



WYDZIAŁ BIOCHEMII, BIOFIZYKI I BIOTECHNOLOGII  
ZAKŁAD BIOFIZYKI MOLEKULARNEJ  
PROF. DR HAB. WOJCIECH FRONCISZ

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

mgr Krzysztofa Jasińskiego

„Tomografia magnetyczno-rezonansowa wysokiej rozdzielczości z wykorzystaniem mikropaskowej cewki radiowej częstotliwości”

Paul. C. Lauterbur, który za odkrycia dotyczące obrazowania rezonansem magnetycznym otrzymał nagrodę Nobla był jednym z pierwszych uczonych, który zwrócił uwagę, że do spektroskopii NMR-owskiej mikroskopijnych obiektów potrzebne są mikroskopijne cewki odbiorcze (1). Ta praca uzyskała prawie 200 cytowań w pracach poświęconych miniaturyzacji cewek odbiorczych w celu uzyskania jak najlepszego stosunku sygnału do szumów zarówno dla spektroskopii NMR jak i dla obrazowania metodą rezonansu magnetycznego małych obiektów. Doktorant z tematem swojej pracy doktorskiej wszedł na zatem bardzo konkurencyjne pole działalności naukowej uprawianej w wielu ośrodkach naukowych na całym świecie. Pierwsze rezultaty swoich badań nad zastosowaniem mikropasków do konstrukcji cewek radiowej częstotliwości doktorant opublikował w 2012 r. (2). Niestety nie ma o tym fackie wzmianki gdziekolwiek w treści rozprawy doktorskiej.

Przedstawiona mi do recenzji praca nie jest zbyt obszerna, liczy 83 strony. Doktorant cytuje w niej 47 artykułów naukowych. Jak wspomniałem powyżej część wyników opisanych w rozprawie została już opublikowana w artykule, które ukazał się w recenzowanych czasopiśmie naukowym, *Magnetic Resonance Imaging*. Ułatwia to znacznie pracę recenzenta, ponieważ publikacja w renomowanym czasopiśmie świadczy, iż duża część materiału zawarta w tej rozprawie doktorskiej została już pozytywnie oceniona przez grono powoływanych przez redakcję recenzentów, będących ekspertami w dziedzinie mikroskopii MRI.

Sam tekst rozprawy obejmujący 83 strony ma pięć rozdziałów:

1. Wprowadzenie,
2. Projektowanie mikrocewek przy użyciu metody elementów skończonych,
3. Zastosowanie mikropasków w konstrukcji cewek rf,
4. Obrazowanie przy użyciu objętościowej cewki mikropaskowej oraz
5. Wnioski.

Obowiązkiem recenzenta jest zwrócenie uwagi, że w rozprawie brakuje wymaganego ustawowo streszczenia zarówno w j. polskim jak i w j. angielskim.

Na początku rozprawy została umieszczona bardzo przydatna dla czytelnika lista używanych skrótów i symboli. Niestety nie jest ona pełna i np. brakuje opisu symbolu  $N$ , który w treści pojawia się raz jako gęstość spinów, a w innym miejscu jako szum termiczny. Brakuje również opisu innych symboli jak  $V$ ,  $\hat{B}_{1un}^-$  itd. Mylący jest również opis symbolu  $\omega_0$  jako częstotliwość rezonansowa. Zwykle nazwy częstotliwość używa się wtedy kiedy jednostką jest Hz i powszechnym symbolem dla częstotliwości jest  $f$  lub  $\nu$  a grecki symbol omega kojarzony jest raczej z częstością kołową wyrażoną w radianach na sekundę. To niestety ma niekorzystne następstwa w przytaczanych dalej równaniach. Oczywiście można tą konwencję zmienić i używać  $\omega_0$  dla opisu częstotliwości ale trzeba być konsekwentnym i pamiętać wtedy o dodaniu  $2\pi$  w niektórych wyrażeniach jak np. równanie 1.2.9.

W rozdziale 1 autor po krótkim wstępie (1.1.) przedstawia krótko fizykę zjawiska rezonansu magnetycznego (1.2.). We wzorze 1.2.4. używa wspomnianego powyżej symbolu  $\omega_0$ , który ewidentnie reprezentuje częstotliwość, jak w spisie symbolów, a nie częstość. Skoro  $\gamma$  to MHz/T a  $B_0$  to T to  $\omega_0$  w tym wzorze wyrażone jest w MHz. Kolejny podrozdział (1.3.) w bardzo skrótowy sposób przedstawia istotę tworzenia obrazu MR.

Parametrem pozwalającym porównać różne mikrocewki jest stosunek sygnału do szumów (SNR). Różnym definicjom tego parametru poświęcił autor podrozdział 1.4. Tu również nie ustrzegł się niestaranności. Wzór 1.4.1. powstał po przekształceniu wzoru (76) z cytowanej książki Abragama. Pojawił się w nim symbol  $\mu_0$ , który zwykle reprezentuje przenikalność magnetyczną próżni co nie jest opisane przez doktoranta i nie wynika z oryginalnego wzoru (76). Z kolejnego wzoru 1.4.2. wynika, że SNR rośnie w miarę wzrostu szumów co oczywiście jest ewidentną pomyłką zastosowania  $F^{1/2}$  zamiast  $F^{-1/2}$  jak jest w oryginalnej pracy Darrasse i Ginefri (3).

Kluczowym parametrem użytym do oceny jakości proponowanych przez doktoranta struktur mikropaskowych jest wprowadzony przez Edelsteina et al. (4) *intrinsic signal-to-noise ratio* (ISNR), który doktorant nazwał po polsku *właściwy SNR*. Następnie doktorant analizując wielkość sygnału NMR reprezentowaną przez amplitudę napięcia zmiennoprądowego indukowanego na końcówkach cewki odbiorczej w zależności od parametrów fizycznych badanej próbki, sprawności cewki odbiorczej oraz natężenia pola magnetycznego tomografu i zakładając, że głównym źródłem szumów są szумы termiczne Johnsona generowane w cewce i próbce dochodzi do uproszczonego wyrażenia na *ISNR* [1.4.8.] Wielkość *ISNR* wg tego wyrażenia jest proporcjonalna do objętości próbki jak wynika z definicji *A* [1.4.5.]. Byłoby zatem przejrzysiej wyrazić wielkość *ISNR* na jednostkową objętość próbki jak to uczyniono w pracy Webera et al.(5). W tym podrozdziale pojawia się problem z użyciem tego samego symbolu na określenie dwóch różnych rzeczy o czym już wcześniej wspomniałem. Dotyczy to symbolu  $N$  i  $V$ . W kolejnych wyrażeniach [1.4.9. , 1.4.11. i 1.4.12] umieszczonych w tym

podrozdziale postawione są znaki równości podczas gdy w oryginalnej pracy są użyte znaki proporcjonalności (6) aby uniknąć problemu z zależnością sygnału od objętości woksela.

Warto byłoby w przyszłości zastanowić się nad użyciem jeszcze innej definicji SNR wprowadzonej przez Ocali i Altara (7) i nazwanej *ultimate intrinsic SNR*. Daje ona maksymalną wartość SNR jaką można uzyskać dla punktu umieszczonego w obiekcie o dowolnym kształcie. Porównanie tej wartości z wielkością ISNR dla dowolnej cewki daje pojęcie jak daleko jesteśmy od doskonałości w SNR.

W rozdziale 1.5 doktorant skrótowo ale krytycznie przedstawia problemy mikroskopii magnetyczno-rezonansowej dochodząc do wniosku, że dla uzyskania obrazów o wysokiej rozdzielczości należy używać dedykowanych mikrocewek RF o wysokiej czułości co jest przedmiotem obecnej rozprawy doktorskiej. Jedynymi moimi uwagami do tego podrozdziału jest użycie raczej kolokwialnego niż naukowego wyrażenia: „przyzwoity czas” oraz na str. 24 przed wzorem [1.5.5] w nawiasie (rozdział 4.5). Nie bardzo wiadomo do czego on się odnosi ponieważ w rozprawie nie ma takiego rozdziału.

W swojej rozprawie doktorant przedstawia dwa rodzaje cewek odbiorczych stosowanych w mikroskopii MR: powierzchniowe i objętościowe (rozdział 1.6). Przykładem takich cewek stosowanych dotychczas jest odpowiednio: płaska spirala i mikrosolenoid. Te mikrocewki są zarazem punktem odniesienia dla skonstruowanych przez doktoranta mikropaskowych cewek radiowej częstotliwości. W tym rozdziale doktorant definiuje zarazem pięć parametrów jakie muszą być uwzględnione przy konstrukcji nowych mikrocewek odbiorczych.

Kolejny rozdział (1.7) to dyskusja dotycząca ograniczeń rozdzielczości w mikroskopii MR. W przypadku obiektów biologicznych ważnym czynnikiem ograniczającym rozdzielczość jest dyfuzja wody co przekonywująco przedstawia doktorant.

W rozdziale 2 doktorant przedstawia metodologię zastosowaną w pracy doktorskiej. Polega ona na przygotowaniu trójwymiarowego modelu badanej struktury, symulacjach komputerowych przestrzennego rozkładu pól elektromagnetycznych generowanych przez daną strukturę i innych jej parametrów niezbędnych do wyliczenia i optymalizacji punkowego ISNR. Do symulacji komputerowych doktorant użył metody elementów skończonych zaimplementowanej w pakiecie Comsol Multiphysics. W wyniku symulacji doktorant otrzymał mapy pola  $B_{1u}^+$ . I tu znowu niekonsekwencja w użyciu symboli gdyż w rozdziale 1.4 doktorant używa symbolu  $\hat{B}_{1un}^-$  dla czułości odbiorczej cewki dla n-tego woksela. Żaden z tych symboli nie jest odnotowany w liście skrótów i symboli.

W celu sprawdzenia poprawności zastosowanej metodologii doktorant przeprowadził symulacje dla wspomnianych dwóch struktur: mikrocewki objętościowej w postaci solenoidu i powierzchniowej reprezentowanej przez płaską spiralę. Te dwie struktury były zastosowane do doświadczeń, których wyniki były wcześniej opublikowane. Pozwoliło to porównać wyniki symulacji z danymi doświadczalnymi potwierdzając poprawność przeprowadzonych symulacji

komputerowych. W tym miejscu wyjaśnienia wymaga zastosowana skala dla map rozkładu SNR umieszczonych na rysunku 2.2.7. i 2.2.8.. Sięga ona wartości milionowych podczas gdy wartości ISNR czy też SNR w tabelkach nie przekraczają liczby 4.

I wreszcie rozdział 3 jest oryginalnym wkładem doktoranta w konstrukcję nowych mikrocewek z wykorzystaniem mikropasków. Zaproponował, wymodelował komputerowo, wykonał prototypy i zademonstrował doświadczalnie dwa typy struktur mikropaskowych: powierzchniowy i objętościowy.

Symulacje komputerowe doktorant przeprowadził w trzech wariantach: dwuwymiarowym, trójwymiarowym uproszczonym i trójwymiarowym pełnym. Jest to dobre podejście ze względu na szybkość obliczeń. Symulacja modelu 2D zabiera kilka sekund czasu komputerowego, 3D uproszczonego kilka minut a najbardziej złożonego pełnego 3D kilkadziesiąt minut. Jak przedstawił doktorant w Tabeli 3.2.1. wartość indukcji pola magnetycznego wytworzonego przez prąd o natężeniu 1 A jest bardzo zbliżona we wszystkich wariantach symulacji. Pozwala to na szybką optymalizację struktur mikrocewek a następnie w pełnej symulacji 3D uzyskanie precyzyjnych wartości pozostałych istotnych parametrów cewki pozwalających na wyliczenie SNR. Podana w tabeli wartość dotyczy geometrycznego środka fantomu. Można się domyślać, że tym fantomem jest kapilara o średnicy wewnętrznej 0,8 mm i zewnętrznej 1 mm co prowadzi do wniosku, że punkt, w którym podano tę wartość leży na wysokości 0,5 mm nad mikropaskiem. Jeśli tak jest to byłoby dobrze umieścić tę wartość w tabeli. Inne nasuwające się pytanie dotyczy pól elektrycznych w przeprowadzonych symulacjach. Czy było uwzględnione dielektryczne podłoże mikropaska i jaką przyjęto do symulacji wartość stałej dielektrycznej? To samo dotyczy szklanej kapilary i zawartej w niej wody, której względna stała dielektryczna jest dość wysoka.

W podrozdziale 3.3 i 3.4 doktorant przedstawia dane eksperymentalne dla powierzchniowej mikrocewki pracującej przy częstotliwości rezonansowej 500 MHz. Prototyp użytej cewki zaprezentowany jest na fotografii 3.3.1. Wydaje się, że szerokość miedzianych pasków doprowadzających prąd do mikropaska jest sporo szerszy w prototypie niż w modelu komputerowym widocznym na Rys. 3.2.18 i 3.2.19. Może to mieć korzystny efekt zmniejszający oporność czyli zwiększający SNR.

Ciekawe jest porównanie otrzymanych doświadczalnie parametrycznych map SNR Rys. 3.4.2. z wynikami symulacji dla przekroju czołowego (Rys. 3.2.17) . Wynika z niego, że rozkład pól otrzymanych eksperymentalnie nieco się różni przy dolnej krawędzi kapilary. Co może być przyczyną tej różnicy? Ciekawe byłoby również porównanie wykresu SNR w przekroju pionowym (Rys. 3.4.3.) opartego na danych eksperymentalnych z podobnym wykresem rozkładu pola magnetycznego otrzymanym w symulacji komputerowej.

Kolejne podrozdziały od 3.5. do 3.10. poświęcone są objętościowej cewce mikropaskowej utworzonej z dwóch równoległych miedzianych mikropasków o trzech różnych szerokościach (0,5 mm, 1 mm i 1,5 mm) oddległych od siebie o 1 mm. Niestety trudno się doszukać informacji o długości tych mikropasków. Czy to jest 4 mm jak opisano na str.67 czy

też 5 mm ze str. 72? Na rys. 3.5.1. jest umieszczona jakaś skala ale bez opisu jednostek. Pierwsze symulacje zostały przeprowadzone w technice 2D a następne 3D. Symulacje 2D wykazały spodziewaną zależność ROI5% od szerokości mikropasków, im szersza tym większe pole widzenia i mniejsza wartość pola magnetycznego generowanego przez prąd o natężeniu 1 A. Ta zależność nie jest liniowa ze względu na nierównomierny rozkład gęstości prądu w mikropaskach. Mylące jest użycie różnych symboli do opisu rozkładu pola magnetycznego, Jest to raz  $B_{1u}$ , innym razem  $B_{1u}^+$  a w oryginalnej pracy doktoranta  $\hat{B}_{1u}^-$  (2). Zastanawiające są również kilkukrotne różnice w wartościach pola magnetycznego dla mikropaskowych cewek objętościowych przedstawione w rozprawie doktorskiej (np. Tabela 3.6.1.) i we wspomniane publikacji (Table 1).

W rozdziale 3.7. doktorant przedstawia wyniki symulacji trójwymiarowej dla mikropaskowych cewek objętościowych co pozwoliło na uwzględnienie wszystkich efektów mających wpływ na oporność elektryczną cewki dla częstotliwości 500 MHz. Różnice w rozkładzie pola magnetycznego otrzymanego w symulacjach 2D i 3D nie wydają się duże. Trudno porównywać same kolorowe mapy tych rozkładów natomiast ROI5% w przypadku symulacji 3D jest odrobinę mniejszy. W przypadkach szerszego mikropaska nie ma danych dla wielkości ROI dla symulacji 3D. Porównując natomiast wartości pola magnetycznego policzone dla obydwu symulacji widać, że są one podobne. Interesujący jest natomiast wynik, że ISNR praktycznie nie zależy od szerokości mikropaska. Drobne niedociągnięcie w tym podrozdziale to przypisanie dwóm różnym rysunkom tej samej numeracji 3.7.8. na str. 60 i 61.

W kolejnym rozdziale doktorant porównuje rozkłady pola magnetycznego otrzymane z symulacji komputerowej z danymi eksperymentalnymi otrzymanymi dla wody wypełniającej kapilarę o średnicy zew. 1 mm i wew. 0,8 mm w oparciu o rozkład kąta obrotu magnetyzacji. Jakościowo są one bardzo podobne. Do ilościowej oceny przydatne byłyby odpowiednie przekroje pochodzące z doświadczenia i symulacji komputerowej.

Porównując następnie symulacje 3D dla trzech różnych szerokości mikropasków doktorant dochodzi do wniosku, że ISNR praktycznie nie zależy od tej szerokości.

Jak wypada porównanie nowej struktury objętościowej z używanymi powszechnie solenoidami i cewkami siodłowymi? Ilustruje to Tabela 3.10.1. Widać z niej, że dla wspomnianej kapilary najlepszą strukturą jest solenoid, w którym można uzyskać pole magnetyczne z 1 A prądu prawie dziesięciokrotnie większe niż z nowej struktury mikropaskowej. ISNR natomiast jest kilkukrotnie wyższy dla solenoidu i podobny do mikrocewki siodłowej. Podobnie wygląda porównanie SNR. Stosunek ten zależy od użytej częstotliwości rezonansowej i jest trzykrotnie wyższy dla solenoidu w całym badanym przedziale częstotliwości od 300 do 1000 MHz.

W celu zademonstrowania potencjału badawczego nowej struktury mikropaskowej doktorant wykonał obrazowanie fantomu i próbki biologicznej. Fantomem była bądź to pojedyncza kapilara o średnicy wewnętrznej 0,8 mm bądź to 20 cienkich kapilar o średnicy wewnętrznej 0,1 mm wypełnionych wodą i leżących w jednej płaszczyźnie.

W przypadku jednej kapilary doktorant przeprowadził obrazowanie dwoma różnymi sekwencjami: echem gradientowym i echem spinowym. Obraz uzyskany drugą metodą wydaje się bardziej jednorodny natomiast mniej symetryczny. Skąd biorą się te różnice w symetrii wokół płaszczyzny równoległej do mikropasków i przechodzącej przez środek kapilar?

Próbką biologiczną był natomiast wycinek szparaga nasączony wodnym roztworem siarczanu miedzi. Rys. 4.2.2 przedstawia obraz otrzymany po 32 uśrednieniach z uzyskaną rozdzielczością  $18 \times 18 \times 300 \mu\text{m}$  przy 2,3 mm polu widzenia. Na tej samej stronie inny rysunek jest oznaczony tym samym numerem 4.2.2.

Treść rozprawy zamyka krótki rozdział zatytułowany Wnioski, w którym autor podsumowuje uzyskane rezultaty i proponuje użycie objętościowej cewki mikropaskowej do badania macierzy hodowli komórkowych. Recenzentowi wydaje się, że w tym przypadku można byłoby zwiększyć ISNR konstruując kilkuzwojową objętościową cewkę mikropaskową. Wzrosła by wtedy suma prądów obejmujących kontur całkowania jak wynika z drugiego równania Maxwella w postaci całkowej co zwiększyłoby wygenerowane pole magnetyczne.

Jak wspomniałem na początku recenzji większość wyników przedstawionych w tym rozdziale została już wcześniej opublikowana (2) co wymaga odnotowania w rozprawie. Niektóre rysunki w rozprawie to dokładna kopia tego co już było we wspomnianej publikacji co jest swoistym autoplagiatem czyli powtórnym wykorzystaniem swojej twórczości bez wskazania pierwotnego źródła. Przykładowo rys. 3.12.1 w rozprawie to dokładnie Fig. 5B w publikacji, obraz fantomu z kapilarami przedstawiony na rys. 4.1.4. to Fig. 9 B co zresztą potwierdzają daty ich wykonania 21 Sep 2009 godz. 10:28. To tylko niektóre przykłady. Należałoby zatem uzyskać zgodę Elseviera na umieszczenie tych rysunków w rozprawie.

W podsumowaniu stwierdzam, że przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska ma wartościową treść. Niestety, w postaci jaką otrzymałem nie spełnia ona warunków określonych w Ustawie o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595 z późn. zm.). Wnoszę, zatem do Rady Naukowej Instytutu Fizyki Jądrowej im. H. Niewodniczańskiego PAN o przekazanie doktorantowi i promotorem moich uwag w celu uzupełnienia i poprawy niniejszej rozprawy doktorskiej.

Wojciech Froncisz

1. T. L. Peck, R. L. Magin, P. C. Lauterbur, DESIGN AND ANALYSIS OF MICROCOILS FOR NMR MICROSCOPY. *Journal of Magnetic Resonance Series B* **108**, 114-124 (1995).
2. K. Jasinski *et al.*, A volume microstrip RIF coil for MRI microscopy. *Magnetic Resonance Imaging* **30**, 70-77 (2012).
3. L. Darrasse, J. C. Ginefri, Perspectives with cryogenic RF probes in biomedical MRI. *Biochimie* **85**, 915-937 (2003).

ul. Gronostajowa 7  
30-387 Kraków, Poland  
tel. +48 (12) 664 6444  
email: wojciech.froncisz@uj.edu.pl

4. W. A. Edelstein, G. H. Glover, C. J. Hardy, R. W. Redington, THE INTRINSIC SIGNAL-TO-NOISE RATIO IN NMR IMAGING. *Magnetic Resonance in Medicine* **3**, 604-618 (1986).
5. H. Weber *et al.*, Microcoil-based MRI: feasibility study and cell culture applications using a conventional animal system. *Magnetic Resonance Materials in Physics Biology and Medicine* **24**, 137-145 (2011).
6. C. M. Collins, M. B. Smith, Signal-to-noise ratio and absorbed power as functions of main magnetic field strength, and definition of "90 degrees" RF pulse for the head in the birdcage coil. *Magnetic Resonance in Medicine* **45**, 684-691 (2001).
7. O. Ocali, E. Atalar, Ultimate intrinsic signal-to-noise ratio in MRI. *Magnetic Resonance in Medicine* **39**, 462-473 (1998).