



Rzeszów 10.09.2024

**Recenzja rozprawy doktorskiej
na stopień doktora inżyniera
w dziedzinie nauk inżynieryjno-technicznych
w dyscyplinie inżynierii biomedycznej
Pana mgra inż. Arkadiusza Ziółkowskiego
Pt. „Analiza morfologiczna fal tętniczopochodnych w sygnałach niosących
informacje o dynamice procesów mózgowych”
przygotowanej pod kierunkiem promotorów –
dr hab. inż. Magdaleny Kasprowicz, prof. PWr
oraz
prof. dr hab. inż. Marka Czosnyki**

1. Wstęp i uzasadnienie prawne oraz potwierdzenie kwalifikacji recenzenta

Recenzja została sporządzona w związku z powołaniem przez Komisję ds. Przewodów i Postępowań Doktorskich Rady Naukowej Politechniki Wrocławskiej do pełnienia funkcji recenzenta w postępowaniu o nadanie stopnia naukowego doktora Panu magistrowi inżynierowi Arkadiuszowi Ziółkowskiemu. Zgodnie z art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule naukowym w zakresie sztuki (t.j. Dz.U. 2017 poz. 1789, dalej jako: u.s.n.), mającego zastosowanie w sprawie w związku z art. 175 ust. 1 Przepisów wprowadzających ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce z 20.lipca 2018 r. (Dz.U.2022.0.574 t.j., zwanego dalej u.s.w.), recenzent ocenia, czy rozprawa doktorska stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego oraz dowodzi ogólnej wiedzy teoretycznej doktoranta w zakresie danej dyscypliny, a także umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Ustawowe kryteria uzasadniające otrzymanie stopnia doktora można podzielić na formalne i merytoryczne.

Zgodnie z art. 12 ust. 1 u.s.n. kryteria formalne to: posiadanie tytułu zawodowego magistra, zdane egzaminy doktorskie, przedstawiona i obroniona rozprawa doktorska. Kryteria te są poza zakresem oceny dokonywanej przez recenzenta w przewodzie doktorskim. Recenzent zakłada tutaj, że kryteria formalne zostały dopełnione i poddane pozytywnej weryfikacji ze strony samej Komisji ds. Przewodów i Postępowań Doktorskich Rady Naukowej Politechniki Wrocławskiej. Stąd uwaga moja, jako recenzenta koncentruje się na ocenie rozprawy doktorskiej, w zamierzeniu opisującej oryginalne rozwiązanie problemu naukowego (co znajduje wyraz w postawionej w niej tezie lub tezach szczegółowych), dowodzącej wiedzy teoretycznej doktoranta w zakresie inżynierii biomedycznej, ze szczególnym uwzględnieniem



analizowanego zagadnienia naukowo-badawczego, a także umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Z perspektywy tych właśnie kryteriów zostanie oceniona rozprawa doktorska przedłożona w formie pisemnej przez Pana magistra inżyniera Arkadiusza Ziółkowskiego. Moja ocena przedłożonej pracy oraz kwalifikacje do oceny ww. pracy jako recenzenta opierają się na doświadczeniu zdobytym w trakcie pracy klinicznej i naukowej wymagającej ciągłego stosowania rozwiązań technicznych, których użycie stanowi podstawę przedłożonej pracy oraz na własnej analizie porównywalnych zagadnień badawczych (udokumentowanym dotychczasową aktywnością naukową, w tym publikacyjną oraz posiadaniem stopnia samodzielnego pracownika naukowego zgodnie z artykułem 190 u.s.w.) jak również opieką sprawowaną nad prowadzonymi w ośrodku zagranicznym wieloma projektami naukowo-badawczymi w zakresie dyscypliny nauki medyczne i pokrewne w roli równorzędnej do promotora pomocniczego.

2. Wybór tematyki pracy z uzasadnieniem oraz sformułowanie hipotezy badawczej

Jednym z istotnych kryteriów oceny działalności badawczej w dyscyplinie inżynierii biomedycznej jest jej powiązanie z problemem badawczym istotnym w kontekście klinicznym lub pozwalającym na wdrożenie metod technicznych dogłębnej analizy zagadnienia praktycznego. Pożądane (choć nie jako warunek *sine qua non* są ewentualne implikacje pragmatyczne tj. możliwość zastosowania wyników badań własnych jako elementu rozwijającego aktualny stan zaawansowania technicznego metod diagnostycznych i badawczych. W tym zakresie zagadnienie analizowane przez Pana Arkadiusza Ziółkowskiego spełnia wszystkie ww. warunki. Znaczenie ciśnienia śródczaszkowego jako parametru izolowanego lub analizowanego w kontekście innych wskaźników autoregulacji krążenia mózgowego i jej zaburzeń pozostaje wiodącym motywem przy diagnostyce i monitorowaniu terapii szeregu jednostek chorobowych. W procesach tych niezbędna jest ścisła współpraca klinicystów i specjalistów w zakresie technologii medycznych. Lista schorzeń, w których rozwijanie i udoskonalanie technik pomiaru i monitoringu parametrów ciśnienia śródczaszkowego i perfuzji mózgowej jest długa, na jej czele zaś znajdują się urazowe, niedokrwienne i krwotoczne uszkodzenia mózgu. Lista ta podkreśla istotność badań prowadzonych przez Autora rozprawy doktorskiej. Dla prawidłowego prowadzenia terapii ww. jednostek niezbędne jest pozyskanie jak największej ilości informacji dotyczącej homeostazy przestrzeni śródczaszkowej i zastosowanie zaawansowanych metod analizy danych płynących z neuromonitoringu pozwala prawidłowo ocenić sytuację kliniczną, wdrożyć odpowiednie formy terapii a zatem ograniczyć zakres potencjalnych wtórnych uszkodzeń mózgu. Stąd wyniki analiz przeprowadzonych przez Autora rozprawy uważam za znaczące ubogacenie technologii biomedycznej, wartościowe w kontekście częstych (i coraz częściej występujących) jednostek chorobowych o istotnym znaczeniu socjoekonomicznym.

W warunkach klinicznych, leczenie ostrej postaci ww. jednostek chorobowych wymaga wysoce stechnicyzowanego zaplecza tzw. neuromonitoringu, dostępnego w zasadzie w warunkach oddziałów intensywnej terapii neurologicznej lub neurochirurgicznej i opierającego się przeważnie na inwazyjnych metodach próbkowania parametrów opisujących homeostazę śródczaszkową. Ta

charakterystyka w sposób oczywisty wpływa na wysokie koszty procedur medycznych oraz – poprzez limitowaną liczbę dostępnych stanowisk do neuromonitoringu – ogranicza bezpośrednio dostępność tych metod diagnostyczno-leczniczych. Jednym z założeń pracy doktorskiej była tu redukcja, a zgoła wyeliminowanie inwazyjności procedur medycznych, dotychczas koniecznych do ustalenia diagnozy lub wiarygodnego monitorowania stanu chorego. Tu aspiracja Autora do zwiększenia ilości informacji, możliwych do wyekstrahowania z biofizycznych parametrów neuromonitoringu bez zwiększania, a nawet przy redukcji jego inwazyjności jest założeniem trafnym z punktu widzenia i klinicznego, i naukowego (poprzez opcjonalne zwiększenie dostępności). Równie trafne jest objęcie przez Autora rozprawy swoją uwagą danych dość specyficznej grupy badawczej, tj. dotkniętych wodogłowiem typu normotensyjnego. Ta jednostka chorobowa dotyczy w szczególności (choć nie tylko) populację pacjentów w starszym wieku. W obliczu pogłębiającej się senilizacji społeczeństwa krajów wysoko rozwiniętych, podejrzenie (lub potrzeba wykluczenia) wodogłowia normotensyjnego staje się coraz częstszym dylematem lekarzy klinicyistów. Dotychczas dostępne armamentarium środków diagnostycznych opiera się tu po części również na inwazyjnych (a zatem obciążonych wyższym ryzykiem okołointerwencyjnym) metodach diagnostycznych. Autor recenzowanej rozprawy trafnie dostrzegł lukę technologiczną w możliwości interpretowania nieinwazyjnie próbkowanych parametrów fizjologicznych oraz sformułował hipotezę o możliwości interpretacji tych danych w kontekście potwierdzenia lub wykluczenia diagnozy pewnych form wodogłowia. Tu na uwagę zasługuje aspiracja pana Ziółkowskiego, aby poza stworzeniem czysto pragmatycznego narzędzia diagnostycznego, jakim jest ocena krzywej fali tętniczopochodnej objętości krwi tętniczej zawartej w mózgu, zależności między parametrami fizjologicznymi przeanalizować również w kontekście ich znaczenia fizjologicznego, a zatem pozyskać równolegle informacje o głębokim znaczeniu dla dziedzin podstawowych.

Na szczególną uwagę zasługuje również rzetelność badawcza i precyzja w nie tylko w ustaleniu zakresu prowadzonych badań lecz również w sformułowaniu hipotezy (a raczej hipotez badawczych – jako że przedłożona rozprawa doktorska bazuje na cyklu samodzielnych, jednakże ściśle powiązanych ze sobą tematycznie publikacji). Zadając sobie pytania o podłoże fizjologiczne zjawisk biofizycznych określanych mianem tętniczopochodnych fal ciśnienia śródczaszkowego, Autor rozprawy w sposób jasny i zrozumiały zdefiniował, jakim konkretnie zagadnieniem będzie się zajmował w trakcie prowadzenia badań, których wyniki zostały uwzględnione w poszczególnych publikacjach. Widać tu ogromną poprawność zachowania ciągu logicznego prowadzonych działań naukowych oraz głębokie zrozumienie co do znaczenia prawidłowego sformułowania zagadnienia badawczego jeszcze przed rozpoczęciem analiz.

Wspólnym mianownikiem prowadzonych działań badawczych jest zagadnienie wykorzystania fal tętniczopochodnych ciśnienia śródczaszkowego czyli zmienności odpowiedzi ciśnienia śródczaszkowego (z ang. intracranial pressure = ICP) oraz równoległych zmian w prędkości przepływu krwi w mózgu (z ang. cerebral blood flow velocity = CBFV) na wahania wartości ciśnienia tętniczego. W sposób konsekwentny i dopasowany do poszczególnych etapów realizacji zagadnienia badawczego, Autor pracy stworzył cztery oddzielne hipotezy badawcze, połączone jednak w sposób silny i jednoznaczny wykorzystaniem fal tętniczopochodnych w diagnostyce i ocenie

własności biofizycznych przestrzeni śródczaszkowej w zależności od patologii dotyczącej centralnego układu nerwowego (urazowe uszkodzenie mózgu lub przewlekłe wodogłowie normotensyjne). Co istotne, autor nie popełnia spotykanego niekiedy błędu polegającego na formułowaniu hipotezy a posteriori, na podstawie uzyskanych badań, lecz w sposób jak najbardziej poprawny pozostawia w każdej z przedstawianych publikacji i w swej pracy jako całości hipotezy (będące pytaniami naukowymi) kwestiami otwartymi aż do momentu omówienia uzyskanych wyników. Świadczy to o dojrzałości Autora rozprawy jako badacza, zdolnego do samodzielnej i krytycznej interpretacji wyników uzyskanych analiz.

Podsumowując, zarówno tematyka, sposób sformułowania hipotez jak i dobór zagadnień uwzględnia w pełni stan aktualnej wiedzy na temat zjawisk biofizycznych, związanych ze zmianami ciśnienia śródczaszkowego. Autor trafnie zidentyfikował lukę wiedzy w zakresie interpretacji fal tętniczopochodnych ciśnienia śródczaszkowego oraz odnalazł potrzebę zbadania tych fal pod kątem rozszerzenia interpretacji danych z nich pochodzących i praktycznego wykorzystania w diagnostyce medycznej. Wszystkie publikacje, układające się w cykl oraz opracowany przez Autora wstęp dowodzą jego głębokiej wiedzy w tematyce objętej badaniami oraz umiejętności bardzo celowego i praktycznego wykorzystania tej wiedzy w opracowaniu tematów badawczych. Jasność sformułowania hipotez dodatkowo podkreśla umiejętności Autora w prowadzeniu badań naukowych i interpretacji wypływających z nich danych.

3. Ocena merytoryczna pracy

a. Metodologia

Przedłożona przez Autora praca zawiera spójny zbiór czterech oddzielnych recenzowanych publikacji, zaopatrzonych we wspólny rozbudowany wstęp, który opisuje wspólne dla opracowań zjawiska biofizyczne i dowodzi możliwości ich zastosowania w praktyce klinicznej. Analizując wiodący problem opracowania (możliwość pogłębionej analizy fal tętniczopochodnych ciśnienia śródczaszkowego) Autor posłużył się metodą interpretacji parametrów biofizycznych pochodzących z grup pacjentów dotkniętych urazowym uszkodzeniem mózgu lub wodogłowiem normotensyjnym (NPH), w jednej z prac zestawiając parametry uzyskane od grupy z NPH z danymi pochodzącymi od grupy kontrolnej. Przedstawione wyniki badań pozyskano z użyciem rozbudowanego warsztatu technologii biofizycznych, wykraczających daleko poza zakres standardowego neuromonitoringu. Zgromadzone przy pomiarach dane przeanalizowano przy pomocy oryginalnych, wyjątkowych narzędzi badawczych (włączając analizę kształtu krzywych ciśnienia, objętości i przepływu). W pracy hipotezą badawczą stała się możliwość pozyskania dodatkowych informacji na podstawie analizy nie tylko samej wartości ciśnienia śródczaszkowego w odniesieniu do krzywej ciśnienia krwi / perfuzji mózgowej, ale również na podstawie dynamicznego przebiegu obu krzywych. Wprowadzenie tego zagadnienia pozwoliło Autorowi na wypracowanie i udowodnienie wartości diagnostycznej nowych parametrów: RPS (ratio of pulse slopes) oraz parametr różnicy DI (difference index).

W części badań analizy prowadzone są z użyciem nieinwazyjnych metod pomiaru przepływu mózgowego. Stanowi to o dodatkowej atrakcyjności prowadzonych działań badawczych z punktu widzenia klinicznego i pozwala oczekiwać szerszego wdrożenia pozyskanej wiedzy do praktycznego zastosowania.

Recenzowana praca opiera się na trafnym i celowym rozbudowaniu metod poszerzonej analizy kształtu i przebiegu czasowego krzywych fal tętniczopochodnych ciśnienia śródczaszkowego i przepływu mózgowego. Zastosowana metodyka jest jak najbardziej adekwatna do prowadzonych badań. Opierając się o wcześniejsze obserwacje Autor w sposób nowatorski rozbudował możliwości techniczne interpretacji tych danych i ich przejrzystej interpretacji. Interpretacja owa przebiega w jasnym kontekście klinicznym i - w odniesieniu do całości prezentowanych publikacji - kładzie sobie za cel możliwość zastosowania pozyskanych wyników w praktyce klinicznej.

Zarówno dobór metod kalkulacji, jak i sposób przeprowadzenia analizy statystycznej jest adekwatny do uzyskanych w ramach eksperymentu danych. Dokumentacja metodyki nie pozwala też dopatrzeć się żadnych uchybień w odniesieniu do aspektu etycznego prowadzonych badań. Co więcej, podejmowana przez Autora (udana) próba użycia nieinwazyjnych metod monitorowania parametrów biofizycznych zwiększa ich wartość z perspektywy bioetycznej analizy ryzyka i korzyści dla poszczególnych, objętych badaniami pacjentów. Użycie rozbudowanego warsztatu badawczego, opierającego się jednak na ogólnodostępnych metodach pozyskiwania danych biomedycznych umożliwia porównanie wyników badań własnych z równoległe prowadzonymi analizami w tym zakresie, stwarzając przedpole zarówno do wielośrodkowej dyskusji, jak i do potencjalnej współpracy z innymi grupami badawczymi.

Reasumując, metodyka pracy reprezentuje rozbudowany, pełny i spójny plan odpowiedzi na pojedyncze oraz wspólną dla wszystkich publikacji hipotezę badawczą z użyciem nowoczesnych, wyjątkowych, a jednocześnie powszechnie (w tym etycznie) akceptowanych metod badawczych. Rozbudowany warsztat interpretacji danych odzwierciedla ponadprzeciętny nakład pracy związany ze zgromadzeniem i przetworzeniem informacji pochodzących z rozbudowanych i trafnie dobranych populacji pacjentów / probantów. Warsztat ten w pełni pozwolił na odpowiedzieć na sformułowane w hipotezach badawczych pytania. Bezpośrednie odniesienie do zagadnień klinicznych decyduje o wysokiej wartości praktycznej stosowanej oraz w trakcie badań udoskonalonej metodologii.

b. Uzyskanie wyniki

Użycie opisywanych powyżej metod badawczych pozwoliło Autorowi pozyskać szereg cennych informacji odnośnie możliwości interpretacji przebiegu i kształtu krzywych fal tętniczopochodnych ciśnienia śródczaszkowego. Bazując na bogatym materiale klinicznym pochodzącym z obserwacji / monitorowania pacjentów z ciężkim pourazowym uszkodzeniem mózgu, Autor poczynił istotną obserwację, że spontaniczne lub sprowokowane równoległą terapią (hipokapnia / podaż katecholamin) zmiany hemodynamiczne w przebiegu leczenia mają wyraźny wpływ na czas, częstotliwość i formę wystąpienia wahań / ekstremów ciśnienia śródczaszkowego. Na tej podstawie Autor dowodzi możliwości interpretowania

parametrów ekstremów fal tętniczopochodnych zarówno inwazyjnego pomiaru ciśnienia śródczaszkowego jak również nieinwazyjnej oceny regionalnego przepływu mózgowego (oraz zależności między nimi) pod kątem oceny rezerwy przestrzeni śródczaszkowej. W jednej z prac Autor interpretuje również zmiany w zależnościach między krzywymi ciśnienia śródczaszkowego oraz krzywymi fal perfuzji mózgowej u chorych pourazowych, odnosząc się do sytuacji stabilnej klinicznie oraz sytuacji występowania tzw. fal plateau (wynikających ze zredukowanej podatności przestrzeni śródczaszkowej jako wyrazu patologicznych następstw urazu). Pozyskane wyniki pozwalają na interpretację tych zależności w formie prostego do interpretacji wskaźnika parametru różnicy (DI, ang. differential index) jako wykładnika podobieństwa przebiegu obu rodzaju parametrów. Przedstawiony tu zostaje potencjał interpretacji wskaźnika DI do potencjalnie bezinwazyjnej oceny ciśnienia śródczaszkowego.

Obserwacje te stają się punktem wyjścia dla kolejnych opracowań, tu skupiających się na potencjale diagnostycznym nieinwazyjnego monitorowania regionalnego przepływu mózgowego w diagnostyce nieurazowych zaburzeń podatności przestrzeni śródczaszkowej. W kolejnej z prac, Autor jest w stanie na podstawie prowadzonych analiz dowieść możliwości interpretacji parametru nieinwazyjnego pomiaru, równoległe do prowadzonego monitoringu ciśnienia śródczaszkowego w trakcie inwazyjnej diagnostyki przewlekłego wodogłowa normotensyjnego (test infuzyjny). Kolejne z opracowań przynoszą dokładną interpretację nieinwazyjnego pomiaru przepływu mózgowego i jego reaktywności na ciśnienie obwodowe w kontekście fizjologicznym oraz występowania NPH. Autor dowodzi tu użyteczności opracowanej i wprowadzonej przez niego metody interpretacji krzywych przepływu mózgowego w kontekście możliwości różnicowania między wodogłowiem normotensyjnym a stanem fizjologicznym lub inną jednostką kliniczną.

Wyniki, przedstawione przez Autora pracy doktorskiej stanowią z pewnością nowatorski i rozbudowany wkład w zrozumienie fizjologicznej (i patofizjologicznej) zależności między przepływem mózgowym (w tym jego zmianami) i ciśnieniem śródczaszkowym a obwodowym ciśnieniem tętniczym, włączając dynamikę i reaktywność krążenia mózgowego. Wyniki te przedstawione są w przejrzysty sposób i zarówno część wstępna pracy jak i poszczególne publikacje Autora składające się na nią dają pełny wgląd w uzyskane, niezmiernie bogate wyniki badań. Na uwagę zasługuje, że Autorowi w opracowaniu i prezentowaniu wyników własnych analiz udało się zachować multidyscyplinarność przekazu i niejako zburzyć barierę komunikacyjną, nierzadko widoczną w innych opracowaniach z zakresu biofizyki, a potencjalnie utrudniających zrozumienie wyniku badań (i ich ważności) przez osoby np. z wykształceniem czysto medycznym lub biologicznym. Panu Ziółkowskiemu przy opracowywaniu wyników (szczególnie w zakresie ilustracji powiązanych z poszczególnymi zagadnieniami) udało się bardzo dokładnie i obrazowo przedstawić zamysł prowadzonych badań, podstawy swoich analiz jak również zademonstrować (stanowiące ważną część rezultatów jego pracy) różnice w rejestrowanych zapisach parametrów biofizycznych. Daje to perspektywę dalszego opracowywania przez niego metod i strategii, które w przyszłości pozwolą jeszcze bardziej korzystać z osiągnięć jego działań badawczych przez, miejmy nadzieję, ich rychłe wprowadzenie do praktyki klinicznej.

Reasumując uzyskane przez pana Ziółkowskiego wyniki badań: zarówno w zakresie pracy jako całości, jak też odnośnie poszczególnych publikacji (sumujących się do całościowej, spójnej pracy) stanowią one wyraźną odpowiedź na zadawane w poszczególnych hipotezach pytania. Rozbudowany warsztat analizy parametrów biofizycznych pozwolił tutaj opracować wnioski, które zdecydowanie są niezmiernie wartościowe zarówno dla dalszego rozwoju biomonitoringu medycznego, jak i dla wielu dziedzin klinicznych (w tym neurologii i neurochirurgii), gdzie nieodzowne jest poleganie na rozwiązaniach technicznych umożliwiających postawienie (lub wykluczenie) danej diagnozy. Przedstawione wyniki badań są nie tylko wiarygodne pod względem naukowym, lecz również niezmiernie wartościowe dla dalszego wdrażania ich praktycznych zastosowań.

c. Dyskusja

Istotną częścią każdej ze składowych prac stanowi dyskusja wyników badań w oparciu o własne wcześniejsze osiągnięcia jak również (i przede wszystkim) w oparciu o literaturę światową. W dyskusji publikacji, opartej o analizę rozległego materiału zebranego u pacjentów monitorowanych po urazie czaszkowo-mózgowym, Autor krytycznie odnosi się do własnych obserwacji występowania czasowego ekstremów prędkości przepływu w odniesieniu od zachowanej podatności przestrzeni śródczaszkowej w warunkach wahań ciśnienia śródczaszkowego po urazie czaszkowo-mózgowym, odwołując się do głównie do wcześniejszych wyników badań współpracującej grupy badawczej oraz wskazując na wyjątkowość uzyskanych wyników przy braku wcześniejszych opracowań czasu wystąpienia ekstremów prędkości mózgowego przepływu krwi (ang. cerebral blood flow velocity, CBFV). W opracowaniu wyników badań dotyczących charakterystyki zmian zależności ciśnień śródczaszkowego i tętniczego w warunkach testu infuzyjnego (sztucznie podwyższonego ciśnienia śródczaszkowego przy diagnostyce wodogłowia) Autor pracy niezmiernie krytycznie i wnikliwie odnosi się do wcześniejszych lub równoległych analiz, szczególnie bazujących na transformacji Fouriera jako metodzie obróbki zbioru danych sprzężonych ze sobą i rejestrowanych w określonym czasie. Poprzez opracowanie parametru RPS Autor stwarza (i jak najbardziej prawidłowo wykorzystuje) przestrzeń do dyskusji nad wartością badawczą i kliniczną poszczególnych fenomenów związanych z powiązaniem fal ciśnienia śródczaszkowego i tętniczego nie tylko wymieniając potencjalne zalety i przydatność opracowanej przez niego metodologii ale również w sposób krytyczny podchodząc do ograniczeń swojej własnej pracy (wynikającej głównie z ograniczonej liczby probantów objętych badaniem – niekoniecznie jednak ograniczonego zasobu informacji płynącej z monitorowania poszczególnych testów infuzyjnych!). W kolejnej publikacji Autor wnikliwie analizuje własną metodę interpretacji kształtu krzywych objętości mózgowej krwi tętniczej w odniesieniu do wcześniejszych opracowań, opisujących zaburzenia oporu naczyniowego i podatności naczyń mózgowych u pacjentów z wodogłowiem normotensyjnym. Dyskusja ostatniej z bazowych publikacji to krytyczna ocena przydatności opracowanego przez Autora parametru DI różnicy pomiędzy krzywą ciśnienia śródczaszkowego a krzywą prędkości przepływu mózgowego CBFV w zestawieniu z innymi metodami wykrywania spadku podatności

przeźreni śródczaszkowej z wzrostem ciśnienia śródczaszkowego, włączając fazy plateau. W dyskusjach wszystkich bazowych publikacji własnych jak również w opracowaniu wspólnego dla nich wstępu widać rozległą wiedzę i znajomość wcześniejszej literatury oraz wielką swobodę w krytycznej ocenie zarówno własnych, uzyskanych w toku badań wyników jak i wcześniejszych prób oceny analizowanych problemów przez równoległe grupy badawcze. Jednym z wyznaczników ww. pełnego wglądu w dziedzinę własnych badań jest również sposób odnoszenia się do rozległości danych źródłowych: każda z publikacji podstawowych oparta jest o pełne i trafne dobranie literatury źródłowej, nie pomijające również starszych analiz, o ile zawierają dane istotne dla analizowanego problemu. Rozległość i sposób cytowania literatury stanowi też niepodważalne udokumentowanie bardziej niż wystarczającej wiedzy teoretycznej pana Ziółkowskiego w zakresie ogólnej i szczegółowej wiedzy odnoszącej się do analizowanego problemu.

4. Ocena formy pracy

W odniesieniu do rozprawy jako formy pisemnej komunikacji w akademickim środowisku naukowym, przedłożona struktura pracy badawczej i sposób przekazywania wyników badań oraz własnych koncepcji świadczy o głębokiej dojrzałości i doświadczeniu autora co do kompozycji publikacji naukowych. Sam fakt oparcia rozprawy doktorskiej o cztery oryginalne recenzowane prace, opublikowane w wysoko punktowanych czasopismach dowodzi swobody wyrażania przez Autora pomysłów i koncepcji na forum międzynarodowym. Co istotne, rozprawa nie stanowi wyłącznie zlepkę publikacji własnych, lecz zawiera rozległy i przejrzysty wstęp, opisujący podstawy biologiczne i biofizyczne analizowanych zjawisk i zależności. Ta część opracowania pozwala uzyskać czytelnikowi pełen wgląd w analizowane przez Autora tematy. Każda z przedłożonych publikacji jak również część wstępna rozprawy zbudowana jest w typowy, poprawny i bardzo przejrzysty sposób.

Kolejnym z atutów atutem rozprawy jest sposób przekazania informacji. Język, używany przez pana Ziółkowskiego, zarówno w rozległym wstępie jak również w każdej z publikacji odpowiada wszystkim wymaganym standardom. Dotyczy to i opracowania i przedstawienia własnych koncepcji w języku polskim, jak też opracowań anglojęzycznych, stanowiących podstawę rozprawy. W obu obszarach, język ten jest poprawny, przyjazny dla czytelnika i nacechowany swobodą przekazu. Sposób formułowania zdań i myśli sprzyja łatwemu przyswojeniu sobie treści zawartych w pracy, i to zarówno przez czytelnika obytego w literaturze z zakresu (bio) fizyki jak i posiadającego odpowiednią ekspertyzę w medycynie klinicznej. Na uwagę zasługuje bogactwo wizualne rozprawy z wysoką jakością i przejrzystością tabel, ilustracji i graficznej demonstracji koncepcji analizy krzywych parametrów biofizycznych, niezmiernie ułatwiając odbiór przekazywanych treści.

5. Uwagi krytyczne

Całość rozprawy doktorskiej oraz poszczególne jej części to niezmiernie udane udokumentowanie przeprowadzonych poszczególnych kroków zamierzenia badawczego. Trudno doszukać się tu braków, szczególnie w odniesieniu do wcześniejszych publikacji, poddanych z pewnością krytycznej ocenie w warunkach recenzji zespołów edytorskich poszczególnych czasopism. Także część wstępna prezentuje się w sposób wyjątkowo spójny. Z punktu widzenia badacza zorientowanego w dziedzinach głównie klinicznych chciałbym zwrócić uwagę jedynie na kilka mniej istotnych aspektów (głównie w zakresie nomenklatury) a dotyczących wstępnej części opracowania:

- W przedstawieniu krzywych zależności między objętością wewnątrzczaszkową a ciśnieniem śródczaszkowym (p. strona 6) zwraca uwagę prezentowanie kształt krzywej odbiegający od najbardziej popularnych prezentacji tej zależności. Swojego rodzaju uzasadnieniem jest fakt, że krzywa opracowana przez Autora uwzględnia zakres przeważnie zwykle pomijany w ocenie / publikacjach tj. po przekroczeniu progu krytycznego wzrostu ICP. Demonstracja tych zależności w pozafizjologicznym zakresie wymagałaby jednak dodatkowego komentarza wyjaśniającego taki a nie inny kształt krzywej prezentowanych zależności
- Zawarta na stronie 12 interpretacja alternatywnych, równoległych metod oceny przepływu mózgowego in vivo zawiera opisanie fMRI jako pozwalającego na bezpośrednią ocenę perfuzji mózgowej. Z mojego punktu widzenia jako klinicysty dochodzi tu do nadinterpretacji wymowy fMRI, które odzwierciedla zmiany wysycenia tlenem tkanki mózgowej, nie bezpośrednio jej perfuzji. Sam przepływ (szczególnie przez większe naczynia) wymaga odmiennego typu obrazowania rezonansu magnetycznego (np. TOF)
- Przy opracowaniu wyników badań w języku polskim część sformułowań (niekoniecznie nieprzetłumaczalnych) jest pozostawiona w języku angielskim (np. w tabeli na stronie 32: baseline). Bardziej zręczne byłoby tu użycie polskiego terminu: poziom wyjściowy. Z pewnością jednak nomenklatura dotycząca tematu jest dość specyficzna i niekiedy próby bezpośredniego tłumaczenia pewnych terminów, szczególnie dotyczących własnych, nowatorskich parametrów może być trudna.

Przedstawione przeze mnie uwagi krytyczne nie umniejszają jednak wysokiej wartości merytorycznej i formalnej recenzowanej przeze mnie rozprawy. Te niedoskonałości na pewno nie są błędami merytorycznymi i nie stanowią istotnego uszczerbku w ponadprzeciętnie wysokiej jakości przedstawionej rozprawy, włączając publikacje podstawowe Autora.

6. Wniosek o kontynuowanie przewodu oraz o wyróżnienie z uzasadnieniem

W oparciu o powyższą recenzję, z pełnym przekonaniem stwierdzam, że oceniana rozprawa doktorska spełnia, a nawet przewyższa wszystkie wymogi stawiane rozprawie na stopień doktora i zgodnie z art. 13 Ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki z dnia 20 lipca 2018 r. - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, z późn. zm.). W związku z tym rekomenduję Komisję ds. Przewodów i Postępowań Doktorskich Rady Naukowej Politechniki Wrocławskiej dopuszczenie Pana magistra inżyniera Arkadiusza Ziółkowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

W uzasadnieniu i w nawiązaniu do opisanych powyżej wyraźnych mocnych stron recenzowanej pracy muszę podkreślić, że wykazuje ona szereg cech zasługujących na jej wyróżnienie. Wyraźnym, niepodważalnym atutem jest multidyscyplinarność opracowania. Pan Ziółkowski dysponuje niezmiernie dojrzałym, pełnym i nowoczesnym warszatem badawczym, zbudowanym na pograniczu dwóch rozległych dziedzin: medycyny klinicznej i biofizyki. W zakresie obu tych dziedzin jego znajomość problematyki z doбором ważnego praktycznie tematu analizy jest więcej niż obszerna. Autor pracy prezentuje wyjątkową skuteczność w generowaniu unikalnych, nowatorskich rozwiązań, budujących perspektywę prowadzenia dalszych badań naukowych i działania w warunkach klinicznych na zupełnie nowym, dużo wyższym i przyjaznym dla pacjenta i użytkownika poziomie. Jego zapał w interpretacji i wdrażaniu nieinwazyjnych metod oceny diagnostycznej zasługuje na zauważenie i docenienie. Pan Ziółkowski wykazuje się też ważną umiejętnością współpracy ze środowiskami naukowymi spoza kraju, co w dalszej perspektywie niezmiernie dobrze wróży jego karierze jako samodzielnego pracownika naukowego. Pan Ziółkowski w załączonej pracy – włączając w to poszczególne publikacje - udokumentował także nie tylko pełną suwerenność w opracowaniu istotnych klinicznie zagadnień badawczych lecz również wielką swobodę w formułowaniu koncepcji naukowych, prezentacji wyników badań i samokrytycznej dyskusji nad nimi w świetle dostępnej, rozległej literatury tematu, co istotne obejmującej głównie opracowania z dyscyplin pokrewnych, włączając medycynę kliniczną. Co najistotniejsze, opublikowane przez niego wyniki badań własnych wykazują unikalne, głębokie odniesienie do zagadnień klinicznych. Pozwala to spodziewać się znaczącego wpływu na tworzenie klinicznych koncepcji diagnostycznych w przyszłości. Autor prezentuje również dużą przenikliwość i rozeznanie w aktualnych ścieżkach rozwoju pokrewnych dyscyplin klinicznych: opublikowanie jednej z istotniejszych prac w od niedawna funkcjonującym czasopiśmie *Brain and Spine*, reprezentującego Europejskie Zrzeszenie Towarzystw Neurochirurgicznych to niezmiernie elegancki ukłon w kierunku ww. dyscypliny, który nie może pozostać niezauważony przez polskie i międzynarodowe społeczności badaczy-klinicystów. Z uwagi na opisane powyżej cechy ponadprzeciętnego wysiłku i nadzwyczajnej wartości uzyskanych efektów dla dyscypliny własnej i pokrewnych wnioskuje o uhonorowanie recenzowanej pracy i jej Autora wyróżnieniem oraz najwyższą oceną przewidzianą w trybie postępowania w sprawie nadania stopnia doktora (bardzo dobry (bdb) wg ustawodawstwa polskiego, *summa cum laude* zgodnie z tradycyjną akademicką i / lub międzynarodową gradacją).



Dr. hab. n. med. Jacek Szczygielski
Prof. UR, MBA