rozdzielonych cienkimi warstwami wody, dwa kapilarne (wiązkowy i toroidowy) oraz izotropowy fantom wodny. Doktorant zbadał z zastosowaniem symulacji wpływ zmienności przestrzennej macierzy b i anizotropowych niejednorodności fantomu na dokładność kalibracji, a rezultaty uzyskane techniką kalibracyjną zakładającą całkowicie jednorodny fantom (uBSD-DTI) i fantom niższej jakości (BSD-DTI) porównał ze standardowym pomiarem DTI. Symulacje opierały się na założeniu, że struktura fantomu może być dokładnie zdefiniowana. Ponieważ w rzeczywistej sytuacji struktura fantomu nie jest idealna, przestrzenne własności dyfuzyjne fantomu (fantom 1) zostały zaburzone. Kalibracja rozkładu przestrzennego macierzy b opiera się na założeniu, że macierz ta zmienia się przestrzennie, więc dla każdego kierunku gradientu i każdego punktu w przestrzeni, a zatem dla każdego woksela obrazu, należy wyprowadzić indywidualną macierz b . Aby odtworzyć takie warunki, standardową macierz b zmieniono przestrzennie za pomocą trzech różnych wzorów zaburzeń (f_1 , f_2 , f_3) oraz z uwzględnieniem szumu

gaussowskiego (f_0). Symulacja potwierdziła skuteczność techniki kalibracji BSD-DTI, wykazała też, że jeśli struktura fantomu jest wysoce jednorodna, wówczas kalibracja uBSD jest wystarczająca.

W części III.5 Doktorant opisuje podobne symulacje komputerowe, które tym razem prowadzi dla uproszczonej procedury kalibracyjnej, nazwanej sBSD-DTI, a bazującej na patencie Promotora. Jeśli wkład od gradientów obrazowych do macierzy b można zaniedbać, wówczas do uzyskania rozkładu przestrzennego macierzy wystarczy trzy pozycje fantomu. Efektywność tej metody została sprawdzona dla wirtualnych fantomów 1 i 2, i porównana z kalibracjami BSD-DTI oraz DTI. Zasymulowano sześć pozycji fantomu 1 i zamapowano macierz b w pełnej procedurze kalibracyjnej, a następnie powtórzono symulacje dla trzech pozycji procedury uproszczonej. Wreszcie przeprowadzono symulacje DTI dla fantomu 2 i wyznaczono tensor dyfuzji dla czterech tensorów dyfuzji. Autor zwraca uwagę na systematyczny błąd w wyznaczaniu wartości własnych w metodzie standardowej klinicznej techniki DTI (identyfikuje tę technikę skrótem S-DTI₆). Podstawowy wniosek z tych symulacji wskazuje pełną kalibrację BSD-DTI jako najbardziej precyzyjną, jednak wersje uproszczone stanowią pewien korzystny kompromis, bowiem są prostsze i mniej czasochłonne.

W kolejnym kroku (III.6) Doktorant analizuje zależność pomiędzy orientacją fantomu w skanerze a poziomem błędów DTI. Tym razem symulacji komputerowych użyto w traktografii, aby określić wpływ zniekształceń gradientu na różnice pomiędzy rzeczywistą i zmierzoną orientacją kapilar fantomu. Symulacje wykazały, że niehomogeniczność gradientu dyfuzji, jeśli nie jest korygowana, prowadzi do błędnego wskazania kierunku kapilar. Doktorant udokumentował przewagę techniki BSD-DTI nad DTI uzyskując poprawne odwzorowanie kapilar fantomu. Średnie i maksymalne odchylenia wynosiły odpowiednio około 1° i 15° dla techniki DTI, natomiast 0.4° i 1.6° dla BSD-DTI. Co godne uwagi, odchylenie między rzeczywistą i zmierzoną orientacją jest zależne kierunkowo, co zostało potwierdzone w eksperymentalnym pomiarze MRI w polu 3 T. Finalna konkluzja tej części pracy wskazuje, że błędy można skutecznie skorygować, poprzedzając pomiar DTI za pomocą kalibracji BSD-DTI.

Podsumowanie rozprawy zawarte jest w na wstępie rozprawy, w jej streszczeniu (**strona 7**). Doktorant podkreśla potencjał procedury BSD-DTI. Konkluduje też, że uproszczona procedura, choć nie przynosi tak dużej poprawy jak pełna procedura kalibracji BSD, jednak jest bardziej praktyczna, ze względu na nadal wyższą precyzję wyznaczenia tensora dyfuzji niż w przypadku techniki nie korzystającej z kalibracji, natomiast zachowuje zyski czasowe względem pełnej procedury kalibracyjnej.

Strona edytorska i poprawność językowa pracy

Jako, że język angielski jest tylko narzędziem w mojej pracy, nie czuję się upoważniona do recenzowania poprawności językowej. Akceptuję wybór języka angielskiego – jest on uzasadniony tym, że składowe rozprawy zostały już opublikowane w piśmiennictwie naukowym, a język angielski jest językiem nauki. Uważam, że praca doktorska napisana jest ładnym językiem. Jest poprawna pod względem redakcyjnym.

Uwagi

Z obowiązków recenzenckich przedstawiam poniżej moje uwagi, które nasunęły mi się w trakcie lektury poszczególnych części rozprawy doktorskiej:

1. Uwaga dotycząca wprowadzenia teoretycznego:

Autor przytacza w części teoretycznej podręcznikowy opis podstaw NMR i równań Blocha – nie widzę powodu, aby te podstawy podstaw techniki NMR umieszczać w tak szczegółowej postaci w pracy doktorskiej. Doktorant zresztą podaje źródło podręcznikowe tej dobrze znanej wiedzy (strony 10-16, pozycje piśmiennictwa 1 i 2). Natomiast szkoda, że zważając na przedmiot rozprawy, Doktorant nie poświęcił zupełnie swojej uwagi wprowadzeniu do teorii dyfuzji.

2. Uwaga dotycząca wyprowadzenia równań Blocha:

Autor zaznacza, że stosuje się do konwencji, w której stałe pole magnetyczne jest przykładane zgodnie z osią z. Oznacza to, że składowa wektora indukcji \mathbf{B} w kierunku z jest niezerowa i wynosi B_0 , podczas gdy pozostałe mają wartość zero. Jeśli podstawimy za składowe wektora \mathbf{B} te wartości $[0, 0, B_0]$ uzyskamy wzór II.1.13b ze znakiem minus. Kłopot ze znakiem, jak mi się wydaje, będzie się propagował w dalszej części wyprowadzeń równań Blocha.

3. Uwaga dotycząca bloku III.3:

Niestety ta trudna część pracy została przedstawiona w sposób nieprecyzyjny, zmuszając do sięgania po oryginalną publikację [50] i nieustanną weryfikację ciągu myślowego Autora oraz sposobu prezentowania wyników. Na przykład Tabele 2 i 3 nie zostały w Rozprawie w należyty sposób opisane, a są dobrze opisane w publikacji. Tabela 3 odnosi się jak mierniam do wzorca f_0 , a nie f_1 . Nigdzie też Doktorant nie wspomina, że f_0 to szum gaussowski.

4. Na różnice w dokładności i precyzji pomiaru DTI, będą wpływały efekty związane z czynnikami zależnymi od lokalizacji oraz od zmiennych czasowo charakterystyk skanerów. Czy modele zaburzeń, z których Doktorant korzysta, biorą takie elementy pod uwagę?

5. Ponieważ rozprawa bazuje na materiale już opublikowanym, załuję, że Doktorant nie dołączył do dysertacji kopii publikacji i prezentowanych konferencyjnie materiałów. Są bowiem wśród prac stanowiących bazę rozprawy i takie, do których nie miałam internetowego dostępu – na przykład prace [48] i [54].

6. Na stronie 48 Autor pisze, że równania III.5.4 zostały przedstawione dla przykładowego protokołu DTI. Chodzi zapewne o zestaw III.5.4a-f ze strony 48, a nie o wzory ze strony 47 oznaczone także jako III.5.4.

7. Doktorant stosuje zamiennie oznaczenia S-DTI_B i S-DT_B (strony 49-50) – jest to drobna literówka, jednak w pracy teoretycznej, w której jest wiele oznaczeń i symboli, jednoznaczność oznaczeń jest konieczna.
8. Na stronie 49 powinno znaleźć się odwołanie do Tabeli 6, zamiast dwukrotnego do Tabeli 5.
9. Podpis Tabeli 6: czy A_DTI_B to S-DTI_B?
10. W piśmiennictwie nie zachowano staranności w prezentowaniu szczegółów pozycji piśmiennictwa – na przykład praca [51] została pozbawiona roku wydania.

Podsumowanie

Stworzenie teoretycznych podstaw dla walidacji kalibracji BSD-DTI oraz zweryfikowane eksperymentem symulacje komputerowe niewątpliwie wzmacniają metodologię BSD-DTI. Rozprawa doktorska prezentuje więc oryginalne rozwiązanie problemu badawczego i praktycznego. Tematyka jest aktualna, zawiera elementy nowości naukowej.

Uważam, że podjęty trudny temat został zrealizowany i udokumentowany prawidłowo, także w publikacjach naukowych z listy filadelfijskiej, a Autor rozprawy potwierdził w niej umiejętność prowadzenia pracy naukowej.

Doktorant wykazał w swojej dysertacji twórcze myślenie i bardzo dobrze porusza się w tematyce NMR. Komentarze zgłaszane przeze mnie w treści recenzji w żadnej mierze nie podważają istoty pracy.

Zamykając recenzję stwierdzam, że rozprawa doktorska mgra Karola Borkowskiego proponuje oryginalne rozwiązanie problemu naukowego i wypełnia wymogi ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. z późn. zm.). Wnioskuje do Rady Naukowej o dopuszczenie Pana Karola Borkowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

KIEROWNIK
Zakładu Fizyki Medycznej
prof. dr hab. Maria Sokół
Specjalista Fizyki Medycznej
Nr 032/2009.1/48