

Warszawa, 15.08.2024 r.

Dr hab. inż. Piotr Ładyżyński
Instytut Biocybernetyki i Inżynierii Biomedycznej
im. Macieja Nałęcz
Polskiej Akademii Nauk
ul. Ks. Trojdena 4, 02-109 Warszawa

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Tytuł rozprawy: *Analiza morfologiczna fal tętniczopochodnych w sygnałach niosących informacje o dynamice procesów mózgowych*

Autor rozprawy: Mgr inż. Arkadiusz Ziółkowski

Promotorzy: Dr hab. inż. Magdalena Kasprovicz, prof. Politechniki Wrocławskiej
Prof. dr hab. inż. Marek Czosnyka

Poniższa recenzja została sporządzona w odpowiedzi na pismo nr RDND04/28/2024 prof. dr hab. inż. Małgorzaty Kotulskiej, Przewodniczącej Rady Dyscypliny Naukowej Inżynieria Biomedyczna w Politechnice Wrocławskiej z dnia 14 czerwca 2024 r. zawierającego informację, że Rada Dyscypliny Naukowej Inżynieria Biomedyczna w Politechnice Wrocławskiej na posiedzeniu w dniu 11 czerwca 2024 r. powołała mnie na recenzenta rozprawy doktorskiej mgr. inż. Arkadiusza Ziółkowskiego.

Rozprawa doktorska mgr. inż. Arkadiusza Ziółkowskiego dotyczy retrospektywnej analizy morfologii fal tętniczopochodnych przepływu krwi mózgowej (CBFV) oraz ciśnienia wewnątrzczaszkowego (ICP) u osób zdrowych oraz u osób z wodogłowie normotensyjnym (NPH) lub urazowym uszkodzeniem mózgu (TBI).

Celem rozprawy doktorskiej mgr. inż. Arkadiusza Ziółkowskiego „było zbadanie związku między morfologią tętniczopochodnych fal prędkości przepływu krwi mózgowej (CBFV) oraz estymowanych na podstawie modelu krążenia krwi mózgowej, tętniczopochodnych zmian objętości krwi mózgowej (C_aBV) a średnią wartością ICP i kształtem fali tętniczopochodnej ICP”. Celem dodatkowym Doktoranta było opracowanie parametrów ilościowych opisujących kształt fal tętniczopochodnych CBFV, C_aBV oraz ICP, które mogą znaleźć zastosowanie w klinice. Analizy przeprowadzono na podstawie danych retrospektywnych, które stanowiły głównie przebiegi zmian CBFV i ICP zarejestrowane w warunkach spoczynkowych (ang. *baseline*) lub w trakcie zmian hemodynamicznych polegających na występowaniu fal plateau ICP oraz kontrolowanej hipokapnii. Analizowano przebiegi zmian CBFV i ICP zarejestrowane u zdrowych ochotników oraz osób ze wspomnianymi wyżej patologiami wewnątrzczaszkowymi takimi jak NPH i TBI.

W rozprawie sformułowano cztery, przytoczone poniżej, hipotezy badawcze:

1. Zmiany hemodynamiczne mają wpływ na czas wystąpienia ekstremów lokalnych fal tętniczopochodnych prędkości przepływu krwi mózgowej i ciśnienia wewnątrzczaszkowego u pacjentów z urazowym uszkodzeniem mózgu.

2. Na podstawie analizy wzajemnych zależności pomiędzy kształtami fal tętniczopochodnych sygnałów prędkości przepływu krwi mózgowej oraz ciśnienia wewnątrzczaszkowego możliwa jest ocena podatności mózgowo-rdzeniowej bez konieczności przeprowadzania dodatkowej, inwazyjnej procedury polegającej na kontrolowanej zmianie objętości czaszkowo-rdzeniowej.
3. Morfologia tętniczopochodnych zmian objętości krwi mózgowej estymowanych za pomocą modelu krążenia krwi mózgowej i z wykorzystaniem przezczaszkowej ultrasonografii Dopplerowskiej różni się u osób zdrowych i pacjentów z wodogłowiem normotensyjnym.
4. Zmiany objętości tętniczej krwi mózgowej mają dominujący wpływ na kształt fali tętniczopochodnej ciśnienia wewnątrzczaszkowego podczas fali plateau ciśnienia wewnątrzczaszkowego u pacjentów z urazowym uszkodzeniem mózgu."

Rozprawę doktorską mgr. inż. Arkadiusza Ziółkowskiego stanowi zbiór czterech opublikowanych i powiązanych tematycznie artykułów naukowych, co jest zgodne z zapisami art. 187 ust. 3 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 r., poz. 1668, z późn. zm.). Publikacje składające się na rozprawę doktorską mgr. inż. Arkadiusza Ziółkowskiego wymieniono poniżej:

- [1] Ziółkowski, A., Pudelko, A., Kazimierska, A., Czosnyka, M., Czosnyka, Z., Kasprowicz, M. (2021). Analysis of relative changes in pulse shapes of intracranial pressure and cerebral blood flow velocity. *Physiological Measurement*, 42(12):125004, doi: 10.1088/1361-6579/ac38bf, IF 2021: 3,2, punkty MNiSW: 100.
- [2] Ziółkowski, A., Pudelko, A., Kazimierska, A., Uryga, A., Czosnyka, Z., Kasprowicz, M., Czosnyka, M. (2023). Peak appearance time in pulse waveforms of intracranial pressure and cerebral blood flow velocity. *Frontiers in Physiology*, 13(1):1077966, doi: 10.3389/fphys.2022.1077966, IF 2023: 4,0, punkty MNiSW: 100.
- [3] Ziółkowski, A., Kasprowicz, M., Czosnyka, M., and Czosnyka, Z. (2023). Brain blood flow pulse analysis may help to recognize individuals who suffer from hydrocephalus. *Acta Neurochirurgica*, 165(10):4045–4054, doi: 10.1007/s00701-023-05839-5, IF 2023: 2,4, punkty MNiSW: 100.
- [4] Ziółkowski, A., Kasprowicz, M., Kazimierska, A., and Czosnyka, M. (2024). Quantitative Analysis of Similarity Between Cerebral Arterial Blood Volume and Intracranial Pressure Pulse Waveforms during Intracranial Pressure Plateau Waves Brain and Spine, special issue The XVIII International Symposium on Intracranial Pressure and Brain Monitoring (ICP 2022), 102832, doi: 10.1016/j.bas.2024.102832, IF 2024: 1,9, punkty MNiSW: –.

Warto zauważyć, że we wszystkich czterech artykułach Doktorant jest pierwszym spośród, odpowiednio: sześciu, siedmiu, i czterech (publikacje [3] i [4]) współautorów. Wszystkie artykuły zostały opublikowane w czasopismach angielskojęzycznych, indeksowanych m.in. w bazie danych *Journal Citation Reports (JCR)*, a wartości współczynników wpływu tych czasopism wynoszą, odpowiednio: 3,2, 4,0, 2,4 i 1,9. Trzy pierwsze artykuły ukazały się w czasopismach uwzględnionych w punktacji MNiSW i ocenionych na 100 pkt. Czwarty artykuł jest publikacją pracy zaprezentowanej w trakcie konferencji naukowej *The XVIII International Symposium on Intracranial Pressure and Brain Monitoring (ICP 2022)*. Obecność czasopism w bazie JCR dobrze świadczy o ich pozycji w środowisku naukowym.

W rozprawie doktorskiej mgr. inż. Arkadiusza Ziółkowskiego oprócz wymienionych wyżej czterech publikacji naukowych (stanowiących Załącznik A) znalazły się również: strona tytułowa, informacja o dziedzinie i dyscyplinie naukowej, której dotyczy rozprawa, słowa kluczowe, obszernie podziękowania, spis treści, spis rysunków, spis tabel, wykaz najważniejszych skrótów i oznaczeń, lista czterech wymienionych wyżej publikacji stanowiących podstawę rozprawy, streszczenia rozprawy w języku polskim i angielskim, cztery rozdziały merytoryczne, w tym: wstęp teoretyczny (Rozdział 1), cel pracy i hipotezy badawcze (Rozdział 2), opis wykonanych badań (Rozdział 3) oraz podsumowanie i kierunki dalszych badań (Rozdział 4), a także bibliografia i dwa załączniki (oprócz Załącznika A, zawierającego

publikacje stanowiące podstawę rozprawy), w których przedstawiono, odpowiednio: opis wkładu autorów w publikacje stanowiące podstawę rozprawy (Załącznik B) oraz życiorys i dorobek naukowy Doktoranta (Załącznik C).

Rozdziały merytoryczne częściowo powielają informacje zawarte w publikacjach będących podstawą rozprawy, a częściowo stanowią ich podsumowanie oraz uzupełnienie. Ponadto podkreślają one spójność tematyczną oraz zgodność badań przedstawionych w poszczególnych publikacjach z celem rozprawy i sformułowanymi przez Doktoranta hipotezami badawczymi.

Rozdział 1 zawiera wstęp teoretyczny dotyczący zagadnień poruszanych w rozprawie. Doktorant opisał w nim: anatomie i fizjologię krążenia krwi i płynu mózgowo-rdzeniowego, patofizjologię krążenia krwi i płynu mózgowo-rdzeniowego w urazowym uszkodzeniu mózgu i wodogłowie normotensyjnym, metody pomiaru przepływu krwi mózgowej, objętości krwi mózgowej oraz ciśnienia wewnątrzczaszkowego, a także morfologię sygnału prędkości przepływu krwi mózgowej, objętości krwi mózgowej oraz ciśnienia wewnątrzczaszkowego. Informacje zawarte w Rozdziale 1 zostały w większości właściwie dobrane i przedstawione w przejrzysty i zrozumiały sposób. Na szczególne wyróżnienie zasługują czytelne rysunki ilustrujące omawiane procesy i zależności. Obszerne, liczące ponad 250 pozycji, piśmiennictwo wykorzystane do przygotowania wstępu teoretycznego, jak i całej rozprawy, świadczy o dobrym przygotowaniu Doktoranta do pracy ze źródłami naukowymi. Niepokojąca jest niewielka liczba prac opublikowanych w ciągu ostatnich 5 lat w cytowanym piśmiennictwie. Stanowią one mniej niż 15% wszystkich cytowanych publikacji, co może świadczyć o ograniczonym zainteresowaniu środowiska naukowego tematyką, której dotyczy rozprawa.

W Rozdziale 2 Doktorant sformułował przytoczony powyżej cel rozprawy oraz hipotezy badawcze, a w Rozdziale 3 – zawarł zwięzły opis przeprowadzonych badań.

W pierwszej części Rozdziału 3 mgr inż. Arkadiusz Ziółkowski podsumował wyniki szczegółowo przedstawione w publikacji [2]. Publikacja ta dotyczy analizy czasu występowania pików tętniczopochodnych fal prędkości przepływu krwi mózgowej i ciśnienia wewnątrzczaszkowego u osób z TBI, u których dokonano kontrolowanej hipokapnii lub u których wystąpiły epizody fal plateau ICP. Analizę prowadzono z wykorzystaniem danych pochodzących od niewielkiej grupy osób badanych (jedenastu poddanych hipokapnii i ośmiu, u których wystąpiły epizody fal plateau ICP) wybranej z bazy danych zawierającej jednocześnie zarejestrowane sygnały ICP oraz CBFV od 345 hospitalizowanych osób z TBI. Zaobserwowano zmiany czasów występowania pików fal tętniczopochodnych ICP oraz CBFV podczas hipokapnii, a także podczas epizodów fal plateau ICP. Zdaniem Doktoranta, obserwacje te stanowią potwierdzenie pierwszej hipotezy badawczej. Zaobserwowano również, że piki fali CBFV opóźniają się podczas wzrostów ICP i pojawiają się wcześniej podczas spadków ICP. Na tej podstawie sformułowano wniosek, że uzyskane wyniki mogą potencjalnie posłużyć jako nieinwazyjne markery do detekcji zmian ICP.

Druga część Rozdziału 3 zawiera podsumowanie wyników oceny mechanizmów kompensacyjnych na podstawie analizy kształtu tętniczopochodnych fal prędkości przepływu krwi mózgowej i ciśnienia wewnątrzczaszkowego, szczegółowo zaprezentowanych w publikacji [1]. Podobnie jak w pracy [2], analizy przeprowadzono z wykorzystaniem zarejestrowanych uprzednio sygnałów ICP oraz CBFV. Pochodziły one od 30 osób z NPH (wybranych z bazy zawierającej dane 51 osób), u tych przeprowadzono testy infuzyjne rozszerzone o pomiar CBFV, na podstawie których wyznaczono parametry kompensacyjne przestrzeni czaszkowo-rdzeniowej, tj. elastyczność mózgowo-rdzeniową (E) oraz rezystancję odpływu płynu mózgowo-rdzeniowego (R_{out}). W wyniku przeprowadzonych analiz zaproponowano nowy, obliczany automatycznie, parametr RPS (ang. *ratio of pulse slopes*) będący stosunkiem kosinusów kątów nachylenia fal tętniczopochodnych CBFV i ICP w trakcie jednego cyklu pracy serca. Wykazano istotną zależność między zaproponowanym, nowym parametrem RPS wyznaczonym z pomiarów ICP oraz CBFV w spoczynku a elastycznością mózgowo-rdzeniową, do której estymacji wymagane jest przeprowadzenie testu infuzyjnego. Zdaniem Doktoranta, stanowi to

potwierdzenie drugiej hipotezy badawczej. Zaletą zaproponowanego parametru jest możliwość wyznaczania jego wartości w czasie rzeczywistym, dzięki czemu istnieje potencjał do jego zastosowania w monitorowaniu ciśnieniowo-objętościowych mechanizmów kompensacyjnych bez konieczności modyfikowania objętości czaszkowo-rdzeniowej.

W trzeciej części Rozdziału 3 znajduje się podsumowanie wyników badań dotyczących analizy fali tętniczopochodnej prędkości przepływu krwi mózgowej w diagnostyce wodogłowia normotensyjnego, opisanych szczegółowo w pracy [3]. W przeprowadzonych analizach wykorzystano dane 31 osób z objawami klinicznymi NPH (w artykule [3] używane jest sformułowanie „*probable NPH*”, co należałoby raczej tłumaczyć jako „*prawdopodobne NPH*” albo „*podejrzanie NPH*”), wybranych z grupy 42 osób, które poddano testowi infuzyjnemu, podczas którego zarejestrowano sygnały ICP oraz CBFV. Grupę kontrolną stanowiły dane od 26 zdrowych ochotników w wieku porównywalnym z wiekiem osób z objawami klinicznymi NPH. Na podstawie wykrytych fal CBFV wyestymowane zostały fale C_aBV z zastosowaniem modelu matematycznego krążenia krwi mózgowej. W celu opisu ilościowego kształtu tętniczopochodnej fali C_aBV przeprowadzono analizę podobieństwa fali do trójkąta i wyznaczono parametry opisujące to podobieństwo. Wyniki analiz opisanych w pracy [3] sugerują, że kształt fali tętniczopochodnej C_aBV różni się między zdrowymi ochotnikami a osobami z objawami klinicznymi NPH. Obserwacje te stanowią potwierdzenie trzeciej hipotezy badawczej. Zaproponowana metodyka, dzięki swej prostocie, niskim kosztom oraz łatwej i bezpiecznej implementacji może znaleźć zastosowanie w trakcie diagnozowania osób z podejrzeniem NPH.

W ostatniej, czwartej części Rozdziału 3 Doktorant podsumował wyniki badań szerzej opisanych w publikacji [4], poświęconej analizie podobieństwa fal tętniczopochodnych objętości tętniczej krwi mózgowej oraz ciśnienia wewnątrzczaszkowego podczas fal plateau ICP. Analizę przeprowadzono z wykorzystaniem danych pochodzących od 15 osób z TBI, u których zarejestrowano sygnały ICP oraz CBFV podczas epizodów fal plateau ICP. Grupę badaną wybrano z tej samej bazy, którą wykorzystywano w pracy [2]. Podobnie jak w pozostałych trzech pracach, do wykrywania fal tętniczopochodnych ICP oraz CBFV zastosowano zmodyfikowany algorytm Sholkmana. Fale tętniczopochodne C_aBV zostały policzone, tak jak w pracy [3], na podstawie zidentyfikowanych fal CBFV z wykorzystaniem matematycznego modelu krążenia krwi mózgowej. Analizę podobieństw / różnic fal ICP i C_aBV przeprowadzono z zastosowaniem parametru różnicy (DI, ang. *difference index*), który policzono jako sumę absolutnych różnic pomiędzy wartościami kolejnych próbek znormalizowanych fal ICP oraz C_aBV począwszy od początku zsynchronizowanych pulsacji do końca pulsacji C_aBV . Wyniki przeprowadzonych analiz wskazują, że u osób z TBI kształty fal tętniczopochodnych ICP i C_aBV stają się podobne podczas epizodów fal plateau ICP. Wynik ten, zdaniem Doktoranta, stanowi potwierdzenie czwartej hipotezy badawczej. Ponadto wynik ten jest zgodny z hipotezą, że zmiany objętość krwi mózgowej (CBV) są głównym czynnikiem powodującym wzrost ICP podczas fal plateau ICP.

Ostatni, rozdział merytoryczny, tj. Rozdział 4 zawiera podsumowanie najważniejszych wyników uzyskanych w toku analiz opisanych w rozprawie oraz krótki opis kierunków dalszych badań planowanych przez Doktoranta. Mgr inż. Arkadiusz Ziółkowski w ramach dalszych badań planuje porównać użyteczność sygnałów C_aBV estymowanych za pomocą modelu oraz sygnałów uzyskiwanych z wykorzystaniem spektroskopii w bliskiej podczerwieni (NIRS) do estymacji objętość krwi mózgowej, a także wykorzystać metodykę opracowaną w ramach rozprawy doktorskiej do analizy fal tętniczopochodnych rejestrowanych z wykorzystaniem techniki NIRS w celu oceny przydatności takiej analizy do diagnostyki NPH oraz monitorowania osób z TBI.

Podsumowując wyniki analiz opisanych w rozdziałach merytorycznych rozprawy i opublikowanych w pracach [1-4] stwierdzam, że praca mgr. inż. Arkadiusza Ziółkowskiego związana była w głównej mierze z analizą wybranych sygnałów biologicznych. Metodyka zastosowana w poszczególnych publikacjach jest właściwa, podobnie jak wykorzystywane metody analizy statystycznej (z wyjątkiem opisanym w dalszej części recenzji). Wyniki uzyskane w trakcie przeprowadzonych analiz opisane są w przejrzysty i zrozumiały sposób, a własne wyniki Doktoranta i współautorów prac [1-4] odniesione są

do wyników uzyskanych przez innych badaczy. Na podstawie opisu wkładu Doktoranta w opracowanie poszczególnych publikacji, zawartego w tych publikacjach oraz Załączniku B do rozprawy, można stwierdzić, że mgr inż. Arkadiusz Ziółkowski brał aktywny udział w ich tworzeniu na każdym etapie, począwszy od opracowywania metodyki badań, poprzez analizę danych źródłowych i wyników, tworzenie/wykorzystywanie oprogramowania oraz wizualizację wyników, a kończąc na pisaniu manuskryptów i ich edycji uwzględniającej uwagi recenzentów. Przeprowadzenie analiz opisanych w pracach [1-4] wymagało od Doktoranta opanowania wiedzy teoretycznej lub umiejętności praktycznych z kilku obszarów tematycznych inżynierii biomedycznej i dyscyplin pokrewnych, takich jak: analiza sygnałów biologicznych, modelowanie matematyczne, uczenie maszynowe czy statystyka matematyczna. Pozwala to na wyciągnięcie wniosku, że Doktorant jest dobrze przygotowany do samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.

Oceniając zawartość publikacji [1-4] oraz rozdziałów rozprawy, zawierających opis wyników prac własnych mgr. inż. Arkadiusza Ziółkowskiego za najważniejsze osiągnięcia Doktoranta uznaje:

- wykazanie, że czas występowania pików fal tętniczopochodnych ICP i CBFV u osób z TBI podczas hipokapnii oraz podczas epizodów fal plateau ICP ulega zmianie,
- wykazanie, że u osób z TBI piki fali CBFV opóźniają się podczas wzrostów ICP i pojawiają się wcześniej podczas spadków ICP,
- zaproponowanie nowego, obliczanego automatycznie, parametru RPS i wykazanie, że u osób z NPH wartości parametru RPS wyznaczone z pomiarów ICP oraz CBFV w spoczynku korelują z wartościami elastyczności mózgowo-rdzeniowej, do której estymacji wymagane jest przeprowadzenie testu infuzyjnego,
- wykazanie, że kształt fali tętniczopochodnej C_aBV różni się między zdrowymi ochotnikami a osobami z objawami klinicznymi NPH, co może być wykorzystane w trakcie diagnozowania osób z podejrzeniem NPH,
- wykazanie, że u osób z TBI kształty fal tętniczopochodnych ICP i C_aBV stają się podobne podczas epizodów fal plateau ICP.

Podczas lektury rozprawy doktorskiej mgr. inż. Arkadiusza Ziółkowskiego nasunęły mi się następujące uwagi i pytania:

1. Pewien niedosyt pozostawia fakt, że wszystkie cztery publikacje stanowiące podstawę rozprawy Doktoranta zostały opracowane z wykorzystaniem danych retrospektywnych. W związku tym powstaje pytanie, czy Doktorant miał okazję opanować umiejętność planowania prac eksperymentalnych wymagających przeprowadzenia pomiarów wielkości fizjologicznych lub parametrów próbek laboratoryjnych oraz czy brał udział w tego typu eksperymentach.
2. W rozprawie używane jest pojęcie „*ekstremum lokalne*” w odniesieniu do wartości, które nie stanowią ekstremów lokalnych w sensie matematycznym (np. punkt F2 na rysunku 1.8a).
3. Dwie pierwsze hipotezy badawcze oraz hipoteza czwarta są sformułowane w sposób nieprecyzyjny, co utrudnia ocenę uzyskanych wyników w kontekście prawdziwości tych hipotez. W pierwszej hipotezie sformułowanie „*mają wpływ*” sugeruje istnienie związku przyczynowo skutkowego między zmianami hemodynamicznymi a czasem wystąpienia ekstremów lokalnych (pików) fal tętniczopochodnych. Jeśli taka była intencja Doktoranta, to w rozprawie nie przedstawiono przekonujących argumentów dowodzących istnienia takiego związku. W drugiej hipotezie nieprecyzyjne jest sformułowanie „*możliwa jest ocena podatności mózgowo-rdzeniowej*”, gdyż nie określa jak dokładna musi być wspomniana ocena, aby uznać, że hipoteza jest prawdziwa. W publikacji [2] wykazano, że współczynnik korelacji między wartościami E i RPS wynosi -0,55 i jest istotny statystycznie ($p = 0,0018$). Współczynnik determinacji (R^2) dla uzyskanej wartości R wynosi 0,305, co oznacza, że tylko 30% zmienności E można wyjaśnić na podstawie wartości RPS. Czy wartość ta jest wystarczająca, aby uznać drugą hipotezę za potwierdzoną?

W hipotezie czwartej, podobnie jak w hipotezie drugiej, występuje nieprecyzyjne sformułowanie („mają dominujący wpływ”), które nie pozwala na jednoznaczne ustalenie, jaki wpływ można uznać za dominujący i potwierdzających hipotezę czwartą.

4. We wszystkich czterech publikacjach stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej grupy osób, których dane poddano analizie były małowliczne i kompletowane w dość arbitralny sposób, co zmniejsza ich reprezentatywność i możliwość uogólnienia uzyskanych wyników. Szczególnie zastanawiające jest to, jakie praktyczne znaczenie mogą mieć wyniki uzyskane w publikacji [2] uwzględniając fakt, że zgromadzenie nadających się do analizy danych od 19 osób w dość dużym szpitalu trwało 18 lat?
5. Analiza statystyczna zilustrowana na rys. 6a w pracy [1] jest niewłaściwa. Zmienna *dominant class of ICP puls shape* jest zmienną kategoryjną, która przyjmuje tylko kilka dyskretnych wartości. W związku z tym, należałoby przeprowadzić jednoczynnikową analizę wariancji (lub jej nieparametryczny odpowiednik w postaci testu Kruskala–Wallisa), a nie analizę regresji.
6. W pracy [1] napisano, że „RPS exhibits the strongest correlation with intracranial elasticity among the analysed indices”. Stwierdzenie to nie zostało poparte wynikiem żadnej analizy, która wykazałaby, że różnice w wartościach R dla różnych badanych wskaźników są statystycznie istotne.
7. Przebieg fali CBFV zmienia się wraz z wiekiem oraz miejscem pomiaru. Czy dość znaczący rozrzut wieku uczestników badań przedstawionych w rozprawie mógł mieć wpływ na uzyskane wyniki? Czy zmiana miejsca rejestracji fali CBFV mogłaby znacząco wpłynąć na wyniki wykonanych analiz?
8. Dlaczego w publikacji [1] zastosowano inną częstotliwość odcięcia filtra dolnoprzepustowego dla sygnałów ICP i CBFV niż w pozostałych pracach oraz dlaczego w różnych pracach stosowano różne metody do nadpróbkowania sygnałów CBFV?
9. Dlaczego w publikacji [3] usuwano dane zdrowych ochotników, dla których nie zarejestrowano wieku, podczas gdy dane osób z NPH w tej samej sytuacji były kwalifikowane do analizy?

Rozprawa napisana jest zrozumiałym i zwięzłym językiem. Drobnym mankamentem utrudniającym lekturę jest umieszczenie w rozprawie wykazu najważniejszych, a nie wszystkich skrótów i oznaczeń. W związku z tym, czytelnik nie ma pewności czy skrót, którego znaczenia poszukuje, został uznany za „najważniejszy” i umieszczony w wykazie. Na przykład, skrót „ R_{out} ”, który pojawia się na str. 35 bez objaśnienia – nie został umieszczony w wykazie (został on użyty jako synonim „ R_{CSF} ”, który figuruje w wykazie). Dodatkowo, we wzorach 1.4 i 1.5 ten sam symbol, tj. $\Delta C_aBV(t)$ oznacza różne wielkości wyrażone w różnych jednostkach, co jest niewłaściwe.

Poza powyższymi uwagami, strona redakcyjna rozprawy zasługuje na pochwałę – układ pracy jest czytelny, a literówki i inne błędy zdarzają się w tekście sporadycznie, np. „*minitorowanie*” zamiast „*monitorowanie*” na str. 12, „*okna akustyczne będącymi*” zamiast „*okna akustyczne będące*” na str. 12, „*Laberta-Beera*” zamiast „*Lamberta-Beera*” na str. 15, przemienne używanie słów „*cykli*” i „*cyklów*” na str. 16 (obie formy są poprawne, ale Autor powinien zdecydować się na konsekwentne używanie jednej z nich), „*przedstawiania*” zamiast „*przedstawiana*” na str. 29, „ $R_{Speaman}$ ” zamiast „ $R_{Spearman}$ ” na str. 36.

Powyższe uwagi i pytania merytoryczne oraz obecne w pracy nieliczne błędy redakcyjne nie obniżają mojej pozytywnej oceny rozprawy mgr. inż. Arkadiusza Ziółkowskiego. Wyrażam przekonanie, że Doktorant wniósł oryginalny wkład w rozwój metod analizy morfologicznej fal tętniczopochodnych w sygnałach niosących informacje o dynamice procesów mózgowych. Dodatkowym atutem pracy jest potencjał aplikacyjny uzyskanych wyników.

Na zakończenie warto dodać, że Doktorant był stypendystą w ramach projektu badawczego finansowanego w konkursie OPUS 18 przez Narodowe Centrum Nauki, a także odbył staż naukowy w *Brain Physics Laboratory* w *University of Cambridge*. Doktorant, oprócz publikacji stanowiących

podstawę rozprawy doktorskiej, jest również współautorem dwóch artykułów naukowych w czasopiśmie indeksowanym w bazie JCR oraz dwóch referatów w materiałach konferencji naukowych, a także autorem jednego patentu na wynalazek.

Podsumowując, stwierdzam na podstawie przeprowadzonej oceny, że rozprawa doktorska mgr. inż. Arkadiusza Ziółkowskiego pt. „*Analiza morfologiczna fal tętniczopochodnych w sygnałach niosących informacje o dynamice procesów mózgowych*” stanowi oryginalne rozwiązanie zagadnienia naukowego, wykazuje ogólną wiedzę teoretyczną Doktoranta w dyscyplinie inżynieria biomedyczna oraz umiejętność samodzielnego prowadzenia przez Doktoranta pracy naukowej, a tym samym spełnia warunki określone w Ustawie z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 r., poz. 1668, z późn. zm.). W związku z tym, wnioskuję o jej dopuszczenie do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

P. Kadziyński

