

Prof.zw. dr hab. Zofia Drzazga
emerytowany profesor
Uniwersytetu Śląskiego
w Katowicach

Katowice 02.09.2025 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej

mgr inż. Marcina Michała Sińczuka

***„Termometria in vivo mózgu z wykorzystaniem widma Spektroskopii
Rezonansu Magnetycznego (MRS) pojedynczego woksela”***

Obrazowanie mózgu metodami rezonansu magnetycznego jest wciąż rozwijane ze względu na ich nieinwazyjność oraz dużą wartość kliniczną i naukową. Zagadnieniu doskonalenia techniki obrazowania spektroskopii rezonansu magnetycznego jest właśnie przedłożona mi do recenzji praca doktorska, która została wykonana na bazie dwóch projektów badawczych realizowanych w Środowiskowej Pracowni Nowych Zastosowań Diagnostycznych Jądrowego Rezonansu Magnetycznego CNS Lab. dotyczących wpływu długotrwałych badań czynnościowych na temperaturę mózgu w stanie normy i patologii na przykładzie widm trzech metabolitów: NAA, kreatyny i choliny, najczęściej wykorzystywanych jako odnośniki wewnętrzne. Promotorem pracy jest prof. dr hab. inż. Piotr Bogorodzki, IBIB PAN.

- 1. Jakie zagadnienie naukowe jest rozpatrzone w pracy (tezy rozprawy) i czy zostało ono dostatecznie jasno sformułowane przez autora? Jaki charakter ma rozprawa (teoretyczny, doświadczalny, inny)?*

Podjęty przez doktoranta temat dotyczy zastosowania Spektroskopii Magnetycznego Rezonansu Jądrowego ang. (MRS z ang. Magnetic Resonance Spectroscopy) do nieinwazyjnego pomiaru temperatury mózgu in vivo, znanego jako termometria MRS (MRSt). Tezy pracy zostały sformułowane nietypowo, dopiero w trzeciej części rozdziału I - *Wprowadzenie i studia literaturowe* i wypunktowane przez autora w podsumowaniu tego rozdziału (str. 55). Rozprawa doktorska mgr inż. M. Sińczuka ma ciekawy, mieszany charakter, zawiera elementy zarówno doświadczalne jak i informatyczne. Składa się z 3-częściowego wprowadzenia literaturowego (rozdział I) oraz dwuczęściowej prezentacji wyników badań własnych (rozdział II) uwieńczonych podsumowaniem i wnioskami końcowymi. Wraz z bibliografią, spisem rysunków i tabel praca doktorska liczy 104 strony.

We wprowadzeniu literaturowym autor opisał podstawy spektroskopii rezonansu magnetycznego (MRS) i mniej znanej termometrii spektroskopii (MRSt). Metoda MRSt opiera się na badaniach zależności temperaturowej przesunięcia chemicznego częstotliwości sygnałów MRS pochodzących od protonów zawartych w metabolitach mózgu, takich jak NAA, Cre i Cho w porównaniu z protonami w cząsteczkach wody, które wykazuje liniową zależność od temperatury (typowy współczynnik wynosi 0,01°C/ppm).

W ramach badań własnych doktorant **zaprojektował fantom MRS** wraz z procedurą kalibracyjną oraz zaproponował **aplikację TermoM** do obróbki i analizy widm MRS w technice MRSt. Następnie przeprowadził pomiary i przeanalizował temperatury mózgu **146**

osób zdrowych i 6 pacjentów z ze zmianami nowotworowymi mózgu przy użyciu własnej aplikacji **TermoM**, co zostało przedstawione w podrozdziale 5-tym na stronach 73 - 85 w sześciu Tabelach (2-7) i na sześciu rysunkach (11-16).

2. *Czy w rozprawie przeprowadzono w sposób właściwy analizę źródeł, w tym literatury światowej, stanu wiedzy i zastosowań w przemyśle, świadczący o dostatecznej wiedzy autora? Czy wnioski z przeglądu źródeł sformułowano w sposób jasny i przekonujący?*

Analizę źródeł, w tym literatury światowej, stanu wiedzy i zastosowań w nauce i w diagnostyce medycznej doktorant przeprowadził właściwie dowodząc odpowiedniej wiedzy tematycznej i umiejętności wyciągania poprawnych wniosków, co okazało się być bardzo przydatne w interpretacji wyników własnej pracy badawczej. Literatura naukowa w ilości 106 pozycji jest cytowana właściwie, ale w tym tylko jedna praca autorstwa doktoranta - *SINČZUK, Marcin, et al. Application of Unsuppressed Water Peaks for MRS Thermometry. In: Polish Conference on Biocybernetics and Biomedical Engineering. Cham: Springer Nature Switzerland, 2023. p. 407-420.* Jednakże trzeba zaznaczyć, że doktorant jest również współautorem oryginalnej pracy o innej tematyce ale dotyczącej też badań temperatury mózgu opublikowanej w *Frontiers in Human Neuroscience*, 2024, 18: 1398034.

3. *Czy autor rozwiązał poprawnie postawione zagadnienia, czy użył właściwej do tego metody i czy przyjęte założenia są uzasadnione?*

W mojej ocenie 2-częściowe obszerne wprowadzenie literaturowe (I) świadczy o dobrym rozeznaniu literatury problemu przez doktoranta. W bibliografii uwzględniono wiele ważnych prac dotyczących szacowania lokalnej temperatury mózgu prowadzonych już od roku 1995 [6,7, 8,9] a wzmoczonych w ostatnim dwudziestoleciu np. [10 -16, 92 – 101].

W pierwszej części *wprowadzenia i studiów literaturowych* wstępu (I) autor zwrócił uwagę na znaczenie parametru homeostatycznego jakim jest temperatura w stanach normy i patologii w badaniach termometrii Spektroskopii Rezonansu Magnetycznego (MRSt), które opierają się na pomiarze różnicy przesunięcia chemicznego protonów w wodzie (W) wywołanego zmianą temperatury a przesunięciem chemicznym sygnałów metabolitów mózgowych, takich jak N-acetyloasparaginian (NAA), Kreatyna (Cre) lub Cholina (Cho), tzn. $\Delta(W-NAA)$, $\Delta(W-Cre)$, $\Delta(W-Cho)$, których zależności temperaturowe są około trzy rzędy mniejsze niż wody.

W części II wstępu doktorant omówił podstawy spektroskopii Rezonansu Magnetycznego (MRS), w tym techniki MRS stosowane w badaniach *in vivo*, skupiając się na sekwencji PRESS w technice wzbudzenia pojedynczego voksela. Krótko opisał historię badań MRSt podkreślając konieczność tłumienia sygnału wody ze względu na niski sygnał metabolitów. Na uwagę zasługuje Tabela 1 (str.48 i 49), w której zebrano współczynniki kalibracyjne MRSt stosowane przez innych badaczy. Część trzecia wstępu poświęcona jest przeglądowi literatury MRSt. Kończą ją wzory wyprowadzone dla przesunięcia chemicznego spowodowanego temperaturą dla badanych metabolitów mózgowych (z uwzględnieniem błędów pomiarowych), które autor wykorzystał w analizie swoich badań.

Wszystkie badania eksperymentalne wykonane zostały na skanerze Firmy GE 3T GE Discovery 750w będącym na wyposażeniu Środowiskowej Pracowni Nowych Zastosowań Diagnostycznych Jądrowego Rezonansu Magnetycznego CNS Lab IBIB PAN (<http://www.ibib.waw.pl/pl/o-instytucie/cns-lab>). etycznej. Metodyka badań z udziałem ludzi

(146 osób zdrowych i 9 pacjentów ze zmianami nowotworowymi mózgu) na które uzyskano zgodę lokalnej komisji została dokładnie przedstawiona w podrozdziale 4.3 a kompleksowe przetwarzanie danych pomiarowych opisano w podrozdziale 5. W swojej pracy doktorant rozważał widma częściowo tłumione WS (ang. water suppressed) i bez tłumienia WU (ang. water unsuppressed). Pik z widm kalibracyjnych sekwencji MRS-PRESS typu WU był wykorzystywany do pomiarów *in vivo* temperatury mózgu z żadaną odpowiednią dokładnością.

W mojej opinii mgr inż. M. Sinczuk posiadał wystarczającą wiedzę potrzebną do samodzielnego wykonania pracy doktorskiej. Poznał prace źródłowe pozwalające mu na wybór odpowiednich metod eksperymentalnych jak również właściwą analizę wyników oraz wyciągnięcie adekwatnych wniosków.

4. *Na czym polega oryginalność rozprawy, co stanowi samodzielny i oryginalny dorobek autora, jaka jest pozycja rozprawy w stosunku do stanu wiedzy czy poziomu techniki reprezentowanych przez literaturę światową?*

Według mnie o oryginalności dorobku doktoranta świadczą następujące osiągnięcia:

a) opracowanie nowatorskiej metody pomiaru temperatury – **aplikacji TermoM** opartej na wykorzystaniu pików wody z widm MRS kalibracyjnych (WU, ang. Water Unsuppressed) w porównaniu z pikami metabolitów z widm MRS diagnostycznych (WS, ang. Water Suppressed) umożliwiającą parametryzację pików wody i metabolitów obecnych w widmach typu WS i WU.

b) przeprowadzenie badań kalibracyjnych, inspirowanych wcześniejszymi doniesieniami literaturowymi dotyczącymi kalibracji w termometrii MRS (prace [7, 11, 92, 93 i 96] cytowane w doktoracie) z wykorzystaniem **fantomu własnej produkcji** o składzie chemicznym zawierającym główne metabolity tkanki mózgowej (N-acetyloasparaginian - NAA, Kreatyna - CRE, Cholina - CHO), które pozwoliły na wyznaczenie sześciu funkcji kalibracyjnych (WS-NAA, WS-CRE, WS-CHO, WU-NAA, WU-CRE, WU-CHO), umożliwiając **pomiar temperatury w jednostkach bezwzględnych temperatury z dokładnością ($\pm 0,16^{\circ}\text{C}$)**.

c) potwierdzenie w badaniach *in vivo* za pomocą zaproponowanej **aplikacji TermoM** na grupie 146 zdrowych osób, że długotrwałe skanowanie fMRI prowadzi do istotnego spadku temperatury mózgu, co może wynikać z intensywnego napływu chłodniejszej, utlenowanej krwi.

d) wykazanie w **badaniu klinicznym** przeprowadzonym na grupie 6 pacjentów z nowotworami mózgu, że zaproponowana przez niego **aplikacja TermoM z użyciem widm WU pozwala na wykrycie statystycznie istotnie podwyższonej temperatury w tkankach patologicznych**, co nie było możliwe przy zastosowaniu tradycyjnych metod opartych wyłącznie na widmach WS.

Podsumowując warto zaznaczyć, że wyniki badań własnych opisane w rozdziale 5 doktoratu były częściowo finansowane w ramach grantu nr. POIR-01.01.01-00-178/15 fundowanego przez Narodowe Centrum Badań i Rozwoju, co świadczy o docenieniu ważności badań prowadzonych przez doktoranta.

5. *Czy autor wykazał umiejętność poprawnego przedstawienia uzyskanych wyników i ich interpretacji (zwięzłość, jasność)?*

W mojej ocenie doktorant generalnie wykazał się umiejętnością poprawnego przedstawienia zagadnień związanych z tematyką doktoratu oraz prezentacji uzyskanych przez siebie wyników, choć problematyka doktoratu nie była łatwa. Główne wyniki badań zawarte w sześciu Tabelach (1-6) i na sześciu rysunkach (11 -16) są spójne. Generalnie zgadzam się z sugestią doktoranta, że recenzowana rozprawa ukazuje możliwość retrospektywnego użycia techniki MRSt w poprzednio zakończonych badaniach MRS a temperatura mózgu mogłaby służyć jako dodatkowy biomarker tłumaczący zmiany zachodzące w mózgu.

Jednakże mam zastrzeżenia odnośnie części literaturowej, która jest

6. Jakie są słabe strony rozprawy i ewentualnie jej główne wady?

W mojej opinii słabymi stronami rozprawy pracy doktorskiej są :

- a) przydługi i drobiazgowy opis podstaw spektroskopii rezonansu magnetycznego,
- b) skupienie się w części literaturowej jedynie na jednej metodzie pomiaru temperatury metodą rezonansu magnetycznego MRSt. W mojej opinii warto było przynajmniej wspomnieć o obrazowaniu termowizyjnym szeroko stosowanym w sporcie wyczynowym oraz w badaniach przesiewowych medycznych przedoperacyjnych i pooperacyjnych ze względu na łatwość jego stosowania i niski koszt użycia,
- c) stosunkowo mała liczba rozważanych pacjentów z chorobami mózgu (9 - choć rozumiem przyczyny takiego stanu rzeczy) oraz jej niejednorodność, gdyż zawierała osoby w wieku lat od 16 do 66 bez rozróżnienia na płeć,
- d) mała aktywność doktoranta w dotychczasowym upowszechnianiu wyników swej pracy doktorskiej. W spisie literatury dopatrzyłam się tylko jednego doniesienia konferencyjnego - *SINČZUK, Marcin, et al. Application of Unsuppressed Water Peaks for MRS Thermometry. In: Polish Conference on Biocybernetics and Biomedical Engineering. Cham: Springer Nature Switzerland, 2023. p. 407-42,*
- e) niemniej warto podkreślić, że doktorant jest też współautorem oryginalnej pracy dotyczącej lokalnych zmian temperatury mózgu lecz o innej tematyce opublikowanej w renomowanym czasopiśmie *Frontiers in Human Neuroscience*, 2024, 18: 1398034.

7. Co wniosła rozprawa do nauki i/lub techniki?

W mojej opinii głównymi osiągnięciami doktoranta są :

- a) wykazanie, że piki wody z widm kalibracyjnych sekwencji MRS-PRESS typu WU mogą być wykorzystane do pomiaru temperatury mózgu w oparciu o **zaproponowane oprogramowanie TermoM**, które umożliwia wykorzystanie danych klinicznych widm MRS do **retrospektywnego badania temperatury mózgu**,
- b) potwierdzenie występowania **różnic temperatury między tkanką zdrową a obszarem nowotworowym** (spadek temperatury mózgu wynosił nawet $-0,28^{\circ}\text{C}$),
- c) wyjaśnienia dotyczące zmian temperatury mózgu podczas długotrwałych badań czynnościowych rezonansu magnetycznego (fMRI),
- d) na uwagę zasługują też badania kalibracyjne na **fantomie wodnym własnej produkcji** zawierającym metabolity występujące w mózgu.

Uważam, że zastosowanie aplikacji TermoM może przynieść korzyści diagnostyczne w praktyce klinicznej. Jednakże wskazana byłaby walidacja wyników badań dla znacznie większej populacji i dla charakterystycznych, konkretnych grup szczególnie w przypadku pacjentów z chorobami mózgu.

8. Szczegółowe uwagi merytoryczne i redakcyjne, ew. piśmiennictwo uzupełniające Np.

Według mnie opis podstaw spektroskopii rezonansu magnetycznego jest przydługi i zbyt drobiazgowy. Ponadto praca zyskałaby na wartości, gdyby uwzględniono w niej wiedzę z zakresu termoregulacji organizmu w innych badaniach np. profesjonalnych sportowców (np.: *"Does repeated dry sauna bathing change thermoregulation process in elite cross-country skiers?"* Z. Drzazga, M. Binek, I. Pokora; Journal of Thermal Analysis and Calorimetry, September 2021.

9. Jak Recenzent ocenia rozprawę (podać uzasadnienie):

Wysoko oceniam rozprawę doktorską mgr inż. Marcina Michała Sińczuka, gdyż wnosi ona nowe przyczynki do wiedzy w zakresie nowoczesnego obrazowania magnetyczno-rezonansowego a w szczególności termometrii MRS (MRSt), umożliwiającej nieinwazyjny pomiar temperatury mózgu z dużą dokładnością.

Zaprojektowanie przez doktoranta oprogramowania TermoM umożliwia przetwarzanie i analizę danych MRS w środowisku MATLAB dzięki czemu zwiększa możliwość wykorzystania tej aplikacji w praktyce klinicznej jak również w badaniach naukowych. Użycie praktycznej aplikacji TermoM może prowadzić do zwiększenia wartości diagnostycznej analiz medycznych i generalnie do poszerzenia wiedzy z zakresu termoregulacji organizmu.

W mojej ocenie praca doktorska mgr inż. M. M. Sińczuka ma znaczące wartości zarówno poznawcze jak i aplikacyjne. Na uwagę zasługuje zastosowanie aplikacji TermoM w badaniach klinicznych. Ponadto rozdział 6 będący podsumowaniem pracy doktorskiej dowodzi, że autor posiadał odpowiednią wiedzę, umiejętności jak również krytyczne podejście do prowadzenia samodzielnych badań.

W podsumowaniu, biorąc pod uwagę zarówno uzyskane przez doktoranta interesujące wyniki badań jak i moje nieliczne uwagi krytyczne, pragnę stwierdzić, że rozprawa doktorska mgr inż. Marcina Sińczuka wnosi nowe przyczynki do wiedzy w zakresie zastosowania nowoczesnego obrazowania magnetyczno-rezonansowego mózgu, w tym do szczególnie mało rozpowszechnionej metody MRSt.

W mojej opinii recenzowana rozprawa doktorska 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 dopuszczenie mgr inż. Marcina Michała Sińczuka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie uważając, że spełnia ona wymagania z wyraźnym nadmiarem proponuje wyróżnienie pracy doktorskiej dotyczącej nowatorskich badań nad termometrią, w ramach której zostało zaprojektowane przez doktoranta oprogramowanie TermoM umożliwiające przetwarzanie i analizę danych MRS w środowisku MATLAB, co ułatwia i zwiększa możliwość wykorzystania tej aplikacji w praktyce klinicznej jak również w badaniach naukowych.

Prof. zw. dr hab. Zofia Drzazga