



Kraków, 28 maj 2024

Recenzja pracy doktorskiej mgr inż. Nikodema Hryniewicza zatytułowanej:
„Studium hemodynamicznych modeli sygnału BOLD indukowanego padaczkowymi wyładowaniami
międzynapadowymi”

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska mgr inż. Nikodema Hryniewicza poświęcona jest zagadnieniom związanym z analizą modeli sygnału BOLD w czynnościowym obrazowaniu magnetyczno-rezonansowym (fMRI), skorelowanym z analizą elektroencefalograficzną (EEG) u osób z skłonnościami do napadów padaczkowych. Praca została zrealizowana w Pracowni CNS LAB Instytutu Biocybernetyki i Inżynierii Biomedycznej im. Macieja Nałęcz PAN, pod kierunkiem, dr hab. inż. Piotra Bogorodzkiego, prof. instytutu. W swojej pracy autor skupił się na studiowaniu zmienności odpowiedzi hemodynamicznej, w sytuacji gdy zmiany sygnału BOLD stymulowane są padaczkowymi wyładowaniami międzynapadowymi (IED).

Zagadnienie określenia umiejscowienia ognisk padaczkorodnych u pacjentów jest bardzo istotne, zaś wykorzystanie w tym celu skorelowanej analizy opartej na jednoczesnym pomiarze czynności elektrycznej mózgu (EEG) i aktywności hemodynamicznej (fMRI) pozwala na dokładniejszą, komplementarną diagnostykę, niż ma to miejsce przy wykorzystaniu tylko jednej z tych metod. Podjęcie przez Autora rozprawy wysiłku usprawnienia analizy sygnałów, uzyskanych z takich skorelowanych badań, mające na celu lepsze zrozumienie własności stosowanych modeli odpowiedzi hemodynamicznej, a w konsekwencji poprawę czułości badań EEG-fMRI, należy uznać za godne pochwały, zaś przedstawione w rozprawie wyniki tej pracy, należy ocenić wysoko.

Praca ma charakter eksperymentalno-analityczny. Zasadniczy jej tekst składa się z dwu części: pierwszej teoretycznej (rozdziały 1-5), zawierającej też przegląd literaturowy oraz drugiej poświęconej wynikom pracy własnej (rozdziały 6-9). Ponadto zawiera zgrabnie zredagowane streszczenia w języku polskim i angielskim, bibliografię obejmującą 109 pozycji, dwa załączniki z wynikami obrazowania fMRI oraz analizy statystycznej dla wszystkich 36 pacjentów w każdym z czterech modeli, bardzo użyteczny wykaz skrótów, spis rysunków oraz spis tabel.

We wstępie do części teoretycznej Autor wyjaśnia celowość wyboru zastosowanej metody pomiarowej tj. EEG-fMRI różnymi rozdzielczościami czasowymi oraz przestrzennymi tych dwu komplementarnych metod neuroobrazowania. Metoda EEG pozwala na detekcję krótkotrwałych



wyładowań międzynaopadowych, których efekty, objawiające się aktywowaniem określonych obszarów mózgu, są wyznaczane z dobrą rozdzielczością przestrzenną przy pomocy fMRI. W tym rozdziale Autor podkreśla wagę zastosowania właściwego modelu odpowiedzi hemodynamicznej na jednostkowe pobudzenie oraz formułuje tezę pracy wskazującą że sygnał BOLD indukowany wyładowaniami międzynaopadowymi ma charakterystykę różną od powszechnie używanego w analizie danych fMRI modelu kanonicznego. Wskazuje również na trzy cele pracy którymi były: przegląd dostępnych modeli odpowiedzi hemodynamicznej i optymalizacja ich parametrów, zwiększenie czułości analizy statystycznej danych fMRI oraz zaprojektowanie aplikacji do przetwarzania i analizy danych fMRI w wybranym obszarze zainteresowania. W drugim rozdziale Autor podaje podstawowe cechy definiujące padaczkę, szczególną uwagę zwracając na zaburzenia elektrycznej czynności mózgu występujące pomiędzy napadami padaczkowymi. Krótko charakteryzuje też metody detekcji ognisk padaczkorodnych inne niż wykorzystane przez niego w pracy doktorskiej EEG-fMRI, to jest PET, SPECT oraz EEG, przedstawiając zasady ich działania i najważniejsze cechy. W rozdziale trzecim opisuje wykorzystywaną przez siebie metodę, szczegółowo charakteryzując zarówno fMRI używaną do nieinwazyjnego monitorowania zmian hemodynamicznych, jak i EEG umożliwiającą monitorowanie czynności elektrycznej mózgu. W ostatniej części tego rozdziału (podrozdział 3.3) opisuje zastosowanie bi-modalnej techniki nieinwazyjnego sledzenia aktywności mózgu EEG-fMRI, łączącej w sobie uzupełniające się możliwości tych dwu modalności. W podrozdziale tym przeprowadza szeroką dyskusję możliwości jak i aspektów technicznych tej metody, w oparciu o szereg pozycji literaturowych. W obszernym rozdziale czwartym przedstawia matematyczny opis zagadnień przetwarzania i analizy danych czynnościowych fMRI oraz EEG. W przypadku fMRI rozpoczyna od wstępnego przygotowania danych obejmującego korekty ruchu i korejstrację, segmentację, normalizację i wygładzanie, a w następnej kolejności dyskutuje zagadnienie ogólnego modelowania liniowego w predykcji sygnału BOLD. Omawia też szczegółowo charakterystyczne cechy odpowiedzi hemodynamicznej sygnału BOLD oraz przedstawia wpływ kształtu funkcji stymulującej (blokowej lub zdarzeniowej) na tą odpowiedź. W podrozdziale 4.4 opisuje przetwarzanie danych EEG w kontekście badania EEG-fMRI, w tym redukcję artefaktów gradientowych generowanych podczas obrazowania MRI, filtrację sygnału EEG, oraz wyznaczenia czasu wystąpienia wyładowań międzynaopadowych. W najbardziej obszernym rozdziale 5 Autor, korzystając z obszernej kwerendy literaturowej, dyskutuje zagadnienie modelowania i optymalizacji odpowiedzi hemodynamicznej, a następnie charakteryzując analityczne formy oraz parametryzację czterech modeli, wykorzystanych w pracy doktorskiej. Są to: model kanoniczny, najczęściej wykorzystywany do analizy danych fMRI, model Gamma oraz Glover, a także model Balloon. O ile pierwsze trzy modele zawierają czysto matematyczny (fenomenologiczny) opis odpowiedzi hemodynamicznej, model Balloon bazuje na charakterystyce występujących podczas niej zjawisk



fizjologicznych (jak stężenie deoksyhemoglobiny oraz objętość naczyniowa), opisanych przy użyciu równań różniczkowych.

Oceniając tę część rozprawy doktorskiej należy stwierdzić że Autor wykazał się w niej bardzo dobrą znajomością podstaw wykorzystywanej metody badawczej, zarówno jeśli chodzi o aspekty związane z metodologią pomiarową, ale przede wszystkim z analizą sygnału BOLD. Na podstawie licznych pozycji literaturowych, przeprowadził szeroką dyskusję dotychczasowego stanu wiedzy, a także zaproponował istotne rozwinięcie zagadnienia analizy modelowania hemodynamicznego, przez uwzględnienie i porównanie w swoich badaniach wyników dla czterech różnych modeli. Zwłaszcza należy tu podkreślić, jako istotne osiągnięcie, wykorzystanie modelu Balloon, wprost uwzględniającego zjawiska fizjologiczne w modelowaniu.

W części drugiej rozprawy Autor przedstawia rezultaty własnych prac, rozpoczynając (w rozdziale 6) od przedstawienia funkcjonalności autorskiego oprogramowania służącego do analizy wyników eksperymentów EEG-fMRI (przebiegu sygnału BOLD) z określonego woksela bądź obszaru zainteresowania. Konieczność napisania dedykowanego oprogramowania pozwalającego na wygodną analizę kombinowanych danych EEG i fMRI wynikała z braku dostępności oprogramowania pozwalającego na analizę danych z jednoczesnej rejestracji EEG-fMRI, pozwalając jednocześnie na modelowanie i optymalizację odpowiedzi hemodynamicznej. Aplikacja HOT przygotowana przez Autora w oparciu o środowisko Matlab, wykorzystująca funkcjonalność pakietów SPM oraz SIMULINK, pozwala na zintegrowanie prowadzonych analiz. Umożliwia ona między innymi wczytanie danych z obu modalności, wyznaczenie map SPM, wyznaczenie przebiegu krzywych dynamicznych dla wybranego obszaru, wybór modelu odpowiedzi hemodynamicznej, dobór parametrów oraz ich optymalizację dla każdego modelu, jak również graficzną reprezentację zarówno krzywych dynamicznych jak i każdego z modeli dla aktualnych parametrów. Dostępne są też miary opisujące jakość dopasowania modelu do danych eksperymentalnych.

W rozdziale siódmym Autor opisuje część eksperymentalną swojej pracy, rozpoczynając od zwięzłego przedstawienia systemu obrazowania MR oraz system rejestracji sygnału EEG, wskazując przy tym na specyficzne wymagania konieczne do prawidłowej, zsynchronizowanej rejestracji sygnałów z obu modalności. W podrozdziale 7.1 Autor przedstawia wyniki walidacji poprawności działania aplikacji HOT. W tym celu zarejestrował wyniki standardowego badania finger tapping fMRI u zdrowego ochotnika, a następnie przeanalizował je statystycznie, wykorzystując wszystkie cztery modele odpowiedzi hemodynamicznej, dla domyślnych jak i zoptymalizowanych wartości parametrów.



W podrozdziale 7.1, Autor omawia realizację właściwego eksperymentu EEG-fMRI, przeprowadzonego dla 36 pacjentów z padaczką, z wyładowaniami międzynapadowymi. Opisuje w nim szczegółowo przygotowanie pacjenta do badań, wykonanie pomiarów i schemat analizy, będący praktyczną implementacją rozwiązań przedstawionych w części teoretycznej pracy. Przedstawia przykładową mapę aktywacji uzyskaną za pomocą oprogramowania SPM12, oraz omawia szczegóły przeprowadzonych analiz krzywych dynamicznych, wyekstrahowanych z wybranych obszarów mózgow, wykazujących aktywację skorelowaną z wyładowaniami międzynapadowymi. Wyniki obrazowe (mapy SPM) dla wszystkich pacjentów zamieścił w załączniku A.

W rozdziale 8 Autor omawia wyniki optymalizacji parametrów czterech modeli odpowiedzi hemodynamicznej dla wyników pomiaru testowego finger tapping wolontariusza oraz pomiaru właściwego EEG-fMRI dla każdego z 36 pacjentów. W efekcie analizy parametrów modeli w eksperymencie testowym (FT), uzyskał cztery zestawy optymalnych parametrów dla każdego z modeli. Stwierdził przy tym że optymalizacja doprowadziła do zmniejszenia liczby obszarów aktywacji przy jednoczesnym zwiększeniu ich objętości oraz zwiększeniu maksymalnej wartości zmiennej T.

W kolejnym podrozdziale omówił wyniki optymalizacji modeli odpowiedzi hemodynamicznej, uzyskane z analizy danych EEG-fMRI dla wszystkich pacjentów. Na podstawie rozkładów statystycznych zoptymalizowanych wartości parametrów poszczególnych modeli, wykazał istotne różnice ich uśrednionych po wszystkich pacjentach wartości, w porównaniu z wartościami domyślnymi. Wykorzystując wartości zoptymalizowane, charakterystyczne dla pacjentów padaczkowych, wykazał że pozwala to na wykrycie nowych obszarów aktywacji, w miejscach gdzie nie były one obecne z użyciem ich domyślnych wersji. Ponadto, zaobserwował wzrost objętości obszarów aktywacji w stosunku do standardowej wersji. Szczegółowe statystyki optymalizacji poszczególnych modeli zamieścił w tabelach w załączniku B.

Podsumowując, Autor przeanalizował charakterystyki czterech modeli odpowiedzi hemodynamicznej na pobudzenie wywołane wyładowaniami międzynapadowymi, wykorzystując do tego celu autorskie oprogramowanie, które przetestował na standardowym eksperymencie FT. Optymalizacja parametrów modeli polepszyła dopasowania krzywych odpowiedzi hemodynamicznej a także doprowadziła do zwiększenia objętości obszarów aktywacji w obszarze kory ruchowej, przy jednoczesnym zmniejszeniu ich liczby w obszarach nie związanych z tym schematem badawczym. W ten sposób potwierdził poprawienie czułości detekcji obszarów aktywnych. Z kolei analiza wyników sesji pomiarowych EEG-fMRI dla 36 pacjentów padaczkowych, pozwoliła mu na optymalizację



parametrów każdego z modeli odpowiedzi hemodynamicznej (sygnału BOLD) na wyładowania międzynaapadowe, prowadząc do zwiększenia czułości, poprzez wzrost liczby wykrytych obszarów aktywacji, ich objętości a także poprawienie parametrów statystycznych dopasowanych modeli. Pozwoliło też na konkluzję że odpowiedź hemodynamiczna charakteryzująca wyładowania międzynaapadowe różni się od modelu kanonicznego. Ponadto, zastosowanie i optymalizacja modelu Balloon, który opisany jest wprost za pomocą parametrów fizjologicznych, należy uznać za nowatorski aspekt zrealizowanej pracy. Są to osiągnięcia bardzo istotne dla zwiększenia wiedzy na temat optymalizacji czułości metody EEG-fMRI, a zatem również bardzo ważne dla potencjalnego jej wykorzystania do diagnostyki pacjentów padaczkowych.

Przy mojej wysokiej ocenie merytorycznej zawartości rozprawy, mam kilka uwag związanych z interpretacją otrzymanych wyników. Wynikają one z pytań jakie nasunęły mi się w trakcie studiowania rozprawy, a na które nie znalazłem wyraźnej odpowiedzi w jej treści i chciałbym ją uzyskać podczas obrony rozprawy.

1. Czy w świetle uzyskanych wyników można wskazać jeden z modeli odpowiedzi hemodynamicznej który najlepiej nadaje się do opisu aktywacji wywołanych wyładowaniami międzynaapadowymi, czy też te modele po optymalizacji są porównywalne?
2. Czy wybór, do ostatecznej optymalizacji modeli, wartości średnich parametrów przedstawionych na rys. 8.3-8.6, jest w każdym przypadku (a zwłaszcza dla rozkładów odbiegających od normalnego) uzasadniony? Być może wartość modalna mogłaby być właściwsza w takich przypadkach? Na ile różne (lepsze/gorsze?) wyniki detekcji obszarów aktywacji otrzymuje się dla parametrów modeli zoptymalizowanych dla indywidualnych pacjentów?
3. Czy biorąc pod uwagę wyniki optymalizacji dla poszczególnych modeli (tab. 11), a w szczególności fakt że najmniejsza względna poprawa detekcji obszarów aktywnych ma miejsce dla modelu kanonicznego, można powiedzieć że był on do tej pory najlepiej dopracowany jeśli chodzi o domyślne wartości parametrów?

Niezależnie od tych uwag, zawartość merytoryczną pracy, zarówno w jej części teoretycznej jak i ekperymentalnej oraz analitycznej oceniam bardzo wysoko. Autor, Pan mgr inż. Nikodem Hryniewicz jasno przedstawił zagadnienie naukowe rozważane w rozprawie, przeprowadził obszerną analizę źródeł, zarówno jeśli chodzi o podstawy stosowanych metod, jak i dotychczasowych osiągnięć badawczych w zakresie objętym rozprawą, usprawnił swój warsztat badawczy poprzez uruchomienie autorskiej aplikacji do skorelowanej analizy EEG-fMRI, w której zaimplementował i w praktyce wykorzystał możliwość optymalizacji kilku modeli odpowiedzi hemodynamicznej. W szczególności,



INSTYTUT FIZYKI JĄDROWEJ
im. Henryka Niewodniczańskiego
POLSKIEJ AKADEMII NAUK

wykorzystał model Balloon sparametryzowany zmiennymi opisującymi zjawiska fizjologiczne będące źródłem sygnału BOLD. Wyniki uzyskane w pracy, dotyczące poprawy czułości metody, mogą posłużyć do usprawnienia diagnostyki pacjentów z padaczką. Uwagi dotyczące interpretacji wyników, która w mojej ocenie mogłaby być nieco poszerzona, nie umniejszają w zasadniczym stopniu wartości merytorycznej pracy.

Dodatkowo, w mojej ocenie, rozprawa zredagowana jest bardzo starannie, zarówno jeśli chodzi o stronę językową jak i sposób prezentacji wyników. W całym tekście wykryłem jedynie kilka drobnych potknięć w postaci literówek i pojedynczych sformułowań które można byłoby poprawić.

W konkluzji, stwierdzam że, przedstawiona przez mgr inż. Nikodema Hryniewicza, rozprawa doktorska zatytułowana „Studium hemodynamicznych modeli sygnału BOLD indukowanego padaczkowymi wyładowaniami międzynapadowymi”, co najmniej spełnia zwyczajowe i ustawowe wymagania, stawiane rozprawom doktorskim.

Tym samym wnoszę o dopuszczenie Doktoranta do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. Władysław Węglarz, prof. IFJ PAN