

21 sierpnia 2024 r.

prof. dr hab. inż. Paweł Strumiłło
Instytut Elektroniki
Politechniki Łódzkiej

**RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ
DLA RADY DYSCYPLINY NAUKOWEJ INŻYNIERIA BIOMEDYCZNA
POLITECHNIKI WROCŁAWSKIEJ**

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

Autor rozprawy: mgr inż. Arkadiusz Ziółkowski

Promotorzy: dr hab. inż. Magdalena Kasprowicz, prof. PWr

prof. dr hab. inż. Marek Czosnyka

I. Jakie zagadnienie naukowe jest rozpatrzane w pracy /teza rozprawy/ i czy zostało ono dostatecznie jasno sformułowane przez autora?

Przedłożona do recenzji rozprawa doktorska dotyczy badania ciśnienia wewnętrzczaszowego oraz przepływu krwi mózgowej jako podstawowych parametrów wykorzystywanych w praktyce klinicznej do monitorowania homeostazy mózgu. Autor rozprawy koncentruje się na chwilowych zmianach ww. parametrów, które jak postuluje, niosą dokładniejszą informację diagnostyczną o procesach mózgowych niż stosowane dotychczas wartości średnie tych parametrów. Ww. zmiany są określone mianem fal tętniczopochodnych, a przedmiotem rozprawy jest analiza sygnałów odwzorowujących zmiany morfologiczne tych fal. Fale tętniczopochodne przepływu krwi mózgowej oraz ciśnienia wewnętrzczaszowego są wynikiem m.in. aktywności hemodynamicznej serca, oddychania i autoregulacji mózgowej. Fale te są ze sobą silnie związane, gdyż napływ krwi do mózgu wywołuje określoną odpowiedź układu mózg-krew-płyn mózgowo-rdzeniowy objawiającą się m.in. wzrostem ciśnienia wewnętrzczaszowego. Na podstawie tej odpowiedzi można określić tzw. podatność mózgową, która jest podstawowym parametrem monitorowanym m.in. w leczeniu urazowego uszkodzenia mózgu oraz innych zmian chorobowych mózgu. W rozdziale 1. rozprawy Autor zamieścił szerokie wprowadzenie do problematyki pracy, z dużą liczbą cytowań i uzasadnieniem znaczenia tych badań dla praktyki klinicznej w neurofizjologii.

II. Czy tematyka rozprawy jest aktualna lub dostatecznie ważna?

Zaproponowane metody badawcze i uzyskanie wyniki mogą znaleźć zastosowanie w praktyce klinicznej do małoinwazyjnej oceny podatności mózgowo-rdzeniowej, nieinwazyjnego monitorowania zmian ciśnienia wewnętrzczaszowego oraz diagnostyki i wspomagania

leczenia wodogłowia oraz urazowego uszkodzenia mózgu (jak podaje Autor w latach 1990–2017 notuje się rocznie kilkadziesiąt milionów przypadków urazowego uszkodzenia mózgu na świecie, a w Polsce blisko 50 000 przypadków). Nieprawidłowa diagnostyka i leczenie tych urazów mogą skutkować trwałym uszkodzeniem mózgu a nawet śmiercią pacjenta. Zatem tematyka badawcza podjęta przez Autora rozprawy jest aktualna i niezmiernie ważna.

III. Czy autor rozwiązał postawiony problem i czy użył to do tego właściwych metod?

Zgodnie z postawionymi hipotezami badawczymi Autor rozprawy pojął się wykazania, następujących tez badawczych:

1. Zmiany hemodynamiczne mają wpływ na czas wystąpienia ekstremów lokalnych fal tętniczopochodnych prędkości przepływu krwi mózgowej i ciśnienia wewnętrzczaszkowego u pacjentów z urazowym uszkodzeniem mózgu.
2. Na podstawie analizy wzajemnych zależności pomiędzy kształtami fal tętniczopochodnych sygnałów prędkości przepływu krwi mózgowej oraz ciśnienia wewnętrzczaszkowego 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 tęniczej krwi mózgowej mają dominujący wpływ na kształt fali tętniczopochodnej ciśnienia wewnętrzczaszkowego podczas fal plateau ciśnienia wewnętrzczaszkowego u pacjentów z urazowym uszkodzeniem mózgu.

Ww. tezy są przedmiotem czterech artykułów współautorskich z udziałem Autora, które dołączono do rozprawy. Trzy z tych artykułów opublikowano w czasopismach z listy A MNiSW a jedna z prac jest referatem wygłoszonym na konferencji pt. *The XVIII International Symposium on Intracranial Pressure and Brain Monitoring*. Artykuły te opublikowano w latach 2022–2024.

Ad. teza 1. Udowodnienie tej tezy rozprawy wymagało wykazania związku pomiędzy parametrami hemodynamicznymi a czasami występowania ekstremów lokalnych fal tętniczopochodnych prędkości przepływu krwi mózgowej i ciśnienia wewnętrzczaszkowego. Autor zbadał zmiany czasu wystąpienia maksimum lokalnego fali tętniczopochodnej PAT podczas hipokapnii oraz podczas wzrostów ICP związanych z wystąpieniem fal plateau. Do przeprowadzenia ww. badań Autor wykorzystał niezbyt liczny materiał kliniczny od 11 zakwalifikowanych do badania pacjentów z urazowym uszkodzeniem mózgu w Addenbrooke's Hospital w Cambridge. U wszystkich pacjentów przeprowadzono jednoczesną rejestrację ciśnienia śródczaszkowego (ICP) oraz pomiar prędkości przepływu krwi mózgowej (CBFV).

Na podstawie przeprowadzonych analiz Autor wnioskuje, że ekstrema lokalne fali CBFV opóźniają się podczas wzrostów ICP i występują wcześniej podczas spadków ICP a przesłanki

te można wykorzystać jako nieinwazyjne markery do detekcji zmian ciśnienia śródczaszkowego. Zatem Autor rozprawy wykazał zależności ilościowe pomiędzy zmianami hemodynamicznymi a czasami wystąpienia ekstremów lokalnych fal tętniczopochodnych co dowodzi pierwszej tezy rozprawy. Pomimo małej grupy badawczej istotność uzyskanych wyników została potwierdzona statystycznie.

Ad. teza 2. Teza ta dotyczy możliwości nieinwazyjnej oceny mechanizmów kompensacyjnych na podstawie analizy wzajemnych zależności pomiędzy kształtami fal tętniczopochodnych ICP i CBFV. Autor wskazuje, że stosowana dotychczas metoda nieinwazyjna wykorzystująca analizę w dziedzinie częstotliwości jest obarczona błędami z uwagi na niestacjonarny charakter przebiegów fal ICP i CBFV. Zatem Autor zaproponował metodę analizy zależności tych fal w dziedzinie czasu z zastosowaniem parametru RPS (stosunek kosinusów kątów nachyleń odcinków łączących środek układu współrzędnych z maksimami impulsów fal ICP i RBFV). Materiałem badawczym były rejestracje fal uzyskane od 30 hospitalizowanych pacjentów z objawami klinicznymi wodogłowia (NPH). Efektywność parametru RPS w ocenie mechanizmu kompensacyjnego przestrzeni czaszkowo-rdzeniowej Autor zweryfikował poprzez porównanie tego parametru z innymi wcześniej stosowanymi parametrami kompensacyjnymi o potwierzonej skuteczności oceny podatności mózgowej (m.in. P1/P2, tj. stosunek kolejnych ekstremów w fali). Stwierdził najsilniejszy związek korelacyjny zaproponowanego parametru z elastycznością (E) w porównaniu do innych parametrów, wykazał zatem druga tezę rozprawy, w której stwierdza, że mechanizm kompensacyjny mózgu może być oceniany w sposób bezinwazyjny z wykorzystaniem zaproponowanego przez Autora parametru RBS wyznaczanego na podstawie analizy fal ICP i RCFV w dziedzinie czasu. Proszę w tym miejscu Autor o uzasadnienie, czym kierował się proponując obliczanie parametru RBS na podstawie stosunku kosinusów kątów a nie np. stosunku kątów czy też ich różnicę?

Ad. teza 3. W tezie tej Autor podjął się ważnego problemu oceny zaburzenia krążenia płynu mózgowo-rdzeniowego oraz hemodynamiki przepływu krwi u pacjentów ze zdiagnozowanym wodogłowiem (NPH). Zastosowanym przez Autora podejściem badawczym jest analiza morfologii tętniczopochodnych zmian objętości tętniczej krwi mózgowej (C_aBV) estymowanych na podstawie nieinwazyjnych zapisów CBFV rejestrowanych za pomocą ultrasonografii Dopplera TCD i przy użyciu modelu matematycznego krążenia krwi mózgowej. Na materiał badawczy składały się dane uzyskany od 31 pacjentów ze stwierdzonym wodogłowiem oraz od 18 zdrowych osób. Autor zaproponował 27 parametrów opisujących kształt fali C_aBV , z których parametr mAUD (ang. *mean Ascending Upper Distance*) został wskazany (na podstawie trenowania klasyfikatora drzewa binarnego neuronowych) za najlepiej różnicujący osoby zdrowe i pacjentów z wodogłowiem. Podał również uzasadnienie takiego wyniku, tj. że u pacjentów NPH obserwuje się ograniczoną zdolność naczyń mózgowych do reagowania na zmiany objętości napływającej krwi, który objawia się mniejszym stopniem wypukłości zbocza narastającego fali C_aBV . Wykazał zatem, że na podstawie analizy ilościowej fali C_aBV możliwe jest nieinwazyjne różnicowanie pacjentów z wodogłowiem i osób zdrowych, co dowodzi trzeciej tezy rozprawy.

Ad. teza 4. W badaniach prowadzących do wykazania niniejszej tezy Autor rozstrzygnął czy tętniczopochodne zmiany CBV są dominującym czynnikiem determinującym kształt fali

tętniczopochodnej ICP podczas epizodów fal plateau. Badania te oparły się na analizie podobieństwa pomiędzy kształtami fal tętniczopochodnych ICP oraz CaBV estymowanej na podstawie sygnału CBFV z wykorzystaniem modelu krążenia krwi mózgowej. Grupę badawczą stanowili pacjenci (15 osób) z urazowym uszkodzeniem mózgu hospitalizowani w Addenbrooke's Hospital w Cambridge. Do porównania fal ICP i CaBV Autor zastosował miarę DI (ang. *difference index*) obliczaną jako moduł sumy różnic wartości próbek tych fal, które uprzednio znormalizowano do zakresu wartości $<0, 1>$. Miarę tę obliczono dla każdego z badanych pacjentów w okresie poprzedzającym falę plateau. Stwierdzono, że podczas fali plateau fala tętniczopochodna ICP jest bardziej podobna do fali tętniczopochodnej CaBV w porównaniu z okresem poprzedzającym falę plateau. Obserwacje te potwierdzają czwartą tezę pracy mówiącą, że wzrost ICP podczas fal plateau jest wywołany wzrostem CBV u pacjentów z urazowym uszkodzeniem mózgu. Zaproponowana przez Autora metoda, może służyć do kolejnych badań, których wyniki mogą znaleźć zastosowanie w praktyce klinicznej do nieinwazyjnej detekcji zmian ICP.

Na wszystkie opisane wyżej badania uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej.

IV. Na czym polega oryginalność rozprawy, co stanowi samodzielnny i oryginalny dorobek autora? Jaka jest pozycja rozprawy w stosunku do stanu wiedzy czy poziomu techniki reprezentowanych przez literaturę światową?

Autor wykazał cztery oryginalne tezy badawcze wnoszące wkład naukowy do badań nad procesami mózgowymi człowieka związanymi z regulacją ciśnienia wewnętrzczaszkowego, przepływem krwi mózgowej oraz przepływem płynu mózgowo-rdzeniowego. Wyniki tych badań są ważne w praktyce klinicznej w diagnostowaniu i monitorowaniu stanu zdrowotnego pacjentów z urazowym uszkodzeniem mózgu. Autor zaproponował, nie dokumentowany wcześniej w literaturze naukowej, wieloparametryczny opis fal tętniczopochodnych w dziedzinie czasu.

Wykazał w szczególności, że jednokrotna analiza morfologii fal tętniczopochodnych ciśnienia wewnętrzczaszkowego oraz prędkości przepływu krwi mózgowej umożliwia monitorowanie hemodynamiki mózgu i nieinwazyjną estymację podatności mózgowej. Z punktu widzenia praktyki klinicznej ważnym osiągnięciem Autora jest wykazanie, że analiza fali tętniczopochodnych sygnału prędkości przepływu krwi mózgowej może zostać wykorzystana w diagnostyce pacjentów z wodogłowiem. Na podstawie analizy fal tętniczopochodnych wykazał też, że zmiany objętości krwi mózgowej mają dominujący wpływ na kształt fali tętniczopochodnej ciśnienia wewnętrzczaszkowego podczas fazy plateau tego ciśnienia u pacjentów z urazowym uszkodzeniem mózgu. Powyższe wyniki badań zostały potwierdzone analizą fal tętniczopochodnych zarejestrowanych u odpowiednio licznej grupy pacjentów, a istotność wyników została potwierdzona analizą statystyczną. Każdą z wykazanych tez Autor poddał dyskusji i wskazał oryginalny wkład na tle badań krajowych i światowych nt. dynamiki procesów mózgowych.

V. Czy rozprawa świadczy o dostatecznej wiedzy autora i znajomości współczesnej literatury z dyscypliny naukowej, której dotyczy?

W rozdziale 1. rozprawy Autor zamieścił sekcje poświęcone anatomii i fizjologii krążenia krwi i płynu mózgowo-rdzeniowego, patofizjologii krążenia krwi i płynu mózgowo-rdzeniowego metodom pomiaru ww. parametrów fizjologicznych. Opisy zawarte w tym rozdziale są licznie uzupełniane cytowaniami dotyczącymi omawianych zagadnień. Bibliografia ta obejmują głównie prace aktualne, publikowane w ostatnich latach. Cytowania te nie są numerowane (są cytowane wg stylu harwardzkiego) ale a ich liczbę można oszacować na ok. 250. Należy również podkreślić, że w dołączonym do pracy Załączniku A, zawierającym teksty czterech publikacji współautorskich Autora rozprawy, w każdej z publikacji zamieszczono po kilkadziesiąt cytowań. Świadczy to o bardzo dobrej znajomości Autora rozprawy współczesnego stanu badań w tematyce związanej z rozprawą, tj. obejmującą anatomię i fizjologię krążenia krwi, płynu mózgowo-rdzeniowego oraz ich patofizjologię, a także zagadnień związanych z metodami pomiaru przepływu krwi mózgowej i ciśnienia wewnętrzczaszczkowego.

VI. Jakie są słabe strony rozprawy i jej główne wady?

Nie stwardziłem istotnych słabych stron rozprawy, które mogłyby podważyć moją pozytywną ocenę osiągnięć naukowych referowanych w pracy.

W tym miejscu powtórzę i rozwinę uwagę, które zamieściłem we wcześniejszych częściach pracy. Moja główna uwaga dotyczy parametrów, które Autor stosuje do analizy fal tężniczopochodnych bez szerszego uzasadnienia ich wyboru, są to m.in.:

- zmodyfikowany algorytmu Scholkmanna, tj. dlaczego zastosowano ten konkretny algorytm do wyznaczania maksimów i na czym polegała wprowadzona modyfikacja tego algorytmu? Autor zaznaczył również, że maksima ekstremów wskazano manualnie. Tu nasuwa się pytanie o dokładność takiej procedury, tj. na jakim materiale przeprowadzano ręczne oznaczania maksimów, tj. na ekranie komputera czy na wydrukach badanych przebiegów oraz czy duża dokładność wyznaczenia tych maksimów jest istotna?
- parametr RPS (stosunek kosinusów kątów nachyleń odcinków łączących środek układu współrzędnych z maksimami impulsów fal ICP i RBFV), tj. dlaczego akurat wybrano tę funkcję trygonometryczną do porównywania kątów, czy np. stosunek kątów mógłby być równie skutecznym parametrem lub też odległość maksimów na osi czasu?
- miara DI (ang. *difference idex*) obliczaną jako moduł sumy różnic wartości próbek fal ciśnienia śródczaszkowego (ICP) i objętości tężniczej krwi mózgowej (C_aBV); miara ta choć często stosowana niekoniecznie jest najlepszą miarą porównywania tych sygnałów, gdyż jest to miara, w której wszystkie fragmenty sygnału są traktowane z jednakową istotnością.

Ww uwag nie zgłaszałam natomiast do wyboru parametru mAUD, który został wskazany na drodze uczenia maszynowego spośród badanych 27 parametrów.

VII. Wniosek końcowy

Autor przedstawił cztery oryginalne tezy badawcze dotyczące procesów mózgowych związanych z regulacją ciśnienia wewnętrzczaszczkowego, przepływem krwi mózgowej i płynu mózgowo-rdzeniowego. Zaproponował nowy, wieloparametryczny opis fal tętniczopochodnych w dziedzinie czasu, który nie był wcześniej opisany w literaturze naukowej. Opublikował wyniki prac we współautorskich czasopismach naukowych. Wyniki przedstawionych badań wnoszą oryginalny wkład do dyscypliny inżynierii biomedycznej i pomimo niezbyt licznych grup badawczych dla których przeprowadzono badania, mogą przyczynić się do rozwoju nowych technik diagnozowania, monitorowania i leczenia pacjentów z urazami mózgu oraz wodogłowiem.

Stwierdzam, że przedłożona do recenzji rozprawa doktorska spełnia wymagania Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce. Wnioskuję o dopuszczenie rozprawy doktorskiej mgr inż. Arkadiusza Ziółkowskiego do publicznej obrony.

