

Kraków, 1 marzec 2019

Dr hab. Władysław Węglarz, Prof. IFJ PAN
Zakład Tomografii Magnetyczno-Rezonansowej
Instytut Fizyki Jądrowej PAN

Recenzja pracy doktorskiej mgr inż. Karola Borkowskiego zatytułowanej: „Analysis and correction of errors in diffusion tensor imaging due to gradient inhomogeneity”

Celem pracy doktorskiej „Analysis and correction of errors in diffusion tensor imaging due to gradient inhomogeneity” zrealizowanej przez mgr inż. Karola Borkowskiego pod kierunkiem Promotora dr ha. Artura Krzyżaka, było wykonanie analizy teoretycznej, symulacji numerycznych oraz weryfikacji eksperymentalnej związanych z zagadnieniem występowania oraz korekty błędów w pomiarach tensora dyfuzji w obecności niejednorodnych gradientów pola magnetycznego.

Zagadnienie, którego rozwiązania podjął się doktorant jest bardzo istotne, jako że jakość obrazów traktograficznych wiązek nerwowych w mózgu jest zależna od jednorodności gradientów pola magnetycznego, wykorzystywanych w pomiarach składowych tensora dyfuzji. Standardowo, kalibracja gradientów w skanerach klinicznych ograniczona jest do całego pola widzenia, bez uwzględnienia lokalnych odkształceń gradientów. Nieskorygowane lokalne odstępstwa od jednorodności mogą skutkować błędnymi wartościami składowych tensora dyfuzji oraz zniekształceniami wyznaczonych na podstawie tych pomiarów przebiegów wiązek nerwowych.

Przedstawiona do oceny rozprawa jest napisana w języku angielskim, ale zawiera też krótkie streszczenie w języku polskim. Została zredagowana w logicznym porządku. W części I zawiera krótkie Wprowadzenie, w którym Doktorant przedstawił cel pracy, motywację do jej podjęcia oraz strukturę rozprawy. Zasadnicza treść pracy podzielona jest na dwie części: część II - literaturowa poświęcona jest opisowi zjawiska magnetycznego rezonansu jądrowego i techniki obrazowania magnetyczno-rezonansowego, w tym w szczególności obrazowania tensora dyfuzji. Ten rozdział zawiera też opis przyczyn niejednorodności gradientów pola magnetycznego oraz technik ich korygowania, ze szczególnym uwzględnieniem zagadnienia niejednorodności macierzy gradientowej (tzw. macierzy b). Część III zawiera wkład autora, napisany w przeważającej większości w oparciu o kilka publikacji własnych. Dwa pierwsze rozdziały poświęcone są zagadnieniom teoretycznym. W pierwszym Autor przedstawia matematyczną relację pomiędzy dyfuzyjnie ważonym sygnałem MRI a tensorem dyfuzji w ogólnym przypadku niejednorodnych gradientów pola magnetycznego. W drugim, przedstawia opis teoretyczny obrotów fantomu w skanerze MRI, w zaproponowanej metodzie kalibracji nazwanej przez Autora BSD-DTI (b-matrix Spatial Distribution Diffusion Tensor Imaging). W kolejnych rozdziałach Autor przy pomocy symulacji komputerowych, analizuje wpływ niejednorodności gradientów na pomiary DTI, porównując wyniki uzyskiwane przy założeniu przestrzennie jednorodnej wartości b , co jest częstym standardowym podejściem w takich pomiarach, z wynikami uzyskanymi przy użyciu metody BSD-DTI. W drugim przypadku analizuje zarówno pełną wersję proponowanej techniki kalibracji, wymagającą wykonania precyzyjnych pomiarów z wykorzystaniem anizotropowego fantomu wysokiej jakości, jak i dwa uproszczone podejścia bazujące na łatwiejszych do wykonania pomiarach. W kolejnym rozdziale Doktorant analizuje wyniki symulacji błędów traktografii opartej na pomiarach tensora dyfuzji (DTI-tractography) w przypadku niejednorodnych gradientów oraz dyskutuje możliwości ich korekty. W ostatniej części tego rozdziału analizuje też możliwość korekty błędów traktografii pomiarów anizotropowych fantomów w skanerze klinicznym 3T. Ostatni rozdział poświęcony jest analizie wpływu niejednorodności gradientów na systematyczną zmianę wartości własnych tensora dyfuzji, oraz możliwości ich korekty.

Dwa pierwsze rozdziały w części literaturowej pracy, chociaż napisane są bardzo zwięźle to jednocześnie wyczerpująco opisują najistotniejsze aspekty zjawiska magnetycznego rezonansu jądrowego oraz obrazowania magnetyczno-rezonansowego, wskazując na bardzo dobre zrozumienie przez Doktoranta podstaw teoretycznych techniki MRI. Kolejny rozdział dotyczący obrazowania MR zależnego od dyfuzji (w tym obrazowania tensora dyfuzji - DTI) jest bardziej szczegółowy, co jest jak najbardziej właściwe, jako że z wykorzystaniem tej techniki wiąże się tematyka pracy doktorskiej. Wychodząc od równań Blocha uwzględniających dyfuzję Author przedstawia w nim teoretyczny opis obrazowania tensora dyfuzji (DTI), omawia dwie standardowe metody kalibracji macierzy b związanej z gradientami, oraz wskazuje obszary zastosowań DTI w obrazowaniu anizotropowych struktur organizmu takich jak między innymi mózg czy mięśnie. Rozdział ten również wskazuje na bardzo dobrą znajomość omawianego zagadnienia, aczkolwiek Doktorant nie ustrzegł się w nim drobnych nieścisłości jak np. przedstawianie DTI jako metody umożliwiającej uzyskanie nowego rodzaju kontrastu obrazowego podczas gdy jest metoda ta jest wykorzystywana już od ponad 20 lat. Innym drobną niedokładnością są błędne wskaźniki we wzorze II.3.13. Kolejny rozdział w części literaturowej jest krótkim omówieniem technik obrazowania dyfuzyjnego wychodzących poza obrazowanie tensora dyfuzji, takich jakich Q-space czy Q-ball imaging, DSI, multi-tensor czy DKI. Ten rozdział jest zredagowany dość skrótowo i sprawia wrażenie zamieszczonego głównie w celu wykazania wiedzy Autora na temat istnienia takich technik obrazowania. W mojej opinii mógłby być zredagowany nieco dokładniej i z uwzględnieniem większej liczby źródłowych cytowań artykułów, np. jeśli chodzi o obrazowanie kurtozy dyfuzji (DKI) czy spectrum dyfuzji (DSI). Między innymi brak jest cytowania pracy przeglądowej z 2007 roku opisującej te metody, autorstwa Minati L. , Węglarz W. w Concepts in Magnetic Resonance. Z drugiej strony, metody te nie są bezpośrednio związane tematyką pracy, zatem brak ich szczegółowej prezentacji nie jest krytyczny dla przedstawionej rozprawy. Ostatnie dwa rozdziały części literaturowej zawierają przedstawienie zagadnień bezpośrednio wiążących się z rozprawą doktorską. W pierwszym z nich autor krótko omawia przyczyny niejednorodności gradientów pola magnetycznego oraz ich wpływ na odkształcenia obrazów MRI oraz niedokładne wyznaczenie składowych tensora dyfuzji. Autor wskazuje na problemy korygowania tych niedokładności, w szczególności z wykorzystaniem tzw. tensora cewek gradientowych uwzględniającego skorygowane wartości gradientów wyznaczone na podstawie mapowania pola magnetycznego lub informacji podanej przez producenta skanera MR. W ostatnim rozdziale Autor przedstawia koncepcję korekty niejednorodności gradientów pola magnetycznego poprzez uwzględnienie przestrzennego rozkładu wartości macierzy b z wykorzystaniem fantomów o znanej anizotropowej dyfuzji (BSD - DTI) – techniki wprowadzonej i opatentowanej przez Promotora pracy doktorskiej. W technice tej podstawą jest wyznaczenie składowych macierzy b niezależnie w każdym voxelu, z wykorzystaniem fantomu o znanych własnościach dyfuzyjnych, przy zastosowaniu sekwencji obrazowania identycznej z wykorzystaną do właściwego obrazowania dyfuzyjnego. Autor zwraca uwagę na konieczność bardzo precyzyjnego określenia własności dyfuzyjnych fantomu anizotropowego, co nie jest proste ze względu na skończoną dokładność pomiarów MRI, ale wskazuje też na możliwość wykorzystania fantomu izotropowego, dla którego wyznaczenie wartości współczynnika dyfuzji jest znacznie łatwiejsze.

Przeprowadzone przez Doktoranta analiza teoretyczna, symulacje numeryczne i weryfikacja eksperymentalna metod korekty wpływu niejednorodnych gradientów na wyniki pomiarów tensora dyfuzji są treścią części III rozprawy doktorskiej. Pierwszy rozdział tej części pracy przedstawia uogólnienie równań Stejskala-Tannera dla przypadku niejednorodnych gradientów. Jest to streszczenie artykułu w Journal of Magnetic Resonance którego pierwszym autorem jest Doktorant. Wychodząc od równań Blocha-Torrey'a i uwzględniając przestrzenną zależność fazy magnetyzacji wynikającą z niejednorodności gradientów, Doktorant uzyskuje analityczną formułę w której wyodrębnia przestrzennie zróżnicowaną macierz b , powiązaną ze standardową macierzą b (otrzymaną przy założeniu jednorodnych gradientów) poprzez tensor cewek gradientowych, wprowadzony wcześniej w literaturze bez wyprowadzenia analitycznego. Należy podkreślić że wyprowadzenie analitycznej formuły, uogólniającej dotychczasowy opis teoretyczny dyfuzyjnie ważonego sygnału magnetycznego rezonansu jądrowego do przypadku niejednorodnych gradientów jest dużym osiągnięciem, słusznie docenionym poprzez opublikowanie go w prestiżowym czasopiśmie naukowym.

W kolejnym rozdziale Autor prezentuje teoretyczną analizę pomiarów dyfuzji dla różnych orientacji (rotacji o określony kąt) anizotropowego fantomu w skanerze MR. Zaprezentowana analiza wskazuje na możliwość wyeliminowania wpływu niejednorodnych własności anizotropowego fantomu, poprzez zastosowanie dodatkowej kalibracji z użyciem fantomu izotropowego o znanym współczynniku dyfuzji. Tak przeprowadzona kalibracja została określona jako pełna procedura BSD-DTI, w przeciwieństwie do uBSD-DTI, opartej na założeniu że anizotropowe własności fantomu są jednorodne w całej objętości, co w praktyce jest trudne do osiągnięcia w rzeczywistym fantomie.

Kolejne kilka rozdziałów rozprawy poświęconych jest wynikom symulacji numerycznych różnych aspektów pomiarów dyfuzyjnych w obecności niejednorodnych gradientów z zastosowaniem korekty uwzględniającej rozkład przestrzenny macierzy b , przy użyciu pełnej lub uproszczonej wersji metody (odpowiednio BSD-DTI i sBSD-DTI) w porównaniu z wynikami uzyskiwanymi przy standardowo stosowanym założeniu przestrzennie jednorodnej macierzy b (odpowiednio S-DTI_A i S-DTI_B). W symulacjach autor wykorzystał cztery numeryczne fantomy o założonych własnościach dyfuzyjnych: sześciian skonstruowany z równoległych płytek, wiązkę kapilar, wiązkę kapilar w formie toroidu oraz izotropową kulę. Założył że przestrzenie między płytkami, wewnątrz kapilar oraz w kuli są wypełnione wodą o współczynniku dyfuzji swobodnej $0,002 \text{ mm}^2/\text{s}$ dla izotropowej kuli, wzdłuż kapilar oraz równoległe do płytek, oraz $0,0005 \text{ mm}^2/\text{s}$ dla dyfuzji ograniczonej w kierunku poprzecznym do płytek i kapilar. Niejednorodności gradientów zasymulował poprzez zniekształcenie ich liniowej zależności przestrzennej.

W rozdziale 4 tej części rozprawy Doktorant dokonał oceny jakości korekty wyników pomiarów dyfuzyjnych przy zastosowaniu pełnej procedury BSD-DTI oraz uBSD-DTI zakładającej jednorodność własności w istocie niejednorodnego fantomu płytkowego, w odniesieniu do standardowej procedury zakładającej jednorodną przestrzennie macierz b . W efekcie uzyskał bardzo cenne wyniki wskazujące na konieczność stosowania pełnej procedury kalibracji BSD-DTI w przypadku nieidealnego fantomu płytkowego. Tylko przy takiej procedurze uzyskał poprawę wyników niezależnie od względnej wielkości odkształceń przestrzennych własności fantomu oraz nieliniowości gradientów (w testowanym zakresie $0,2\% - 2\%$ odkształceń od jednorodności). W procedurze uBSD, zakładającej jednorodność własności w całym obszarze fantomu, uzyskane wyniki zależą od charakteru odstępstw od jednorodności (funkcji odkształcających) własności dyfuzyjnych fantomu oraz od ich względnej amplitudy wyrażonej przez odchylenie standardowe. Dla przyjętych w symulacjach funkcji zniekształcających przestrzenne własności dyfuzyjne fantomu poprawę kalibracji w stosunku do procedury standardowej Autor uzyskał przy odchyleniu standardowym zniekształceń mniejszym niż $0,8\% - 1,2\%$, co wskazuje na konieczność bardzo precyzyjnej konstrukcji fantomu, aby jego używanie do kalibracji w mniej pracochłonnej wersji uBSD miało sens. Z kolei stosowanie wersji pełnej BSD-DTI wymaga bardzo precyzyjnego określenia orientacji fantomu (kątów obrotu) i jest bardziej wymagające obliczeniowo. Wyniki zaprezentowane w tym rozdziale są bardzo wartościowe jako że pozwalają określić praktyczne wymogi co do zastosowania zaproponowanych metod korekty efektów nieliniowości gradientów w pomiarach dyfuzyjnych. Należy podkreślić że znalazło to również odzwierciedlenie w postaci publikacji w *Magnetic Resonance Imaging*, w której Doktorant jest pierwszym autorem. Tym niemniej mam do tego rozdziału pytanie dotyczące kryterium doboru kształtu funkcji zniekształcających liniowość gradientów oraz co bardziej istotne własności dyfuzyjnych fantomu płytkowego. O ile w przypadku niejednorodności gradientów wybór funkcji odkształcającej wydaje się nie mieć większego znaczenia, to dla procedury uBSD wyniki korekty dla różnych funkcji odkształcających się różnią. Jak się wydaje na pogorszenie efektów korekty ma wpływ większe przestrzenne zróżnicowanie własności fantomu na małym obszarze. Takie lokalne, krótko-zasięgowe zróżnicowanie własności dyfuzyjnych wydaje się być też najbardziej prawdopodobnym zaburzeniem własności dyfuzyjnych w rzeczywistym fantomie. Czy nie byłoby wskazane przeanalizowanie efektywności korekty w warunkach symulujących tego rodzaju zaburzenie? Kolejne pytanie dotyczy stwierdzenia które pojawiło się w Dyskusji do tego rozdziału że współczynnik poprawy KSD dla BSD-DTI wynosi od 2.3 do 9.0. O ile pierwsza wartość jest potwierdzona wynikami przedstawionymi w tabelach i na wykresach to nie znalazłem w tekście tego rozdziału informacji dotyczącej tej drugiej liczby. Skąd zatem taka informacja w tekście?

W rozdziale 5 Doktorant omawia wyniki symulacji dla uproszczonej wersji kalibracji sBSD-DTI wykorzystującej pomiar anizotropowego fantomu płytkowego tylko w 3 ortogonalnych orientacjach (zamiast 6 orientacji jak to miało miejsce w przypadku pełnej kalibracji BSD-DTI lub uBSD-DTI). To podejście pozwala wyznaczyć diagonalne elementy macierzy b , zaś elementy pozadiagonalne są wyliczane jako średnia geometryczna odpowiednich elementów diagonalnych, ze znakiem zależnym od polaryzacji gradientów (tzw. dyadic approximation). Symulacje niejednorodności gradientów w tym przypadku zostały przeprowadzone z uwzględnieniem odkształceń zbliżonych do rzeczywistości występujących w klinicznych skanerach MR. Symulacje pomiarów tensora dyfuzji zostały wykonane dla fantomu kapilarnego, zaś wyliczenie składowych tensora zostały przeprowadzone według czterech procedur. W dwu procedurach Doktorant przyjął stałą wartość macierzy b w przestrzeni, wyliczaną analitycznie na podstawie przebiegu impulsów gradientów dla wybranego protokołu pomiarowego w (S-DTI_A) oraz wyznaczaną na podstawie ogólnej kalibracji składowych diagonalnych i wyliczeniu na ich podstawie składowych pozadiagonalnych macierzy b (S-DTI_B). W dwu kolejnych procedurach Doktorant zastosował przestrzenny rozkład macierzy b , odpowiednio w wersji pełnej kalibracji (BSD-DTI) oraz uproszczonej kalibracji tylko dla trzech ortogonalnych kierunków (sBSD-DTI). Wyniki symulacji wyznaczenia składowych tensora dyfuzji dla fantomu kapilarnego zorientowanego wzdłuż osi z układu gradientów, pokazały że w takich warunkach wszystkie cztery procedury kalibracyjne prowadzą do poprawnych wyników, w przeciwieństwie do sytuacji gdy oś symetrii fantomu jest odchylona od kierunku gradientu z . Autor przedstawia i dyskutuje wyniki uzyskane dla orientacji fantomu pod kątem magicznym względem osi z . Porównanie wartości składowych macierzy b otrzymanych przy zastosowaniu dwu standardowych metod (S-DTI_A, S-DTI_B) zamieszczone w tabelach 5 i 6, pokazuje że o ile wyliczone składowe diagonalne w obydwu przypadkach są takie same, to dla składowych poza-diagonalnych różnice wartości w skrajnych przypadkach przekraczają 5%. W tekście rozprawy autor podaje mniejszą maksymalną różnicę (4,68%), co wymaga wyjaśnienia. Nie jest też dla mnie zrozumiałe, dlaczego nie ma w tym miejscu porównania uzyskanych wyników z wynikami otrzymanymi przy pomocy BSD-DTI i sBSD-DTI. Autor porównuje natomiast wartości własne tensora dyfuzji w fantomie kapilarnym uzyskane przy pomocy wszystkich czterech metod (tab. 7 i 8), pokazując, że najlepsze wyniki uzyskać można stosując pełną metodę BSD-DTI, zaś nieco gorsze (różnica wartości ok. 1%) standardową metodą S-DTI_A. Znaczące różnice, dochodzące do ok. 8% występują natomiast dla drugiej metody standardowej S-DTI_B, ale również dla uproszczonej metody sBSD-DTI opartej na przestrzennym rozkładzie wartości macierzy b . Autor wprawdzie wykazuje że odchylenie standardowe uzyskanych wartości jest znacząco mniejsze dla obu metod uwzględniających przestrzenny rozkład wartości macierzy b , ale w mojej opinii znacznie istotniejsze od rozrzutu wyników jest to wokół jakiej wartości średniej wyniki te się grupują. Z tego punktu widzenia pełna procedura BSD-DTI jest wyraźnie najlepsza, ale niewiele jej ustępuje (przynajmniej dla analizowanych w tej symulacji danych) standardowa procedura S-DTI_A. Pozostałe dwie procedury wydają się być w świetle prezentowanych danych porównywalnie niedokładne. Dziwi w związku z tym fragment dyskusji oraz konkluzje do tego rozdziału, gdzie Doktorant stwierdza że uproszczona procedura sBSD-DTI daje wyniki prawie tak dokładne jak pełna procedura i może być w związku z tym rozsądnym kompromisem w sytuacji gdy pełna procedura nie jest możliwa do przeprowadzenia. W świetle zaprezentowanych w tab. 7 i 8 wyników, należałoby raczej stwierdzić że w takim przypadku rekomendowana jest standardowa procedura S-DTI_A, zwłaszcza że kiedy już zostanie raz zaimplementowana, nie wymaga dodatkowych pomiarów kalibracyjnych, które są niezbędne przy obydwu procedurach opartych na BSD-DTI. Zatem jest mniej wymagająca jeśli chodzi o niezbędny czas pomiarowy i obliczeniowy. Generalnie, ten rozdział w porównaniu z wcześniejszymi, sprawia wrażenie zredagowanego mniej dokładnie, o czym świadczą nie tylko wymienione niekonsekwencje pomiędzy prezentowanymi wynikami, a dyskusją i konkluzjami ale też kilka błędów edycyjnych, jak niespójności w numeracji wzorów i tabel w tekście czy błąd w opisie wskaźnika w tab. 8, które z recenzenckiego obowiązku muszą zauważyć. Tym niemniej, zamieszczone wyniki pozwalają przy krytycznej ich analizie na wyciągnięcie wniosków co do efektywności prezentowanych metod, co samo w sobie jest wartościowym wkładem Doktoranta w zrozumienie ich działania i wypracowanie sobie poglądu co do strony praktycznej ich zastosowania.

W kolejnym, 6 rozdziale Doktorant przedstawia wyniki analizy wpływu niejednorodnych gradientów pola magnetycznego na błędy traktografii opartej na pomiarach DTI oraz analizuje możliwości ich

korekty. Na błędy traktografii największy wpływ mają niedokładności wyznaczenia wektorów własnych tensora dyfuzji, co powoduje zmianę orientacji lokalnego przebiegu traktów w voxelu i zaburza odtworzenie ich przebiegu. Treść tego rozdziału jest oparta na kolejnym artykule opublikowanym w Journal of Magnetic Resonance, autorstwa Doktoranta i Promotora. Doktorant przeanalizował trzy symulowane eksperymenty: dwa z fantomem kapilarnym nachylonym pod kątem magicznym do osi lub umieszczonym w różnych orientacjach w płaszczyźnie x-y, oraz jeden z fantomem toroidalnym w płaszczyźnie x-y, w obecności zaburzonych przestrzennie gradientów pola magnetycznego. Dodatkowo, eksperyment z fantomem kapilarnym w płaszczyźnie x-y został powtórzony doświadczalnie na klinicznym skanerze MRI. Przedstawione wyniki wskazują jednoznacznie na zdecydowaną wyższość procedury BSD-DTI w porównaniu z S-DTI jeśli chodzi o poprawne odtworzenie wektorów własnych w obszarach niejednorodnych gradientów oraz uzyskanie właściwego przebiegu traktów w przestrzeni. Ponadto, Doktorant zauważył i przedyskutował interesującą zależność pomiędzy orientacją wiązek w fantomie kapilarnym/toroidalnym względem orientacji gradientów, a wielkością błędu wyznaczenia orientacji wektorów własnych tensora dyfuzji. Zależność tą powiązał z niedokładnościami wyznaczenia składowych pozadiagonalnych, które największe wartości osiągają przy odchyleniu ok. 45 stopni kątowych.

Niestety Doktorant nie sprecyzował którą standardową procedurę wyznaczenia macierzy b porównuje z którą procedurą BSD DTI, jak to było wyspecyfikowane w poprzednim rozdziale, gdzie procedura S-DTI_A pozwalała na uzyskanie wyników niewiele gorszych od pełnej procedury BSD-DTI. Podanie takiej informacji w tym rozdziale pozwoliłoby na wyciągnięcie bardziej szczegółowych wniosków, co do efektywności poszczególnych procedur. Ponadto wydaje mi się, że warto byłoby sprawdzić czy kątowa zależność zaobserwowanych niedokładności w przypadku odwrócenia polaryzacji zaburzonego gradientu się zmienia, bo być może dałoby się ten efekt wykorzystać do zmniejszenia bądź wyeliminowania zaobserwowanych w symulacjach niedokładności wyznaczenia orientacji wektorów własnych. Do tego rozdziału mam również uwagi dotyczące mniejszej niż przeciętnie dla całej rozprawy staranności redakcyjnej, objawiającej się między innymi niewłaściwym podpisem pod rys. 14, czy kilkoma błędami językowymi.

W ostatnim rozdziale Autor prezentuje wyniki analizy oraz możliwości korekty systematycznych odchyłek wartości własnych tensora dyfuzji oraz wyznaczanego z nich parametru FA (Fractional Anisotropy) w przypadku niejednorodnych gradientów dyfuzyjnych. W przeciwieństwie do analogicznych efektów wynikających z zaszumienia wyników pomiarów (tzw. branching errors), nie ma możliwości korekty tych niedokładności poprzez zwiększenie SNR. W części pierwszej analizuje uzyskane wartości własne w funkcji SNR, zaś w drugiej w funkcji odwrotności odchylenia standardowego zaburzeń liniowości gradientów, dla czterech procedur kalibracji, konkludując że najlepsze wyniki można uzyskać dla procedury BSD-DTI. W świetle zamieszczonych licznych wykresów należy się z tym stwierdzeniem zgodzić, aczkolwiek dokładniejsza ich analiza prowadzi do kilku uwag oraz pytań, które stawiam ze względu na to że nie znalazłem na nie wyraźnej odpowiedzi w tekście rozprawy. W szczególności według stwierdzenia w tekście w przypadku BSD-DTI trzy wartości własne w fantomie izotropowym wykazują perfekcyjną zbieżność („converge perfectly”) do prawdziwej wartości 0,002 mm²/s, w przeciwieństwie do procedury standardowej S-DTI_B. Natomiast porównanie rysunków 16 i 17 sugeruje że różnica jest raczej ilościowa i dla maksymalnego SNR = 250, również dla kalibracji BSD-DTI ciągle występuje pewna systematyczna niedokładność wyznaczenia wartości własnych. Przekonującym dowodem na to stwierdzenie w tekście byłoby pokazanie faktycznej zbieżności trzech wartości własnych do jednej liczby, np. dla dużo wyższej wartości SNR i w takich warunkach porównanie z S-DTI_B. Podobna uwaga dotyczy wykresu FA na rys. 18 i jego opisu w tekście.

Analogiczne uwagi nasuwają się przy analizie wyników uzyskanych dla fantomu anizotropowego, pokazanych na rys. 19-21. Co zaskakujące w tym przypadku różnice między tymi dwoma metodami kalibracji są jeszcze mniejsze. Widać to zwłaszcza na wykresie FA, gdzie różnice między metodami wydają się w praktyce nieistotne. Byłoby interesujące wyjaśnić z czego wynika widoczna w wynikach gorsza efektywność BSD-DTI dla fantomu anizotropowego niż dla izotropowego. Wydawać by się mogło że powinno być odwrotnie. W dyskusji do tego rozdziału fakt ten został pominięty, przeciwnie podkreślono że zastosowanie BSD-DTI pozwala wyeliminować część systematycznych odchyłek.

W kolejnej części tego rozdziału Autor prezentuje wyniki analogicznych analiz w zależności od parametru opisującego stopień liniowości gradientów (GLR). Tym razem wyniki zostały przedstawione dla wszystkich czterech procedur kalibracyjnych dla nieskończonego SNR, co pozwoliło na interesujące spostrzeżenia. Na podstawie wykresów 27-29 można wywnioskować że w przypadku dużych niejednorodności gradientów (większych wg mojego oszacowania od ok. 5 %, co odpowiada wartości parametru GLR równej 40) zdecydowanie dokładniejsze wyniki uzyskuje się dla procedur uwzględniających przestrzenny rozkład macierzy b , przy czym tylko procedura BSD-DTI pozwala wyznaczyć poprawne wartości, zaś procedura uproszczona sBSD-DTI powoduje systematyczną odchyłkę wyników. Dla zmniejszających się niejednorodności standardowa procedura S-DTI_A daje wyniki zmierzające asymptotycznie do wartości dokładnych, podczas gdy wyniki uzyskane przy pomocy procedury standardowej S-DTI_B zmierzają asymptotycznie do systematycznie odchylonych wartości uzyskiwanych przy pomocy uproszczonej procedury sBSD-DTI. Są to bardzo cenne wyniki pozwalające w praktyce ocenić konieczność i sens stosowania określonej procedury kalibracji w zależności od warunków w jakich odbywa się pomiar tensora dyfuzji.

W ostatniej części tego rozdziału Autor przedstawia wyniki pomiaru fantomu izotropowego w skanerze klinicznym 3T, dla standardowej kalibracji oraz kalibracji uwzględniającej przestrzenny rozkład macierzy b . Wyniki pokazują efektywność metody BSD-DTI w porównaniu ze standardową, zwłaszcza dla obszaru pola widzenia umieszczonego poza izocentrum, gdzie dla standardowej kalibracji rozkład wartości własnych jest trójmodalny i znacząco odbiegający od wartości prawidłowych (nawet do 25 %). Doktoranta właściwie interpretuje ten wynik w Dyskusji jako efekt sortowania zaburzonych wskutek niejednorodności gradientów wartości własnych tensora dyfuzji. Zastosowanie BSD-DTI pozwala na wyznaczenia wartości poprawnych ze znacznie poprawioną dokładnością mierzoną szerokością jednomodalnego rozkładu. Również w izocentrum, gdzie standardowo zmierzone wartości dyfuzji mają wprawdzie rozkład jednomodalny, ale różnią się od rzeczywistych o 5-10 %, zastosowanie BSD-DTI pozwala uzyskać wartości poprawne. Tak uzyskane wyniki eksperymentalne są jak najbardziej właściwą ilustracją przedstawionej metody i zdecydowanym potwierdzeniem przydatności praktycznej zaproponowanego sposobu kalibracji macierzy b . Uwaga która mi się nasuwa do tej części dotyczy niedoprecyzowania które to dwie metody spośród czterech porównywanych wcześniej zostały zastosowane do skalibrowania przedstawionych wyników pomiarów, ale odpowiedzi na to pytanie spodziewam się uzyskać podczas obrony doktorskiej.

Reasumując, podstawowymi osiągnięciami Doktoranta w przedstawionej pracy są: systematyczny opis teoretyczny zagadnienia pomiarów tensora dyfuzji w przypadku niejednorodnych gradientów oraz możliwości korekty efektów tych niejednorodności poprzez użycie fantomów o znanych własnościach dyfuzyjnych, symulacje numeryczne praktycznych możliwości oraz ograniczeń kilku technik korekty wyników i ostatecznie potwierdzenie wyników teoretycznych i symulacji poprzez eksperymenty z wykorzystaniem fantomów. Pomimo wskazanych w recenzji niedoskonałości, uważam tą pracę za bardzo cenny wkład Doktoranta w przybliżenie zainteresowanemu środowisku naukowego zarówno strony teoretycznej metody kalibracji przestrzennego rozkładu macierzy b w przypadku nieliniowych gradientów dyfuzyjnych, jak również wielu praktycznych aspektów jej wykorzystania do poprawy jakości wyników obrazowania tensora dyfuzji. Koncepcja korekty gradientów indywidualnie w każdym voxelu obrazu, oparta na założeniu przestrzennego rozkładu macierzy b , przedstawiona i rozwijana wcześniej przez promotora Doktoranta, w recenzowanej pracy doktorskiej zyskała opis analityczny oraz analizę symulacyjną różnych aspektów jej praktycznego zastosowania.

Stwierdzam zatem że przedstawiona przez mgr inż. Karola Borkowskiego rozprawa doktorska zatytułowana „Analysis and correction of errors in diffusion tensor imaging due to gradient inhomogeneity” spełnia wymogi ustawowe i wnoszę o dopuszczenie Doktoranta do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie składam wniosek o wyróżnienie tej rozprawy doktorskiej.



Kraków, 1 marzec 2019

Dr hab. Władysław Węglarz, Prof. IFJ PAN
Zakład Tomografii Magnetyczno-Rezonansowej
Instytut Fizyki Jądrowej PAN

Uzasadnienie wniosku o wyróżnienie rozprawy doktorskiej mgr inż. Karola Borkowskiego
z tytułu
„Analysis and correction of errors in diffusion tensor imaging due to gradient inhomogeneity”

Podstawowymi osiągnięciami Doktoranta w przedstawionej pracy są: systematyczny opis teoretyczny zagadnienia pomiarów tensora dyfuzji w przypadku niejednorodnych gradientów oraz możliwości korekty efektów tych niejednorodności poprzez użycie fantomów o znanych własnościach dyfuzyjnych, symulacje numeryczne praktycznych możliwości oraz ograniczeń kilku technik korekty wyników i ostatecznie potwierdzenie wyników teoretycznych i symulacji poprzez eksperymenty na klinicznym skanerze MR z wykorzystaniem fantomów.

W mojej ocenie praca ta jest bardzo cennym wkładem Doktoranta w przybliżenie zainteresowanemu środowisku naukowego zarówno strony teoretycznej metody kalibracji przestrzennego rozkładu macierzy b w przypadku nieliniowych gradientów dyfuzyjnych, jak również wielu praktycznych aspektów jej wykorzystania do poprawy jakości wyników obrazowania tensora dyfuzji. Koncepcja korekty gradientów indywidualnie w każdym voxelu obrazu, oparta na założeniu przestrzennego rozkładu macierzy b , przedstawiona i rozwijana wcześniej przez promotora Doktoranta, w recenzowanej pracy doktorskiej zyskała opis analityczny oraz analizę symulacyjną różnych aspektów jej praktycznego zastosowania.

O jej wartości świadczy też fakt opublikowania przez Doktoranta części wyników pracy doktorskiej w postaci artykułów w trzech renomowanych czasopismach naukowych z zakresu rezonansu magnetycznego.



