



Warszawa, 29.01.2021 r.

Dr hab. inż. Daniel Kikoła, prof. uczelni
Politechnika Warszawska,
Wydział Fizyki

Recenzja rozprawy doktorskiej Pani magister Katarzyny Pasicz

Porównanie i analiza metod wyznaczania parametrów badania wykonanego techniką IVIM (Intra-Voxel Incoherent Motion Diffusion-Weighted Imaging)

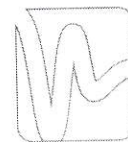
Rozprawa doktorska Pani mgr Katarzyny Pasicz dotyczy analizy możliwości zastosowania techniki IVIM-DWI (ang. Intra-Voxel Incoherent Motion Diffusion-Weighted Imaging) w diagnostyce medycznej wykorzystującej metodę rezonansu magnetycznego. Tematem pracy było porównanie oraz ocena dokładności i wiarygodności metod wyznaczenia parametrów opisujących zmiany sygnału rejestrowanego w badaniu IVIM-DWI.

Technika IVIM-DWI jest rozwinięciem metod obrazowania dyfuzyjnego (ang. Diffusion Weighted Imaging, DWI) w diagnostyce z wykorzystaniem rezonansu magnetycznego (RM). Dyfuzja cząsteczek powoduje osłabienie sygnału S rejestrowanego w badaniu RM. To osłabienie rośnie ze wzrostem parametru b , który jest zależny od gradientów impulsów pola magnetycznego, czasu trwania impulsów oraz czasu pomiędzy impulsami. Mikrokrążenie krwi w naczyniach krwionośnych (perfuzja), choć z punktu widzenia fizyki jest zupełnie innym zjawiskiem niż dyfuzja, również powoduje osłabienie sygnału S , a w nomenklaturze IVIM-DWI nazywane jest pseudodyfuzją. Do ilościowego opisu tych zjawisk wyznaczane są trzy parametry: współczynnik dyfuzji D , współczynnik pseudodyfuzji D^* oraz parametr f reprezentujący względny udział perfuzji w obserwowanym sygnale S . Te parametry obliczane są w wyniku analizy zależności sygnału IVIM-DWI od parametru b , przez dopasowanie wybranego modelu matematycznego do znormalizowanej krzywej osłabienia sygnału $S(b)/S(0)$. Taka analiza jest często zadaniem trudnym, wymagającym dużej staranności i biegłości w korzystaniu z zaawansowanych narzędzi analitycznych.

Możliwość wykorzystania IVIM-DWI w diagnostyce, w tym w onkologii, jest intensywnie analizowana w ostatnich kilku latach. Opublikowane wyniki są

Politechnika
Warszawska

ul. Koszykowa 75
00-662 Warszawa
www.fizyka.pw.edu.pl



obietujące, ale do tej pory nie została opracowana standardowa procedura szacowania wartości parametrów f , D , D^* i stosowania tej techniki w praktyce klinicznej.

Przy wdrażaniu nowych technik, czy to diagnostycznych, czy też eksperymentalnych, niezwykle ważne jest przeprowadzenie badań referencyjnych i rzetelna ocena dokładności i wiarygodności nowych metod pomiarowych. Z tego punktu widzenia wybór tematu pracy oceniam jako trafny: problem jest niezmiernie interesujący i ma duże znaczenie praktyczne.

Układ i redakcja tekstu pracy

Rozprawa podzielona jest na osiem rozdziałów, układających się w trzy części:

- Część I (rozdziały 1 – 3) to zwięzłe wprowadzenie do tematyki pracy doktorskiej, przedstawienie jej motywacji oraz celu, wraz z opisem podstaw metod statystycznych zastosowanych w pracy.
- Część II (rozdziały 4 i 5) to opis wykonanych badań oraz analizy ich wyników, w tym analizy statystycznej.
- Część III (rozdziały 6 – 8), najobszerniejsza, zawiera wyniki uzyskane w pracy, ich omówienie i interpretację oraz wnioski końcowe.

Ponadto, w rozprawie znalazły się obszerna bibliografia (70 pozycji), spisy tabel i rycin oraz dodatek z wartościami współczynnika korelacji uzyskanymi w analizach parametrów f , D , D^* .

Układ pracy jest zrównoważony, najwięcej uwagi Autorka słusznie poświęciła swoim wynikom oraz ich dyskusji. Praca jest przygotowana starannie, znalazłem tylko nieliczne usterki redakcyjne (np. niepełna informacja bibliograficzna dla pozycji [2]), a za niezręczność uznaje skracanie nazwiska jednego z pomysłodawców IVIM-DWI, Denisa Le Bihana. Wyniki zostały przedstawione na czytelnych rycinach oraz w tabelach.

Wprowadzenie i cel pracy

Pierwsza część rozdziału 2. zawiera zwięzłe wprowadzenie tematyki pracy, od podstaw fizycznych (rezonans magnetyczny) do definicji zjawiska IVIM-DWI i rejestrowanego sygnału, skończywszy na podstawowym modelu opisującego zmiany tego sygnału (model Le Bihana) i zestawieniu wyników innych prac z tej dziedziny. Druga część rozdziału 2. prezentuje metody statystyczne wykorzystane w pracy doktorskiej do dopasowania modeli do danych, oszacowania jakości dopasowania oraz porównanie użytych modeli zmiany sygnału IVIM-DWI. Zwłaszcza Tabela 1 jest interesująca, ponieważ

Politechnika
Warszawska

ul. Koszykowa 75
00-662 Warszawa
www.fizyka.pw.edu.pl



podsumowuje parametry sekwencji IVIM-DWI stosowane przez inne grupy i uwypukla brak standaryzacji tej procedury. Wprowadzenie zawiera informacje niezbędne do zrozumienia reszty pracy i jest przystępnie napisane, dzięki czemu ma również wartość edukacyjną. Zawartość tej części i sposób prezentacji materiału świadczą, moim zdaniem, o dobrym przygotowaniu teoretycznym Autorki w zakresie tematyki jej doktoratu.

Motywacja do podjęcia wybranego problemu badawczego jest klarownie określona w rozdziale 1, a szczegółowy cel pracy został jasno i poprawnie sformułowany w rozdziale 3, z wyraźnym podziałem na kolejne zadania.

Badania i analiza danych

Rozdziały 4 i 5 przedstawiają procedurę zbierania danych i ich wstępnej obróbki, następnie szczegółowy wykonanej analizy, w tym zastosowanych modeli IVIM-DWI. Oba etapy są wyczerpująco opisane, z dobrym uzasadnieniem decyzji dotyczących wyboru parametrów badań. Dobór zastosowanych metod statystycznych, służących ocenie jakości dopasowania modeli do danych oraz porównaniu modeli, nie budzi moich zastrzeżeń.

Statystyczna analiza danych jest rozbudowana, została wykonana z dbałością o szczegóły i zgodnie z regułami sztuki. Mam tylko uwagę, że warto byłoby rozważyć metodę dopasowania, która jest mniej czuła na obserwacje odstające (taką cechą ma wspomniana przez Autorkę metoda wykorzystująca statystykę bayesowską).

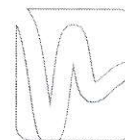
Uzyskane wyniki i ich dyskusja

Rezultaty wykonanych badań i analiz zostały zamieszczone w rozdziale 6 oraz w dodatku do pracy, a ich dyskusja w rozdziale 7. Lista wyników jest bardzo obszerna i obejmuje wartości parametry f , D , D^* wyznaczone różnymi metodami dla badanych narządów, parametry rozkładów f , D , D^* , współczynniki zmienności, korelacje między parametrami różnych modeli, analizę ważonych reszt sum kwadratów oraz wartości kryterium informacyjnego Akaikgo i Bayesowskiego kryterium informacyjnego Schwartz. Ponadto, Autorka wykonała testy statystyczne dla zgodności rozważanych modeli z modelem Le Bihana.

Dyskusja wyników w rozdziale 7 jest najciekawszą częścią pracy. Autorka systematycznie omawia otrzymane rezultaty i krytycznie je analizuje, odnosząc się przy tym do innych opublikowanych prac. Autorka trafnie identyfikuje główny problem w jej badaniach tj. duże niepewności w danych wejściowych. Główną konkluzją pracy jest to, że dla analizowanych danych żaden z

Politechnika
Warszawska

ul. Koszykowa 75
00-662 Warszawa
www.fizyka.pw.edu.pl



zastosowanych modeli IVIM-DWI nie dał w pełni satysfakcjonujących wyników, a stosowanie uproszczeń jest zupełnie nieuzasadnione. Wnioski przedstawione w rozdziałach 7 i 8 są spójne, dobrze uargumentowane i nie budzą moich wątpliwości. Ponadto, Autorka omawia krótko możliwe kierunki dalszych badań, dających nadzieję na lepszą dokładność wyznaczenia parametrów f , D , D^* .

Uwagi krytyczne i pytania

Poniżej znajdują się uwagi krytyczne i pytania, które nasunęły mi się podczas czytania pracy. Proszę je traktować jako zaproszenie do dyskusji podczas jej obrony.

W moim odczuciu w rozdziale 2 zabrakło szerszego przeglądu obecnego stanu wiedzy związanego z wybranym problemem badawczym, w tym krótkiego opisu metod stosowanych do szacowania parametrów f , D , D^* oraz dokładności ich wyznaczenia w innych pracach. Tabela 1 jest dobrym źródłem informacji, ale uzupełnienie jej o wspomniane wyżej informacje pozwoliłoby umieścić wyniki Autorki w szerszym kontekście. Przyznać trzeba jednak, że taka dyskusja, choć ograniczona, znalazła się jednak w rozdziale 7.

Ryciny 12 – 15 przedstawiają tylko dodatnie wartości f , D , D^* . Rozumiem motywację takiej prezentacji wyników, ale interesujące byłoby również pokazanie, jak często występowały wartości ujemne parametrów f i D . Można to odczytać zliczając brakujące punkty, ale wykres obejmujący wartości ujemne byłby łatwiejszy w interpretacji.

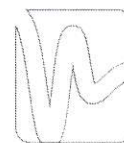
Jak słusznie zauważyła Autorka, główną przyczyną napotkanych problemów jest jakość danych wejściowych, a konkretnie znaczne niepewności wartości $S(b)/S(0)$. Opis w pracy wskazuje, że Autorka starannie wybrała dane do analizy, między innymi sprawdzając, czy mierzone wartości sygnału IVIM-DWI mają rozkład normalny. W tym miejscu warto byłoby zamieścić przykładowe histogramy tych wartości wejściowych, żeby czytelnik mógł sam się o tym przekonać oraz ocenić rozrzut danych.

Analizując wykresy $S(b)/S(0)$ nasunęło mi się kilka pytań, związanych z przygotowaniem danych do analizy oraz procedurą dopasowania do nich modeli:

- Biorąc pod uwagę, że pierwsza składowa sygnału szybko zanika, warto byłoby zwiększyć liczbę punktów pomiarowych dla małych wartości b , na co Autorka zresztą sama wskazała. Czy na etapie planowania i realizacji badań były jakieś problemy lub ograniczenia, które w praktyce uniemożliwiły zwiększenie liczby punktów pomiarowych dla $b < 50 \text{ s/mm}^2$?

Politechnika
Warszawska

ul. Koszykowa 75
00-662 Warszawa
www.fizyka.pw.edu.pl



- Jakie są główne źródła niepewności w danych? Czy to fluktuacji statystyczne, czy może niepewności związane z metodą pomiarów?
- Rys. 24 wskazuje, że główny problem w dopasowaniu modelu do danych wynika z dużych niepewności wyników $S(b)/S(0)$. Jak duży wkład ma w tym przypadku niepewność $S(0)$? Czy zwiększenie dokładności wyznaczenia $S(0)$, np. przez zwiększenie liczby powtórzeń, mogłoby pomóc?
- Załóżmy, że dysponujemy danymi bardzo dobrej jakości i wyznaczamy dla tego zestawu korelację między parametrami f , D , D^* . Czy takie dodatkowe informacje można zastosować do innych analiz, żeby poprawić zbieżność procedury dopasowania oraz precyzję wyznaczenia parametrów f , D , D^* ?

Podsumowanie

Przedstawione w pracy doktorskiej rezultaty badań są interesujące i wartościowe, choć wynikające z nich wnioski nie są optymistyczne. Zamieszczone wyniki wskazują, że Autorka bardzo dobrze opanowała metody analizy danych eksperymentalnych, oceny ich wiarygodności oraz analizy statystycznej. Wymienione w recenzji uwagi krytyczne nie wpływają na moją końcową pozytywną ocenę pracy i jej wartości merytorycznej.

Z punktu widzenia samodzielnego prowadzenia badań bardzo istotna jest przy tym krytyczna analiza otrzymanych rezultatów oraz identyfikacja źródeł napotkanych problemów, którą Autorka przedstawiła w rozdziale 7. Może to pozwolić na ulepszenie eksperymentu w kolejnym podejściu i być może przybliżyć sukces, czyli opracowanie wiarygodnej i użytecznej w praktyce metody wyznaczania parametrów IVIM-DWI. Dlatego sądzę, że Autorka ma wymaganą umiejętność samodzielnego prowadzenia badań naukowych.

Uważam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa spełnia wymagania stawiane pracom doktorskim i wnioskuję o dopuszczenie Pani mgr Katarzyny Pasicz do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Daniel Kikoła

Politechnika
Warszawska

ul. Koszykowa 75
00-662 Warszawa
www.fizyka.pw.edu.pl