

Emerytowany profesor zw. Uniwersytetu Śląskiego
Wydział Nauk Ścisłych i Technicznych
Instytut Fizyki im. Augusta Chelkowskiego

Recenzja pracy doktorskiej pt. **„Przetwarzanie dużych zbiorów danych MRI i MRS – opracowanie subpopulacyjnego atlasu MRI dla populacji polskiej oraz scharakteryzowanie metabolicznych zmian rozwojowych obserwowanych techniką 1H MRS”** mgr inż. Marka Kijonki

W ostatnich dziesięcioleciach obserwuje się szybki rozwój wyspecjalizowanych technik rezonansu magnetycznego, które obok tomografii komputerowej (TK) stają się jedną z najważniejszych technik obrazowania medycznego. Warto podkreślić, że obrazowanie przy pomocy rezonansu magnetycznego (MRI) umożliwia uzyskanie informacji o anatomii człowieka w stanie normy jak i patologii w sposób nieinwazyjny (bez użycia promieniowania jonizującego) w przeciwieństwie do TK. Ponadto spektroskopia rezonansu magnetycznego (MRS) *in vivo* i *in vitro* dostarcza ważnych informacji o podłożu biochemicznym aktywności mózgu i dlatego znalazła zastosowanie w diagnostyce zaburzeń neurobiochemicznych, guzów mózgu, chorób neurologicznych i psychicznych. Stąd praca doktorska Marka Kijonki dotycząca MRI i MRS dobrze wpisuje się w aktualne trendy badań.

Praca doktorska licząca 108 stron, przedstawiona mi do recenzji, ma formę przewodnika po czterech artykułach opublikowanych w czasopismach naukowych o międzynarodowym znaczeniu:

(1) *Whole Brain and Cranial Size Adjustments in Volumetric Brain Analyses of Sex- and Age-Related Trends*; Marek Kijonka, Damian Borys, Krzysztof Psiuk-Maksymowicz, Kamil Gorczewski, Piotr Wojcieszek, Bartosz Kossowski, Artur Marchewka, Andrzej Świerniak, Maria Sokół, Barbara Bobek Billewicz.; *Frontiers in Neuroscience*, April 2020 /volume 14/ article 278 14:278; DOI: 10.3389/fnins.2020.00278

(2) *Non-parametric MRI Brain Atlas for the Polish Population* Damian Borys, Marek Kijonka, Krzysztof Psiuk-Maksymowicz, Kamil Gorczewski, Lukasz Zarudzki, Maria Sokół, Andrzej Świerniak: *Frontes in Neuroinformatics* October 2021 / vol.15 / article 684759 (IF= 4,081)

(3) *Metabolic heterogeneity of the normal human brain: multivariate analysis of 1H MRS in vivo spectra acquired at 3T*; Agnieszka Skorupa, Lukasz Boguszewicz, Marek Kijonka, Maria Sokół: *Metabolomics* (2017) 13:34 (IF=3,511)

(4) *NMR-based metabolomics in pediatric drug resistant epilepsy – preliminary results*; Lukasz Boguszewicz, Ewa Jamroz, Mateusz Cizek, Ewa Emich-Widera, Marek Kijonka, Tomasz Banasik, Agnieszka Skorupa, Maria Sokół, *Scientific reports* (2019) 9:15035 (IF=3.998)

Wszystkie 4 prace są wielo-autorskie; w których doliczyłam się aż 16 współautorów. Jednakże ma to uzasadnienie w tym, że w ostatnich czasach rozeznanie problemu naukowego z dziedziny medycyny często wymaga oprócz lekarzy udziału różnych specjalistów (fizyków, inżynierów, informatyków), aby można publikować wartościowe, rzetelnie opracowane wyniki badań z NMR. Prace zespołowe są konieczne i coraz częściej spotykane. Zatem współautorstwo prac nie obniża wartości wkładu pracy doktoranta. Jednakże w takich przypadkach konieczne są oświadczenia współautorów. W przewodniku po publikacjach znajduje się 8 oświadczeń autorskich, które punktuja, że możliwe są do wyodrębnienia części prac wskazujące na indywidualny wkład mgr Marka Kijonki. Niestety wkłady doktoranta nie zostały określone ilościowo a jedynie jakościowo. Poza promotorem prof. Marią Sokół, która uczestniczyła w planowaniu każdego badania, ich realizacji i pisaniu artykułów, zwracają jeszcze uwagę dwie osoby Damian Borys oraz Krzysztof Psiuk-Maksymowicz. Ich nazwiska znajdują się w początkowej części listy autorów dwóch ważnych publikacji (1) i (2), co sugeruje ich znaczący wkład do tych publikacji. Marek Kijonka jest pierwszym autorem w publikacji (1) a drugim w publikacji (2) co według mnie, można uznać jako Jego dominującą rolę w tych pracach, jeśli przyjmujemy, że kolejność nazwisk w publikacjach pokrywa się z faktycznym wkładem autorów w publikację.

Ponadto w publikacjach 1, 2 i 4 na końcu artykułów umieszczony jest oficjalnie wkład poszczególnych autorów, choć nie określono procentowego wkładu współautora, co ułatwiłoby recenzentowi ocenę ilościowego wkładu pracy doktoranta w problematykę. Przyjęto więc, że kolejność nazwisk w publikacjach praktycznie jest adekwatna do wkładu pracy.

W przewodniku po publikacjach mgr inż. Marek Kijonka przedstawił: Założenia pracy, Cel pracy, Materiały i metody, Omówienie wyników i Wnioski. Dołączył również kopie oryginałów publikacji poprzedzając je krótkimi opisami. Warto podkreślić, że wszystkie te publikacje mają stosunkowo wysoki wskaźnik cytowań – IF (od ang. Impact factor) około 4, co dowodzi ich wartości naukowej.

Przejdę teraz do szczegółowej oceny poszczególnych części rozprawy doktorskiej.

Założenia pracy i jej cel. W tej części przedstawiono krótko historię obrazowania metodą NMR skupiając się na początkach obrazowania morfologicznego i metabolicznego mózgowia. Szkoda jednak, że autor zawęził swój wywód do rezonansu magnetycznego na jądrami wodoru. Praca zyskałaby na wartości, gdyby odnotowano w niej prace obrazowania przy pomocy ^3Na , ^{17}O czy na spolaryzowanych gazach ^3He i ^{129}Xe . Doktorant zwrócił również uwagę na zjawisko atrofii mózgu z wiekiem i zależność od płci, co jest szeroko badane w ostatnim 20-leciu.

Celem pracy doktorskiej, jak napisał autor, było wyznaczenie wzorców morfologicznych i metabolicznych dla zdrowej i etnicznie jednorodnej populacji z regionu Górnego Śląska na podstawie obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (MRI) i spektroskopowego *in vivo* i *in vitro* (^1H MRS) w funkcji płci i wieku. Brakuje mi jednak w celach pracy odniesienia się do tytułu pracy, czyli określenia roli przetwarzania dużych zbiorów danych MRI i MRS, co jak rozumiem stanowiło jego indywidualny wkład do badań.

Materiały i metody. Metody badań stosowane przy zbieraniu danych pomiarowych zostały opisane przez Doktoranta profesjonalnie, świadcząc o dobrym rozeznanii tematu realizowanego w Narodowym Instytucie Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie oddział Gliwice oraz na Śląskim Uniwersytecie Medycznym w Katowicach (zaakceptowanego przez komisję bioetyczne tychże instytucji; dodatkowo w przypadku dzieci uzyskano pisemną zgodę rodzica/opiekuna prawnego)

W mojej opinii, wkład w metodykę mgr Marka Kijonki polegał przede wszystkim na wybraniu i użyciu odpowiednich analiz jedno- i wielowymiarowych przy opisie zmian wolumetrycznych i metabolicznych w różnych strukturach mózgu. Zwraca uwagę oryginalna metoda analizy wpływu wieku na profile metaboliczne małych dzieci zaprezentowana w publikacji (4).

Omówienie wyników. Głównym osiągnięciem Doktoranta, według mnie, jest Jego wkład w powstanie publikacji (1) i (2).

W artykule (1) przedstawiono analizy wolumetryczne mózgowia dla stosunkowo szerokiej grupy (96-osobowej w wieku od 20 do 66 lat) zdrowych mieszkańców Górnego Śląska z uwzględnieniem wieku i płci. Objętości istoty białej (WM), szarej (GM) i płynu mózgowego (CSF) a następnie całego mózgu (TBV) były liczone na podstawie danych z badań metodą rezonansu magnetycznego z użyciem systemu Philips Achieva 3T. Analizie zostały poddane nie tylko ogólne struktury mózgowia takie jak GM, WM i CSF (najczęściej używane) ale również 14 struktur podkomorowych (hipokamp, HIP, wzgórze THA, jądra ogoniastego CAU, gałka biała PAL, ciało migdałowe AMY, jądro połączone ACC dla obu półkul mózgu). Obliczenia objętości poszczególnych składowych mózgowia wykonano z wykorzystaniem ogólnych modeli liniowych (GLM) normalizując je do całkowitej objętości mózgu (TBV) oraz objętości wewnątrzczaszkowej (ICV). Przeprowadzone analizy potwierdziły ogólną atrofię mózgowia zależną od wieku i płci i dostarczyły szczegółowych informacji o trendach zmian dla poszczególnych struktur podkorowych dla zdrowej i etnicznie jednorodnej populacji reprezentatywnej dla Górnego Śląska.

Wkład Marka Kijonki (pierwszego autora) w tej publikacji został wprost określony w artykule i obejmował statystyczną analizę i interpretację, wybór metodologii i jej optymalizację, przygotowanie i obliczanie danych oraz udział w pisaniu manuskryptu, co świadczy o Jego umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.

Wyniki badań zależności wolumetrycznych mózgowia dorosłych osób obu płci zebrane w publikacji (1) posłużyły do powstania publikacji (2), czyli „Nieparametrycznego MRI Atlasu Mózgu dla Polskiej Populacji”. Postępujący rozwój analiz obrazów NMR idzie w parze z tworzeniem atlasów mózgowych, które mogą być oparte na statystykach parametrycznych lub nieparametrycznych. W omówieniu wyników Autor zwrócił uwagę, że mapy probalistyczne zawartości struktur tkankowych różniły się w sposób istotny w zależności od użytej metody (parametrycznej i nieparametrycznej) jak również grupy populacyjnej, co oznacza, że nie istnieje jeden uniwersalny atlas ludzkiego mózgowia.

Należy podkreślić, że Doktorant miał istotny wkład w powstanie pierwszego nieparametrycznego MR atlasu mózgu dla populacji polskiej – mieszkańców Górnego Śląska z uwzględnieniem trzech głównych klas tkanek GM, WM i CSF. Otrzymane atlasy dla homogenicznej populacji polskiej mieszkańców Górnego Śląska uwzględniające płeć i wiek zostały udostępnione na stronie internetowej (<https://www.ziemowit.hpc.polsl.pl>) co umożliwia ich praktyczne wykorzystywanie do interpretacji medycznych jak również w analizach porównawczych.

M. Kijonka brał również udział w wyznaczaniu profili metabolicznych w populacji zdrowych, dorosłych ochotników z regionu Górnego Śląska metodą spektroskopii protonowego rezonansu magnetycznego (publikacja 3) oraz szlaków metabolicznych ^1HMR *in vitro* surowicy krwi dzieci z epilepsją w funkcji wieku w porównaniu z grupą referencyjną (publikacja 4). Prace te miały na celu zbudowanie wiarygodnego wzorca cech neurometabolicznych dorosłych i dzieci aby można było z nich korzystać przy interpretacji zmian chorobowych metabolizmu.

W ramach pracy (3) zbadano zróżnicowanie stężeń metabolitów mózgowych w 9 lokalizacjach anatomicznych w stosunkowo licznej, jednorodnej etnicznie populacji dorosłych ochotników (28 mężczyzn i 43 kobiety w wieku 18-36 lat) ze względu na płeć. Na uwagę w tej pracy zasługuje zastosowanie wieloczynnikowej analizy poziomów metabolitów w różnych obszarach korowych i podkorowych, dzięki czemu można było pogłębić wiedzę o heterogeniczności metabolicznej mózgowia osób zdrowych.

Szczególnie zainteresowała mnie praca (4), która jak napisano w jej konkluzji, jest „prawdopodobnie pierwszą próbą opisu dotyczącą profili metabolicznych małych dzieci” (1-36 miesięcy) z epilepsją w porównaniu z grupą referencyjną nie wykazującą zaburzeń metabolicznych w oparciu o widma ^1H NMR. Interpretacja wyników medycznych ze względu na małą liczebność podgrup i zróżnicowany stopień zaawansowania choroby wymagała dużej wiedzy i zastosowania zaawansowanych metod analizy. Wkładem doktoranta do powstania tej publikacji był opis wpływu wieku na poziom 4 ważnych metabolitów surowicy krwi: choliny, mleczanów, mrówczanu i metylosulfonylometanu w grupie małych dzieci oraz określenie i modelowanie zmian w surowicy krwi spowodowanych epilepsją. Ustalenie profilu metabolicznego dzieci w wieku intensywnego rozwoju jest niewątpliwie bardzo wskazane i przyczyni się do ułatwienia diagnostyki i terapii. Jednakże potrzebne są dalsze badania i ich walidacja na większej grupie dzieci.

Wnioski. Końcowe wnioski podane przez doktoranta (str.26) są ogólnie słuszne. Jednakże oczekiwałabym też wniosku *explicite* dotyczącego znaczenia przetwarzania dużych zbiorów danych MRI i MRS, sygnalizowanego w tytule doktoratu.

Uważam, że wyodrębnione wkłady polegające, w mojej opinii głównie, na opracowaniu zmian wolumetrycznych i metabolicznych mózgu z uwzględnieniem ważnych podstruktur systemu ośrodkowego układu nerwowego przy użyciu analiz jedno- i wielowymiarowych przyczyniły się do zbudowania wzorców profili morfologicznych i metabolicznych ze względu na płeć i wiek. Warte podkreślenia jest to, że wyniki badań zaprezentowane w analizowanych publikacjach mogą być praktycznie wykorzystywane do pogłębienia diagnostyki metodą NMR populacji polskiej Górnego Śląska a w efekcie do skuteczniejszej terapii.

Podsumowując, mgr Marek Kijonka miał udział, w różnym ale istotnym stopniu, przy opracowaniu koncepcji badań, zbieraniu, weryfikacji i przetwarzaniu danych oraz redagowaniu wymienionych manuskryptów. Moim zdaniem wyodrębnione wkłady pracy, potwierdzone przez większość współautorów są wystarczające aby stanowić podstawę Jego doktoratu.

Biorąc pod uwagę zarówno interesujące wyniki badań jak i przedstawione uwagi krytyczne, pragnę stwierdzić, że rozprawa doktorska Marek Kijonki dotycząca przetwarzania dużych zbiorów danych MRI i MRS wnosi nowe przyczynki do wiedzy w zakresie diagnostycznego zastosowania obrazowania i spektroskopii rezonansu magnetycznego 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. Marka Kijonki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.