

Prof. dr hab. Ryszard Krzyminiewski

Poznań, 30 grudnia 2014 r.

Wydział Fizyki

Uniwersytet im. Adama Mickiewicza

Poznań

RECENZJA

pracy doktorskiej mgr Magdaleny Jabłońskiej

pt. „Parametryzacja danych czynnościowych pochodzących z retrospektywnego obrazowania magnetyczno-rezonansowego serca w opisie mysich modeli schorzeń układu krążenia”.

Przedstawiona mi do recenzji praca doktorska wykonana została w Zakładzie Tomografii Magnetyczno-Rezonansowej Instytutu Fizyki Jądrowej im. Henryka Niewodniczańskiego PAN w Krakowie pod kierunkiem prof. dr hab. Henryka Figiela. Praca doktorska zawiera łącznie 94 strony, w tym 89 pozycji bibliografii.

Temat pracy doktorskiej dotyczący zastosowania obrazowania czynności serca myszy metodą magnetycznego rezonansu, biorąc pod uwagę fakt, że choroby układu krążenia są przyczyną największej liczby zgonów w Polsce, jest bardzo aktualny nie tylko w aspekcie badań naukowych ale także z punktu widzenia aplikacji klinicznych.

W części wstępnej swojej pracy Autorka omawia potrzebę badań czynnościowych zmian powierzchni przekroju/objętości komór serca szczególnie w przypadku rozwoju zmian patologicznych i niewydolności mięśnia sercowego. Autorka formułuje także cel swojej pracy jako opracowanie metody parametryzacji czynności skurczowo-rozkurczowej serca w zastosowaniu do mysich modeli niewydolności serca. W dalszej części pracy Doktorantka omawia podstawowe własności pracującego serca w fazie skurczu i rozkurczu, prezentuje różnego rodzaju parametry np. pojemność minutową frakcji wyrzutowej pozwalające scharakteryzować i opisać stan mięśnia sercowego szczególnie w sytuacji rozwijającej się niewydolności serca. W rozdziale 2.2 przedstawiono mysie modele układu krążenia, które poprzez odpowiedni dobór cech genetycznych są narażone na rozwój niewydolności mięśnia sercowego o różnym fenotypie np. kardiomiopatii rozstrzeniowej, zaburzeń czynności

rozkurczowej, rozwoju zmian miażdżycowych itd. W tej części pracy Autorka uzasadnia wybór do badań dwóch rodzajów szczepów myszy: Tgαq*44- szczep o predyspozycji do rozwoju kardiomiopatii rozstrzeniowej i apoE/LDLR-/- - szczep u którego rozwija się miażdżycza naczyń wieńcowych i obwodowych. Następnie Doktorantka omawia wady i zalety metod obrazowania czynności serca: metodą rezonansu magnetycznego (obrazowanie magnetyczno-rezonansowe CMR) i metodą echokardiografii. Podstawą obrazowania czynności serca jest zarejestrowanie czasowej zależności zmian powierzchni przekroju określonej warstwy serca najczęściej lewej komory. Bardzo często wyznacza się w ten sposób takie parametry jak powierzchnia przekroju mięśnia sercowego lub objętość lewej komory w czasie skurczu i rozkurczu nie analizuje się jednak dynamiki pracy serca a więc jak w funkcji czasu zmieniają się te parametry. Dlatego analiza czasowej zależności zmian powierzchni przekroju danej warstwy lewej komory serca tzw. TAC lub objętości lewej komory tzw. TVC mogą stanowić podstawę oceny stanu mięśnia sercowego i jego czynnościowej wydolności. W rozdziale 2.5 Autorka omawia dotychczasowe metody parametryzacji krzywych czasowych TAC i TVC oraz problemy rozdzielczości przestrzennej i czasowej w obrazowaniu CMR. Uzasadnia również potrzebę opracowania do celów diagnostycznych parametryzacji krzywych przebiegów czasowych TAC i TVC i swój wybór parametryzacji liniowych segmentów krzywej czasowych zmian powierzchni przekroju lewej komory.

Rozdział 3 pracy doktorskiej poświęcony jest opisaniu podstaw obrazowania metodą rezonansu magnetycznego zwierząt a przede wszystkim pracującego serca myszy. W związku małymi rozmiarami obiektu i z szybkim pulsem podstawowe problemy obrazowania związane są z synchronizacją rejestrowanych obrazów z czynnością elektryczną/mechaniczną serca oraz z ruchami oddechowymi. Autorka do synchronizacji obrazów CMR pracującego serca wykorzystwała dwie techniki: prospektywną synchronizującą obrazy z tzw. załamkiem R zapisu elektrokardiograficznego i retrospektywną wykorzystującą niekodowany przestrzennie sygnał magnetycznego rezonansu odpowiadający zmianom objętości krwi w pracującym sercu w trakcie pomiaru.

Rozdział 4 poświęcony jest omówieniu koncepcji modelu segmentowej regresji liniowej opisującego czynnościowe zmiany powierzchni przekroju lewej komory serca jako dopasowanie lokalnie liniowymi funkcjami nieliniowej krzywej tych zmian. Omówiony jest także sposób wyboru i optymalizacji takiego modelu z wykorzystaniem kryterium informacyjnego Akaike.

W rozdziale 5 Autorka prezentuje wyniki zastosowania proponowanej metody liniowej regresji segmentowej do analizy krzywych TAC wybranych grup myszy serii apoE/LDLR^{-/-}, Tgαq*44 i odpowiadających im grup kontrolnych myszy C57BL/6J i FVB. Na początku prezentuje rezultaty porównań wybranych parametrów wyznaczonych metodą liniowej regresji segmentowej i ręcznej analizy przeprowadzonej przez doświadczonego interpretatora stwierdzając ich dobrą korelację. Przedstawia wyniki analizy czynności serca dla myszy ze szczepu apoE/LDLR^{-/-} w stanie spoczynkowym i w trakcie próby obciążeniowej po podaniu dopaminy w dwóch dawkach. Dyskutuje optymalizację parametrów jakości rekonstrukcji obrazów dochodząc do wniosku że optymalna liczba akumulacji wynosi 150-200, co daje 60 klatek obrazu na cykl pracy serca (FPC=60). Następnie Autorka przeprowadza analizę wyników badań szczepu myszy 2 i 8 miesięcznego Tgαq*44 i odpowiadającego mu modelu myszy zdrowych FVB, porównując takie parametry jak zmiany powierzchni przekroju określonej warstwy lewej komory (tzw. TAC), parametry charakteryzujące tempo wyrzutu i napełniania lewej komory serca i porównanie czynności warstwy środkowej i podstawnej lewej komory na podstawie analizy zmian parametrów czasowych określonych fragmentów aproksymowanego modelu krzywej TAC.

Rozdział 6 zawiera dyskusję wyników. Doktorantka ponownie omawia szczegółowo swój model aproksymacji krzywej czynnościowej zmian powierzchni przekroju wybranej warstwy lewej komory serca myszy. Uzasadnia wybór optymalnych parametrów akwizycji danych takich jak ilość ramek na cykl pracy serca (FPC=60), minimalną liczbę powtórzeń (NR=150-200) przy czasie akwizycji rzędu 2.5 -3 minut. Autorka stwierdza, że optymalną metodą obrazowania serca CMR jest retrospektywna metoda analizy danych polegająca na synchronizacji akwizycji danych wewnętrznym sygnałem magnetycznego rezonansu MR. W dalszej części rozdziału 6 Doktorantka analizuje zmiany parametrów wyznaczonych przy pomocy proponowanej analizy modelem liniowej regresji segmentowej pod kątem wczesnego wykrywania zmian niedokrwiennych i niewydolności mięśnia sercowego. Autorka konkluduje, że dzięki zastosowaniu jej modelu możliwe jest wczesne stwierdzenie niekorzystnych zmian i przebudowy mięśnia sercowego wyznaczając parametry charakteryzujące czynność skurczową i rozkurczową mięśnia sercowego.

W rozdziale 7 Autorka formułuje 4 wnioski na podstawie zebranych danych.

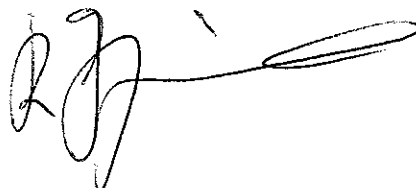
Do najważniejszych osiągnięć Doktorantki zaliczam opracowanie protokołu pomiarowego obrazowania pracy serca myszy metodą rezonansu magnetycznego CMR w którym zoptymalizowała takie parametry jak liczbę ramek, liczbę powtórzeń, czas akwizycji itd. Również opracowanie modeli regresji liniowej krzywej zmian powierzchni przekroju lewej komory i ich przeanalizowanie pod względem dokładności odtwarzania rzeczywistych przebiegów krzywej TAC w funkcji ilości wyróżnianych segmentów krzywej, ich uściślenia w zależności od ilości gromadzonych danych, uwzględnienia stanu fizjologicznego badanego zwierzęcia i poddaniu go próbie obciążeniowej zasługuje na wyróżnienie. Pomimo prostoty opisanego modelu moim zdaniem może on być bardzo przydatny w procesie diagnozowania zmian prowadzących do niewydolności mięśnia sercowego. Wykazanie, że obserwacja kurczliwości i relaksacji warstwy podstawnej mięśnia sercowego może być bardziej przydatna w procesie diagnozowania wczesnych zmian niewydolnościowych serca aniżeli klasyczna obserwacja powierzchni przekroju na poziomie warstwy środkowej lewej komory, także uważam za znaczące osiągnięcie doktorantki. Należy podkreślić dużą aktywność publikacyjną doktorantki, która jest współautorem 9 publikacji.

Do uwag krytycznych zaliczyłbym używanie przez Doktorantkę bardzo dużej ilości skrótów nazw. Ponieważ w pracy nie zamieszczono listy tych skrótów wraz objaśnieniami, czytanie rozprawy doktorskiej ze zrozumieniem jest bardzo uciążliwe szczególnie dla osoby nie zaznajomionej ze specjalistyczną terminologią związaną z obrazowaniem serca i utrudnia wykorzystanie wyników pracy przez osoby zajmujące się diagnostyką kardiologiczną. Z rozprawy nie wynika jednoznacznie jaki był wkład pracy Doktorantki w procesie wykonywania pomiarów badanych zwierząt. Czy Doktorantka brała czynny udział w procesie pomiarów CMR czy tylko wykorzystwała istniejące już wyniki pomiarów i opracowała do tych wyników model regresji liniowej oraz optymalny protokół akwizycji danych? Do większych braków pracy zaliczyłbym praktycznie brak dyskusji i porównania uzyskanych parametrów charakteryzujących niewydolność mięśnia sercowego z badaniami echokardiograficznymi. Niektóre z przedstawionych parametrów i danych są mało czytelne np. Rys.8, opisy wykresów a szczególnie nazwy jednostek poszczególnych osi są często niejednoznaczne np. Rys.16, powierzchnia krzywej TAC jest podawana w jednostkach umownych normalizowanych a czasami w mm^2 . Także niektóre wnioski i stwierdzenia w dyskusji wyników bez przeprowadzenia porównania opracowanego modelu z badaniami

echokardiograficznymi wydają się być przedwczesne. Te niedociągnięcia nie umniejszają jednak zasadniczej wartości pracy.

Podsumowując mogę stwierdzić, że Doktorantka zrealizowała postawione cele i udowodniła postawione tezy. Wnioski końcowe Autorki uważam za uzasadnione.

Dlatego stwierdzam, że rozprawa doktorska mgr Magdaleny Jabłońskiej spełnia wymagania stawiane rozprawom doktorskim w rozumieniu Ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym i wnoszę do Rady Wydziału Fizyki i Informatyki Stosowanej Akademii Górniczo-Hutniczej im Stanisława Staszica w Krakowie o dopuszczenie mgr M. Jabłońskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

A handwritten signature in black ink, consisting of stylized initials and a long horizontal stroke extending to the right.