

Recenzja pracy doktorskiej pana mgra Mateusza Urbańczyka, zatytułowanej
“Application of the sparse regularization in NMR Diffusometry measurements”.

Wyżej wymieniona rozprawa ma charakter metodyczny i dotyczy opracowania nowej metody pozwalającej na odkodowanie współczynników dyfuzji w złożonym widmie NMR za pomocą numerycznej odwrotnej transformaty Laplace’a. Skomplikowany charakter widma NMR może być wynikiem nałożenia się sygnałów pochodzących od złożonych układów molekularnych materii miękkiej. Jest to tematyka bardzo ważna z punktu widzenia poznania zjawiska transportu scharakteryzowanego różnymi współczynnikami dyfuzji lub ich rozkładami. Praca doktorska została wykonana na Wydziale Chemii oraz w Centrum Nauk Biologiczno-Chemicznych Uniwersytetu Warszawskiego, jak się domyślam, pod kierunkiem prof. dra hab. Wiktora Koźmińskiego, którego nazwisko jako promotora, niestety, nie zostało wymienione w recenzowanej pracy.

Autor rozprawy podkreśla, że głównym problemem przy stosowaniu odwrotnej transformaty Laplace’a jest skądinąd znana niestabilność rozwiązań numerycznych. Stąd też głównym celem pracy było odkodowanie współczynników dyfuzji z widma NMR przy użyciu tzw. procedury regularyzacji rzadkiej oraz prawie-rzadkiej, minimalizującej niestabilność rozwiązań numerycznych w odwrotnej transformacie Laplace’a. Dodatkowo Autor wprowadza nową szybką metodę pomiaru wielowymiarowych widm NMR, w której jednym z wymiarów jest dyfuzja.

Praca doktorska składa się ze 104 stron (nie licząc literatury) oraz czterech części: 1) Wstęp do metodologii, 2) Opis narzędzia programistycznego „Sparsity-based toolbox” 3) Opis zastosowania oraz 4) Dodatków. Praca napisana jest w języku angielskim w sposób możliwie zwięzły. Zawiera 40 rysunków, 9 tabel oraz 167 odnośników literaturowych.

Z obowiązków recenzenckich przedstawiam poniżej moje uwagi, wątpliwości, błędy i komentarze, które nasuwają się w trakcie lektury poszczególnych części przedstawionej mi dysertacji.

W części I rozprawy znajdujemy podręcznikowy opis podstaw NMR, który w zasadzie mógłby być pominięty lub przeniesiony do przypisów (Rozdział 1). Opis relaksacji jest bardzo

mógłby być pominięty lub przeniesiony do przypisów (Rozdział 1). Opis relaksacji jest bardzo lakoniczny. Szkoda, że w kontekście tej rozprawy nie padło stwierdzenie, że dyfuzja jest także zjawiskiem transportu, opisanym np. przez prawo Ohma (transport ładunku), prawo Fouriera (transport ciepła). W równaniu 2.2 Autor przytacza I prawo Fick'a, jako tzw. pierwszy opis zjawiska dyfuzji. Równanie to opisuje zjawisko w stanie stacjonarnym tzn. jest to opis zależności współczynnika dyfuzji w przypadku stałego gradientu stężenia c . Dopiero zastosowanie warunku ciągłości ($\text{div } c$) do I prawa Fick'a daje nam II prawo Ficka i zależność od czasu. Równanie 2.4 to prawo Stokesa-Einsteina-Sutherlanda oraz dodajmy także Smoluchowskiego. Dobrze byłoby, aby Autor był tego faktu świadomy. Dalej znajdujemy opis alternatywnych technik, takich jak metody elektrochemii, metody znakowania izotopowego czy rozpraszania światła DLS czy spektroskopii w podczerwieni ATR IR. W podrozdziale 2.2 znajdujemy podstawowy i poprawny opis techniki Stejskala-Tannera PGSE NMR. W równaniu 2.15 (model Mitry), Autor nie zastrzegł, że zależność ta jest prawdziwa dla $t \rightarrow 0$ (czasu dyfuzji dążącego do zera) i nie może być stosowana dla długich czasów dyfuzji, dla których otrzymuje się tzw. efektywny współczynnik dyfuzji związany z perkolacją układu. W podrozdziale 2.2.1 (Processing) Autor mógłby zwrócić uwagę na technikę CORE, która odnosi się do problematyki poruszonej w części 2.2.1.1 (univariate). Dalej znajdujemy opis kilku podstawowych technik przetwarzania wyników eksperymentu FT-PGSE. Warto byłoby w tym miejscu podkreślić, że pierwszym badaczem, który zastosował transformatę Fouriera do analizy eksperymentu PGSE był Peter Stilbs. Znajdujemy w tym rozdziale także krótki opis algorytmów fitowania rozkładów współczynników dyfuzji $A(D)$ do zaniku PGSE. Autor wymienia dopasowanie monoeksponencjalne, dopasowanie rozkładu log-normal (tzw. rozciągnięta eksponenta), rozkład gamma, algorytm odwracania dyskretnej transformaty Laplac'a CONTIN, model maksymalnej entropii, model TRAIIn. Autor pisze o technikach DECRA, MCR oraz SCORE. Z obowiązku recenzenta zauważam, że Autor nie opisał idei numerycznej transformaty Laplac'a. Szkoda, bo przecież jest to kluczowe pojęcie będące podstawą pracy doktorskiej. Rozdział 3 poświęcony jest podstawom wielowymiarowych technik NMR. Nie wymaga komentarza poza tym, że jest krótki.

W części II poświęconej tzw. „rzadkiej regularyzacji” w NMR na stronie 29 zauważam stwierdzenie Autora, że odwrotna transformata Fouriera funkcji delty Diraca to „just a line spread at the whole time domain”. Trudno się z tym zgodzić albowiem powinna to być funkcja typu sinus lub cosinus, a nie linia prosta. W tym rozdziale słusznie Autor podkreśla, że numeryczne odwracanie transformaty Laplace'a jest numerycznie niestabilne. Istota tej niestabilności nie jest jednak opisana. Dostyc istotny fragment pracy opisany jest zaledwie na jednej stronie (str. 33). Dalej zauważam, że Autor nie podaje żadnych szczegółów pozwalających na odtworzenie wyników. Wydaje mi się, że

warto byłoby porównać skuteczność metody dla 8, 16, 32 punktów. W typowym eksperymencie PGSE wykorzystuje się 16-32 punkty pomiarowe. Punkty z definicji nie muszą być równoodległe od siebie tj. inkrementacja gradientów jest z zasady dowolna. Możemy 8 gradientów 0-100 Gs/cm, potem 8 gradientów 100-1000 Gs/cm, a następnie 8 gradientów 1000-5000 Gs/cm. W ten sposób dobrze rozdzielimy trzy różne współczynniki dyfuzji. Na stronie 38-39, Autor ponownie pisze o stabilności algorytmu nie odnosi się jednakże do kryteriów owej stabilności. W tabeli 4.1 Autor wykazuje znaczną przewagę ITAMeD nad pozostałymi algorytmami podczas gdy dla szumu 0.2% wartość amplitudy ma największą odchyłkę właśnie dla tego algorytmu w dodatku dla pików o największym udziale. Z czego to wynika? Algorytm wydaje się niestabilny. Amplitudy są uporządkowane jak 3:1:2. ITAMeD dla każdego z pików uzyskuje inny poziom odchyłki. Weźmy pod uwagę poziom szumu 0.5%. Błąd wsp. dyfuzji dla pik 1=14%, pik 2=7% oraz pik 3=0%. Odchyłka dopasowania na poziomie 100%. Czy taki rozrzut można uznać za stabilny? Dla poziomu szumu 1% jest tylko gorzej. Czyżby wszystkie algorytmy działały podobnie? W tym kontekście zachodzi potrzeba, aby Autor wyjaśnił dlaczego metoda CONTIN zaczyna lepiej działać wraz ze wzrastającym poziomem szumu (Tabela 4.2). Symulowany współczynnik dyfuzji $6.3E-11$ m²/s. Szum 0.2%, $D=7.77E-11$, szum 0.5% $D=6.88E-11$, szum 1% $D=6E-11$. Im większy szum tym niższa wartość wsp. Dyfuzji. Natomiast metoda ITAMeD daje odpowiednio, $6.47E-11$ (blisko wartości wyjściowej), następnie $5.87E-11$ dla 0.5% szumu oraz $8.1E-11$ dla 1% szumu. Wyniki wydają się być nieprzewidywalne. W tej części w rozdziale 4.4 Autor pokazuje symulacje 3D HSQC-iDOSY. Pojawia się tutaj moja wątpliwość związana z pytaniem dlaczego trójwymiarowa symulacja symulowana jest na siatce dwuwymiarowej 64x60 punktów? W jaki sposób Autor uzyskał 1632 oraz 64 punktów losowych z wyżej wymienionej dwuwymiarowej sieci? Także na rysunku 4.8 znajduje się zwykły eksperyment FT PGSE. Dlaczego Autor nazywa tę wizualizację eksperymentem HSQC DOSY skoro jest to tylko przykładowe, symulowane widmo FT PGSE w jednym wymiarze. Czy to naprawdę jest istotne? Na stronie 47 w równaniu 4.30 zabrakło operatora całkowania, dR . W rozdziale piątym pojawia się pytanie związane z rysunkiem 5.1. Dlaczego Autor zastosował niesymetryczny rozkład współczynników dyfuzji? (symetryczny w skali logarytmicznej). Rozumiem, że jest to przykład artefaktu. Jeżeli tak to przydałoby się porównanie z algorytmem CONTIN. Domyślam się, że tego typu artefakty są przede wszystkim związane z ograniczeniami aparaturowymi tj. niedostatecznym tłumieniem sygnału echa spinowego (amplitudy sygnału), co jest bardzo prawdopodobne dla głowic z ograniczoną amplitudą gradientu pola magnetycznego.

W części III Autor przedstawia wyniki doświadczalne. Na rysunku 6.1 przedstawiona jest analiza współczynników dyfuzji polimerów PEG o różnych masach molekularnych. Czy nie lepszą techniką jest analiza monoeksponencjalna? Na czym polega wyższość algorytmu ITAMeD nad fitowaniem za pomocą równania Stejskala-Tannera? Wyniki na rysunku 6.1 wskazują, że Autor pomylił próbkę nr 4 z próbką nr 5 tj. amplitudy 3:1:2 wskazują na próbkę 5, a nie na próbkę nr 4 (1:1:1). Na rysunku 6.2 zauważam wyraźnie źle odtworzone amplitudy dla wszystkich algorytmów. Jeżeli mamy następujące udziały składowe próbek: PEG-11840 = 1, PEG 124700 = 2 i PEG 1080 = 3 to wyniki eksperymentu (rysunek 6.2) wskazują następujące amplitudy: PEG11830=0.35, PEG123700=1, PEG1080=0.8. Czyli mniej więcej udziały są jak 2:1:3, zupełnie odwrotnie w stosunku do składu próbki. Z kolei, biorąc pod uwagę rysunek 6.3 oraz tabelę 6.1 wydaje się, że faktycznie algorytm działa podobnie do rozkładu log-normalnego. Oczekiwałbym komentarza Autora w tej sprawie. Przy lekturze Rozdziału 10 nasuwa się wątpliwości, czy Autor stosował się do zasady 5xT1. Eksperyment przeprowadzany był częściej niż wymagają tego zasady sztuki. Z opisu na stronie 82 trudno wywnioskować jaki był czas repetycji w przypadku zastosowania techniki 15N-T1-HSQC. Profile czasów relaksacji wskazują, że czas repetycji powinien wynosić co najmniej 10 sekund. Rysunek 10.2 jest nieprzejrzysty, cyfry zlewają się, nie do końca wiadomo co jest na osiach. Można przypuszczać, że na osi Y jest przesunięcie chemiczne ^{15}N , a na osi X rozkład czasów relaksacji.

Podsumowanie

Omawiana rozprawa w bardzo przekonujący sposób dowodzi, że Autor opracował nową metodę pozwalającą na odkodowanie współczynników dyfuzji w złożonym widmie NMR za pomocą numerycznej odwrotnej transformaty Laplace'a. Wprawdzie podczas lektury rozprawy pojawiają się niejasności lub błędy, a także brak wskazania promotora rozprawy. Nie umniejszają one ogólnej mojej oceny naukowej, że recenzowana praca ma ogromną wartość naukową, a doktorant pokazał twórcze myślenie w podejściu do tematu rozprawy oraz dobrze porusza się w tematyce NMR. Autor jest współautorem publikacji w znakomitych czasopismach naukowych.

Wnoszę więc do Rady Wydziału Chemii Uniwersytetu Warszawskiego o dopuszczenie Pana mgra Mateusza Urbańczyka do publicznej obrony omawianej rozprawy doktorskiej.

