

Warszawa 30.03.2019r.

Prof. dr hab. inż. Adam Liebert
Instytut Biocybernetyki i Inżynierii Biomedycznej
im. Macieja Nałęcz
Polskiej Akademii Nauk

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr inż. Agnieszki Urygi
pt. „Badania modelowe dynamiki przepływu mózgowego krwi”

przygotowana na wniosek

Rady Wydziału Podstawowych Problemów Techniki Politechniki Wrocławskiej.

Rozprawa doktorska mgr inż. Agnieszki Urygi dotyczy rozwoju metodyki oceny przepływu mózgowego z zastosowaniem pomiarów ciśnienia krwi oraz prędkości przepływu krwi w dużych arteriach mózgowych. Przedstawiona do recenzji rozprawa składa się z części opisowej obejmującej 71 stron tekstu, spisu literatury obejmującego około 150 pozycji, spisu osiągnięć naukowych doktorantki oraz kopii 3 artykułów naukowych opublikowanych w latach 2017-2018 w czasopismach o poważnej międzynarodowej renomie ($IF > 2$).

Część opisowa ocenianej dysertacji zawiera 9 rozdziałów. W rozdziałach 1-6 doktorantka przedstawiła wprowadzenie do problematyki rozprawy, tezy rozprawy, założenia dotyczące zastosowanych metod badawczych oraz uzasadnienie podjęcia kierunku badawczego. Rozdział 7 ma charakter wstępu do rozprawy. Zaprezentowano w nim w szczególności rozważania dotyczące regulacji przepływu krwi w mózgu oraz dokonano przeglądu metod modelowania hemodynamiki mózgowej. W rozdziałach 8 i 9 zaprezentowano skrótowo metodykę badań własnych doktorantki oraz wyniki przez doktorantkę uzyskane. Oba te rozdziały odwołują się do szczegółowych raportów z badań opisanych w publikacjach naukowych stanowiących ważny element dysertacji. Struktura pracy pozwoliła na prawidłowe zaprezentowanie problemu badawczego i sposobu jego rozwiązania.

Rozprawa dotyczy ważnego problemu medycznego, jakim jest ocena hemodynamiki mózgowej z wykorzystaniem nieinwazyjnych metod pomiarowych. Opracowanie nieinwazyjnej, przyłóżkowej metody monitorowania zmian parametrów hemodynamicznych

krążenia mózgowej może mieć bardzo istotne znaczenie dla podejmowanych działań terapeutycznych w warunkach intensywnego nadzoru u pacjentów z zaburzeniami perfuzji mózgu. Opracowanie takiej wiarygodnej metody mogłoby przyczynić się do rozwoju nowych technik leczenia pacjentów w takich stanach. Waga medyczna i społeczna podjętego przez doktorantkę zadania badawczego jest bardzo poważna.

Doktorantka postawiła trzy tezy dotyczące użyteczności zaproponowanego modelu PFF do (1) oceny fizjologicznych reakcji krążenia mózgowego na zmiany prężności CO₂ w powietrzu wydychanym, (2) oceny właściwości naczyń krwionośnych mózgu z wykorzystaniem czasowo-częstotliwościowej analizy sygnałów ABP i CBFV (3) oceny parametrów hemodynamicznych krążenia mózgowego wyznaczanych dla głównych tętnic mózgu. Tezy zostały zdefiniowane prawidłowo w oparciu o rzetelną analizę obecnego stanu wiedzy w tematyce rozprawy. Tezy obejmują wprawdzie problematykę oceny użyteczności zaproponowanej metody do oceny zmian fizjologicznych, jednak zaplanowane badania w istotny sposób wspierają perspektywę wykorzystania tej metody w stanach patologii hemodynamiki mózgu.

Rozprawa opiera się na danych eksperymentalnych uzyskanych w badaniach prowadzonych na zdrowych ochotnikach. Jej najważniejszym elementem jest zaproponowanie nowej metody analizy sygnałów ciśnienia krwi (ABP) oraz prędkości przepływu mózgowego (CBFV) w dużych naczyniach mózgowych pozwalającej na uzyskanie parametrów tętniczego łożyska naczyniowego mózgu. Metoda ta (skrótowo oznaczana jako PFF) opiera się na zaproponowanym przez doktorantkę modelu wiążącym tętniczopochodne pulsacyjne zmiany mózgowego przepływu krwi oraz odpowiednie pulsacje obserwowane w sygnałach ciśnienia tętniczego krwi oraz podatność tętniczego łożyska naczyniowego mózgu. Oryginalność zaproponowanego modelu polega na tym, że ma on pozwalać na uzyskiwanie parametrów hemodynamicznych odpowiadających zmianom w łożysku tętniczym selektywnie obejmującym większe naczynia mózgu. Tymczasem dotychczas stosowany model oparty na pracach prof. Marka Czosnyki i jego zespołu (skrótowo oznaczany jako CFF) opisuje parametry hemodynamiczne dotyczące całości drzewa tętniczego mózgu. Praca obejmuje konstrukcję stanowiska pomiarowego, opracowanie protokołów pomiarów na zdrowych ochotnikach, opracowanie modelu hemodynamicznego krążenia mózgowego, wykorzystanie tego modelu do analizy sygnałów ciśnienia krwi, prędkości przepływu mózgowego i kapnometrii w celu oceny zmian parametrów hemodynamicznych zachodzących w warunkach hipo- hiper- i normokapnii oraz przy różnej częstotliwości oddechów. Przeprowadzona w rozprawie analiza użyteczności

zaproponowanej metody analizy danych eksperymentalnych jest oparta na wynikach eksperymentów, w których jej aspekty metodyczne zostały poddane krytycznej ocenie. Rozprawa ma charakter interdyscyplinarny. Przeprowadzone badania wymagały od doktorantki kompetencji w zakresie fizjologii układu krążenia mózgu, umiejętności prowadzenia badań in-vivo, wiedzy o nowoczesnych metodach analizy sygnałów i umiejętności praktycznego ich zastosowania.

Doktorantka zaproponowała oryginalną metodę oceny parametrów hemodynamicznych mózgu oraz właściwości łożyska tętniczego mózgu. Zaproponowany model PFF jest kreatywnym, oryginalnym rozszerzeniem modelu CFF. Doktorantka dokonała rzetelnego przeglądu wiedzy dotyczącej metod oceny hemodynamiki mózgu. Spośród około 150 cytowanych w części opisowej dysertacji pozycji literatury ponad 60 to pozycje opublikowane w ostatnich 5 latach, co wskazuje, że doktorantka korzystała z najnowszej literatury przedmiotu.

Uwagi krytyczne dotyczące zaprezentowanej dysertacji:

1. Doktorantka już we wprowadzeniu (str. 21) stwierdza, iż model PFF uwzględniający tętniczopochodne oscylacje w sygnałach ABP oraz rezystancję reaktywnych naczyń mózgowych pozwala na opis proksymalnej części tętniczego łożyska naczyniowego mózgu. W dalszej części dysertacji (str. 67 i 90) wskazano, że model PFF opisuje bliższą część tętniczego łożyska, natomiast model CFF jego część dalszą. Zależności między równaniami (23) i (8) oraz różnice widoczne w sygnałach uzyskanych obydwojma metodami (rys. 12) nie zostały prawidłowo opisane. Rysunki 11 i 38 pokazują różnice w sposobie działania modeli jedynie w sposób poglądowy. Przesłanką do oceny różnic pomiędzy modelami mogą być zaobserwowane duże różnice pomiędzy stałymi czasowymi tętniczego łożyska naczyniowego mózgu uzyskanymi z ich zastosowaniem (rys. 27 i 28). Jednak wartości tych stałych nie odniesiono do anatomii proksymalnego i dystalnego fragmentu drzewa naczyniowego. Na str. 91 doktorantka sugeruje, że zastosowanie metod obrazowych mogłoby pozwolić na potwierdzenie wyników uzyskanych z wykorzystaniem modelu PFF. Nie wskazano jednak jakiego typu informacje pozyskane z tych metod mogłyby zostać użyte.
2. Doktorantka wprowadza istotne upraszczające założenie dotyczące możliwości zastąpienia wartości ciśnienia perfuzyjnego ciśnieniem tętniczym (założenie 2 na str. 24). To założenie jest spełnione jedynie w badaniach na zdrowych ochotnikach (co

doktorantka wyraźnie zaznacza). Jednak w warunkach patologicznych założenie to nie może być użyte, co powoduje, że użyteczność zaproponowanego modelu do oceny hemodynamiki mózgu u pacjentów z zaburzeniami perfuzji mózgowej jest wątpliwa.

3. Badana grupa ochotników składała się z 31 kobiet i 22 mężczyzn. Czy zaobserwowano różnice w parametrach łożysk naczyniowych pomiędzy tymi grupami?
4. W podrozdziale 8.1 wskazano na czynniki, które mogły wpływać na konieczność eliminacji mierzonych sygnałów z dalszej analizy. Niestety te przesłanki mają jedynie jakościowy charakter: artefakty ruchowe, nadmierny wzrost i spadek ABP lub CBFV. Przesłanki te powinny być opisane obiektywnymi miarami.
5. Ze względu na współautorski charakter publikacji zamieszczonych w rozprawie i ich merytoryczną wagę wskazane jest wyszczególnienie osobistego wkładu doktorantki w ich powstanie.

Uwagi szczegółowe:

- Str. 35 i 56 - stosowanie prawa Ohma do bezpośredniej analizy przepływu nie jest możliwe.
- Str. 43 – zastosowana nazwa metody „spektroskopia korelacji rozproszonej” jest nieprawidłowa – powinna to być „dyfuzyjna spektroskopia korelacyjna”. Referencja odnosząca się do tej techniki jest nieprawidłowa (Sawosz 2016). Prace prof. Arjuna Yodha i prof. Turguta Durdurana są fundamentalne dla jej rozwoju. Sugestia dotycząca możliwości zastosowania techniki laserowo-dopplerowskiej w badaniach krążenia mózgowego jest nieprawidłowa w kontekście nieinwazyjności pomiaru. Ze względu na małą objętość tkanki poddawanej badaniu technika ta wymaga prowadzenia pomiaru bezpośrednio na tkance mózgowej, co wymaga usunięcia tkanek okrywających.
- Podrozdział 8.3.1. – pierwszy parametr: amplituda nie jest transformatą Fouriera.
- Rys. 13-15 – sygnały w górnych panelach zostały pokazane bez jednostek.
- Rys. 23 i 31 – w jaki sposób uśredniono te sygnały?

- Rozdział 9. Na rysunkach pokazano mediany i rozstępy międzykwartyłowe. Wskazane byłoby pokazanie także pełnych rozrzutów wartości zarejestrowanych w poszczególnych eksperymentach.
- Ostatni akapit podrozdziału 9.3 jest dyskusją i powinien znaleźć się w podsumowaniu dysertacji.
- Pojęcie „nadzwiekawianie” nie powinno być stosowane w kontekście w jakim użyto go na str. 90.

Podsumowanie

Zaprezentowana praca stanowi opis ważnego problemu z zakresu diagnostyki krążenia mózgowego i prezentację zaproponowanego przez doktorantkę jego rozwiązania. Doktorantka wykazała się kompetencjami z zakresu fizjologii krążenia mózgowego, modelowania przepływu mózgowego, zaawansowanych metod analizy sygnałów biomedycznych oraz umiejętnościami wymaganymi przy weryfikacji zaproponowanej metody pomiarowej w badaniach na zdrowych ochotnikach. Praca zawiera oryginalne wyniki badań wskazujące na potencjalną użyteczność zaproponowanej metodyki w przyłóżkowej ocenie parametrów tętniczego łożyska naczyniowego mózgu. Doktorantka zaprezentowała swoje prace na tle szerokiego przeglądu literatury wykazując się wiedzą w obszarze prowadzonych badań i umiejętnością pracy z aktualną literaturą naukową.

Podsumowując, oceniam rozprawę mgr inż. Agnieszki Urygi, jako spełniającą wymagania stawiane pracom doktorskim przez przepisy obowiązującej ustawy. W szczególności doktorantka zaprezentowała oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, wykazała się umiejętnością samodzielnego prowadzenia badań naukowych, dokonała prawidłowej analizy uzyskanych wyników i ich interpretacji. Wykazała się także wiedzą teoretyczną konieczną do prowadzenia badań w obszarze inżynierii biomedycznej. Wnioskuje o dopuszczenie doktorantki do publicznej obrony rozprawy.

