

Dr hab. Elżbieta Jartych, profesor uczelni
Zakład Elektroniki i Fizyki Technicznej
Katedra Elektroniki i Technik Informatycznych
Wydział Elektrotechniki i Informatyki
Politechnika Lubelska
ul. Nadbystrzycka 38 A
20-618 Lublin
e.jartych@pollub.pl

**Recenzja rozprawy doktorskiej mgr inż. Radosława Kulińskiego pt:
"Jądrowy rezonans magnetyczny i spektroskopia Mössbauerowska jako
metody komplementarne badań mechanizmów procesu neurodegeneracji"**

Recenzja została przygotowana na zlecenie Pana Przewodniczącego Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Fizyczne prof. dr hab. inż. Tomasza Wolińskiego z Wydziału Fizyki Politechniki Warszawskiej.

Rozprawa poświęcona jest badaniu mechanizmów procesu neurodegeneracji obserwowanych w chorobie Parkinsona, postępującym porażeniu nadjądrowym PSP oraz chorobie Alzheimera przy wykorzystaniu jądrowego rezonansu magnetycznego i spektroskopii mössbauerowskiej. Oparta jest o 1 publikację w czasopiśmie *Hyperfine Interactions* z 2016 r. Tematyka badań przedstawiona w rozprawie jest bardzo ciekawa i aktualna, zwłaszcza w kontekście obserwowanej tendencji starzenia się społeczeństw i możliwego kryzysu społeczno-ekonomicznego.

Celem doktoratu było opracowanie metody różnicowania jednostek chorobowych na podstawie wyników pomiarów czasów relaksacji podłużnej T_1 i poprzecznej T_2 uzyskanych za pomocą jądrowego rezonansu magnetycznego. Zaobserwowane, charakterystyczne dla danej grupy badanych pacjentów przesunięcia wartości czasów T_1 i T_2 względem danych dla grupy kontrolnej, zostały skorelowane z wynikami zawartości żelaza w odpowiednich do choroby strukturach mózgu, które otrzymano za pomocą spektroskopii mössbauerowskiej i testu immunoenzymatycznego ELISA.

Rozprawa zawiera: 102 strony, 35 rysunków, 19 tabel oraz 4 nienumerowane tabele z wynikami testów (str. 82 i 83) i 33 wzory. Opatrzona jest wykazem literatury zawierającym 65 pozycji opublikowanych w latach 1988-2020, dwie starsze prace cytowane są ze względów historycznych.

We wstępie rozprawy zarysowano tematykę badań dotyczącą mechanizmów powstawania neurodegeneracji ośrodkowego układu nerwowego, które nie są do końca poznane i wyjaśnione. Sformułowano cele pracy obejmujące analizę czasów relaksacji

T_1 i T_2 uzyskanych metodą jądrowego rezonansu magnetycznego. Jako metodę komplementarną zaproponowano spektroskopię mössbauerowską, która dostarczyła informacji na temat zawartości żelaza w badanych strukturach mózgu, tj. w istocie czarnej (SN), gałce bladej (GP) i hipokampie (HIP).

Pierwsze cztery części rozprawy (rozdz. 1.1-1.4) przybliżają wiadomości o mózgu ludzkim, roli ferrytyny jako magazynu żelaza, typowych i atypowych chorobach Parkinsona, chorobie Alzheimerera oraz przedstawiają obecny stan wiedzy na temat przyczyn powstawania chorób neurodegeneracyjnych i stresu oksydacyjnego. Jest to zwarte i przemyślane przedstawienie zagadnień będących istotą rozprawy. Kolejne części (rozdz. 2.1-2.4) zawierają podstawowe wiadomości o użytych metodach badawczych, w tym: opis mechanizmów procesów relaksacyjnych w jądrowym rezonansie magnetycznym, przedstawienie budowy, zasady działania aparatury MRI i zasad obrazowania medycznego, opis spektroskopii mössbauerowskiej jako techniki badania tkanki mózgowej *in vitro* oraz znaczenie testu immunoenzymatycznego ELISA.

W ostatniej części rozprawy (3.1-3.3) Autor opisuje badaną grupę pacjentów, podzielonych ze względu na rodzaj zdiagnozowanej choroby neurodegeneracyjnej, przedstawia zastosowane procedury pomiarowo-obliczeniowe oraz interpretację uzyskanych doświadczalnie wyników. Rozprawa kończy się wnioskami, podsumowaniem i spisem bibliograficznym.

Badania przeprowadzono kompleksowo i systematycznie. Starannie dobrano grupę badanych pacjentów z chorobami neurodegeneracyjnymi oraz grupę kontrolną. Umiejętnie dobrano parametry obrazowania w metodzie jądrowego rezonansu magnetycznego, aby w najkrótszym możliwym czasie otrzymać obrazy jak najlepszej jakości i rozdzielczości. W oparciu o uzyskane obrazy i wybrane z nich obszary zainteresowania dokonano obliczeń czasów relaksacji w wybranych strukturach mózgu i przeprowadzono ich analizę statystyczną. Następnie omówiono cechy charakterystyczne rozkładów czasów relaksacji T_1 i T_2 otrzymanych dla struktur SN, GP i HIP w grupie badawczej i porównano je z wynikami dla grupy kontrolnej. Zaobserwowano korelację pomiędzy odwrotnością czasu relaksacji T_1 i zawartością żelaza w badanych strukturach mózgowych. Rozróżniono istotne i nieistotne statystycznie różnice w wartościach średnich czasów relaksacji T_1 i T_2 w stosunku do wartości kontrolnych i powiązano je z koncentracją żelaza w strukturach SN, GP i HIP. Na podstawie uzyskanych wyników podjęto próbę dyskryminacji analizowanych grup pacjentów.

Przeprowadzono staranne opracowanie oraz analizę uzyskanych wyników. Otrzymane wnioski znajdują pełne potwierdzenie w danych doświadczalnych. Do najważniejszych osiągnięć rozprawy zaliczam:

- dokonanie analizy komputerowej obrazów rezonansu magnetycznego struktur mózgowych przy wykorzystaniu własnego algorytmu obliczeniowego napisanego w środowisku Matlab do wyznaczenia czasów relaksacji;
- umiejętnie powiązanie wyników uzyskanych z rozkładów czasów relaksacji z koncentracją żelaza ferrytynowego lub budową ferrytyny oraz opracowanie metody

różnicowania jednostek chorobowych (mimo, że nie przyniosła jednoznacznych wyników);

- wzbogacenie stanu wiedzy na temat mechanizmów neurodegeneracji w chorobach Parkinsona, PSP i Alzheimerera.

Merytoryczne uwagi krytyczne:

(1) Cel rozprawy jest nie do końca dobrze sformułowany. Jądrowy rezonans magnetyczny dostarcza informacji o czasach relaksacji, które Autor porównuje z wynikami otrzymanymi ze spektroskopii mössbauerowskiej, a ta nie ma nic wspólnego z pomiarem zależności czasowej magnetyzacji podłużnej i poprzecznej. Należało użyć terminu „korelacja” zamiast „porównanie”. Faktycznie w pracy skorelowano wyniki pomiarów czasów relaksacji z zawartością żelaza w badanych strukturach mózgowych.

(2) Z powyższą korelacją wiąże się krzywa kalibracyjna przedstawiona na Rys. 34, str. 72. Pomijając fakt, że krzywa ma tylko 3 punkty (to za mało, aby wnioskować o korelacji liniowej), Autor stwierdza, że istnieje „silna liniowa zależność odwrotności czasu relaksacji T_1 od koncentracji żelaza w badanych strukturach mózgu”, zaś na rysunku pokazuje zależność koncentracji żelaza od $1/T_1$. Odwrotność czasu relaksacji, zgodnie z opisem, powinna być więc na osi pionowej wykresu.

(3) W pracy brakuje opisu, w jaki sposób z widm mössbauerowskich uzyskano informację o zawartości żelaza w badanych próbkach. Autor stwierdza, że różnice w powierzchniach spektralnych odzwierciedlają różnice w koncentracji żelaza w strukturach SN, GP i HIP oraz powołuje się na symulację numeryczną opisaną w pracy [59] z 1996 r., do której dostęp jest utrudniony (na stronie www wydawnictwa Willey Online Library można przeczytać tylko abstrakt). Wyjaśnienie, jak z widm otrzymuje się koncentrację żelaza w próbce na pewno byłoby cennym uzupełnieniem w opisie wyników mössbauerowskich.

(4) Nie jest do końca poprawne także to, że zawartość żelaza w strukturach SN, GP i HIP określono dla osób chorych zmarłych i te dane koreluje się z wynikami uzyskanymi dla całkiem innych osób chorych żyjących.

(5) Warunek obserwacji jądrowego rezonansu magnetycznego to nie tylko relacja $\omega_0 = \gamma B_0$, czyli równość częstości zastosowanej fali elektromagnetycznej z częstością precesji Larmora momentów magnetycznych jąder w polu magnetycznym. Należy pamiętać o nierównym obsadzeniu stanów energetycznych przez jądra ze spinami ustawionymi równoległe i antyrównoległe do stałego pola magnetycznego o indukcji B_0 .

(5) W pracy nieprawidłowo użyto niektórych terminów, np. „energia momentu magnetycznego oddziaływującego z polem magnetycznym” zamiast „energia oddziaływania momentu magnetycznego z polem magnetycznym” (str. 25); „stałe pole magnetyczne o liniowym gradiencie” (str. 35) – słowo „stałe” i „gradient” wykluczają się wzajemnie – należało opisać dokładniej, w jaki sposób uzyskuje się gradienty pola magnetycznego; „parametry mössbauerowskie” zamiast „parametry oddziaływań nadsubtelnych” (str. 51); „zależność (28) opisująca relaksację poprzeczną” zamiast „relaksację podłużną” (str. 57).

Uwagi redakcyjne:

Z przykrością stwierdzam, że praca nie jest zredagowana starannie. Rysunki i tabele są w miarę dobrze przygotowane i ilustrują oraz podsumowują przedstawiane zagadnienia. Jest jednak wiele usterek w tekście pracy, głównie o charakterze technicznym lub językowym. Przytaczam część z nich:

- (1) brak objaśnień niektórych skrótów i oznaczeń w miejscu, gdzie pierwszy raz są użyte w tekście; pomocny byłby wykaz skrótów i oznaczeń;
- (2) nietypowa numeracja rozdziałów;
- (3) cytowanie Wikipedii jako źródła zamiast Atlasu anatomicznego;
- (4) dublowanie terminów, np. „koncentracja zawartości żelaza” (Rys. 2, str.15);
- (5) brak odniesień w tekście do numerów rysunków, tabel i wzorów; stosowano „na rysunku (we wzorze, w tabeli) poniżej”, podczas gdy rysunek (tabela, wzór) znalazły się na następnej stronie tekstu;
- (6) zmiana sposobu cytowania, str. 25;
- (7) niejednolicie sporządzony spis bibliograficzny;
- (8) mnóstwo błędów interpunkcyjnych, stylistycznych, literówek, itp.

Pomimo powyższych zastrzeżeń natury merytorycznej i redakcyjnej **rozprawę doktorską mgr inż. Radosława Kulińskiego z uwagi na aktualność i znaczenie badań oraz uzyskane interesujące wyniki oceniam pozytywnie i wnioskuję o dopuszczenie jej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**

Lublin, 18.12.2020

Elżbieta Gątycz