

dr hab. Katarzyna Buszko, prof. UMK  
Kierownik Katedry Biostatystyki i Teorii Układów Biomedycznych  
Wydział Farmaceutyczny,  
Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy,  
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

## **Recenzja rozprawy doktorskiej**

**pt. „Badania porównawcze nieinwazyjnych metod ciągłego pomiaru objętości wyrzutowej serca oraz oporu obwodowego w testach autonomicznego układu nerwowego”**

**mgra inż. Marka Żylińskiego**

Pan mgr inż. Marek Żyliński złożył rozprawę doktorską zatytułowaną „Badania porównawcze nieinwazyjnych metod ciągłego pomiaru objętości wyrzutowej serca oraz oporu obwodowego w testach autonomicznego układu nerwowego”. Zaproponowany przez Pana mgra inż. Marka Żylińskiego temat dotyczy niezwykle ważnych i interesujących badań interdyscyplinarnych nad metodami oceny funkcjonowania autonomicznego układu nerwowego (AUN). Wybrany temat rozprawy bardzo dobrze wpisuje się w kontekst analiz funkcjonowania AUN, które w niedalekiej przyszłości będą realizowane przez wielu badaczy na świecie w obszarze powikłań po przebytej infekcji COVID-19, w szczególności przewlekłego zmęczenia. Prawidłowa ocena funkcjonowania autonomicznego układu nerwowego jest kluczowa dla przeprowadzenia właściwej diagnostyki i oceny efektów leczenia oraz rehabilitacji.

W badaniach medycznych stosuje się różne metody oceny AUN, jednak u ich podstaw zawsze leży analiza reakcji AUN na określony bodziec. Konkretnie, ocenie podlega aktywacja składowej współczulnej lub przywspółczulnej pod wpływem zastosowanego bodźca. Bezpośredniemu pomiarowi podlegają parametry układu sercowo-naczyniowego, a odpowiedź AUN jest oceniana pośrednio. Doktorant koncentruje swoje badania na analizie możliwości obiektywnego, powtarzalnego pomiaru parametrów sercowo-naczyniowych oraz na konstrukcji narzędzi, które taki pomiar mogą zrealizować. W przeprowadzonym eksperymencie jako bodziec został wybrany jeden z testów zaproponowanych przez Ewinga – wysiłek statyczny typu handgrip. Eksperyment został podzielony na trzy etapy: 5 minut w pozycji leżącej, 3 minuty zacisku dłoni na dynamometrze z kontrolowaną siłą zacisku na poziomie 30% MVC, 3 minuty w pozycji leżącej po wykonaniu wysiłku. W trakcie badania rejestrowano: EKG, ciśnienie tętnicze, ICG, siłę skurczu dłoni, w odstępach 30 sekundowych badano prędkość przepływu krwi za pomocą obrazowania dopplerowskiego (USG). W eksperymencie wzięło udział 15 zdrowych osób. Na szczególną uwagę zasługuje fakt, że do eksperymentu zostało włączone urządzenie własnej konstrukcji do kontroli poprawności wykonywania prób przez badanego. W analizie wyników eksperymentu Doktorant korzystał z oprogramowania opracowanego przez innych członków zespołu, ale w rozprawie w wielu miejscach jasno określa zakres ich prac i zaznacza, że korzysta z ich dorobku. Wykorzystana

w eksperymencie aparatura i oprogramowanie zostało bardzo dokładnie opisane w załącznikach do rozprawy.

Pan Magister Marek Żyliński dokładnie i jasno określił cele swojej pracy: badanie wpływu zmiany rytmu serca, objętości wyrzutowej i całkowitego oporu obwodowego na zmianę średniego ciśnienia tętniczego w czasie wysiłku statycznego typu handgrip na podstawie pomiarów dokonywanych metodą referencyjną; ocena możliwości badania aktywności składowej współczulnej AUN na podstawie odpowiedzi układu sercowo-naczyniowego na wysiłek statyczny; porównanie wyników uzyskanych zaproponowanymi metodami do metody referencyjnej i ocena ich przydatności w badaniu reakcji komponenty współczulnej AUN na wysiłek statyczny. Postawione przez Doktoranta hipotezy badawcze zostały oparte na bardzo dokładnej analizie piśmiennictwa zarówno w zakresie fizjologii człowieka jak i matematycznego modelowania układu tętniczego. Przedstawione w pracy rozważania teoretyczne, które wyznaczają kierunek badań empirycznych Doktoranta, rozpoczynają się od analizy przyjętego w literaturze założenia, że miarą wzrostu aktywności składowej współczulnej w trakcie wysiłku typu handgrip jest wielkość wzrostu ciśnienia tętniczego w odpowiedzi na ten wysiłek. Doktorant słusznie podkreśla, że miarą wzrostu tej aktywności powinien być wzrost całkowitego oporu obwodowego (TPR), który jest przyczyną wzrostu ciśnienia tętniczego. Na wzrost ciśnienia tętniczego wpływa także składowa przywspółczulna przez wpływ na częstość skurczów serca. W związku z tym uzasadniony jest wybór parametru TPR jako czynnika umożliwiającego ocenę zmian aktywności współczulnej. Do wyznaczenia całkowitego oporu obwodowego konieczny jest pomiar objętości wyrzutowej (SV). W swoim eksperymencie Doktorant wyznacza SV z badania USG, uznanego za pomiar referencyjny oraz dwóch innych metod: z reokardiografii impedancyjnej oraz metody Modelflow. Zaproponowane metody pozwalają na nieinwazyjny pomiar SV i są niewątpliwie łatwiejsze w zastosowaniu w tego typu eksperymentach niż metoda referencyjna. Ocenę aktywności współczulnej oparto na ocenie względnych zmian mierzonych parametrów, a wprowadzone dla nich współczynniki wpływu pozwalają na ocenę ilościową i jednocześnie prostą interpretację wyników. Do oceny zgodności zmian SV w analizowanych metodach z badaniem USG wprowadzono również łatwe w interpretacji współczynniki i skorzystano z odpowiednich parametrów statystycznych. Bardzo dobrze zaplanowany i przemyślany eksperyment oraz trafny wybór narzędzi analitycznych umożliwił Doktorantowi osiągnięcie wszystkich wymienionych celów pracy. Otrzymane wyniki zostały bardzo dobrze opisane i poddane wnikliwej dyskusji. Pan mgr Marek Żyliński potwierdził w swojej rozprawie wnioski innych badaczy na temat uśrednionego przebiegu odpowiedzi układu krążenia na wysiłek typu handgrip. Pokazał, że relacja pomiędzy całkowitym oporem obwodowym a średnim ciśnieniem tętniczym w trakcie wysiłku statycznego może być bardzo indywidualna i nie podlega jednemu ogólnemu schematowi. Otrzymane w eksperymencie wyniki potwierdziły tezę, że zmiana ciśnienia tętniczego nie odzwierciedla zmiany całkowitego oporu obwodowego, a tym samym nie może być głównym parametrem wskazującym zmiany aktywności komponenty współczulnej autonomicznego układu nerwowego. Doktorant pokazał, że wyznaczanie zmian objętości wyrzutowej (SV), niezbędne do oceny zmian całkowitego oporu obwodowego (TPR), z reokardiografii impedancyjnej czy też przebiegu ciśnienia tętniczego w palcu nie pozwala na wiarygodną ocenę zmian tego parametru w trakcie wysiłku statycznego typu handgrip.

W pracach naukowych oprócz właściwego doboru materiału i poprawnego wyboru metod weryfikacji postawionych hipotez ważny jest sposób prezentacji wyników. W tym zakresie rozprawa mgr. Marka Żylińskiego również została bardzo dobrze przygotowana, liczne schematy bardzo dobrze uzupełniają treści teoretyczne opisywane przez Doktoranta zarówno w zakresie podstaw fizjologii jak i charakterystyki urządzeń pomiarowych. Autor zamieścił przykładowe przebiegi rejestrowanych sygnałów w ilości niezbędnej do właściwej prezentacji wyników. Wnioskowanie statystyczne zostało również poparte właściwie dobranymi rycinami i tabelami z wynikami. Otrzymane wyniki są szczegółowo analizowane, ich dyskusja jest wnikliwa i zawiera interesujące próby teoretycznego wyjaśnienia poczynionych obserwacji.

Uwagi, jakie nasuwają się po analizie rozprawy, dotyczą głównie uzupełnienia niektórych informacji na temat eksperymentu oraz analizy wyników. W rozdziale „Metoda” opisującym eksperyment, warto byłoby zamieścić informacje na temat kryteriów naboru kandydatów do eksperymentu oraz informacji, w jaki sposób weryfikowano podstawowe kryterium – czyli stan zdrowia. Czy badanie przeprowadzono na większej grupie, a ostatecznie do analizy zakwalifikowano 15 osób? Jeśli tak było, to warto byłoby zamieścić informacje, jakie były przyczyny ewentualnego wykluczenia ich z analizy. W jaki sposób zdecydowano o wyborze takiej liczebności grupy, czy przeprowadzano analizę liczebności próby, czy też badanie ma charakter pilotażowy? Warto byłoby też dodać informacje na temat zgody Komisji Bioetycznej oraz świadomej zgody osób biorących udział w eksperymencie na badanie. W tabeli 1 opisującej charakteryzowaną grupę warto byłoby zamieścić BMI, gdyż to jest parametr poddawany analizie w badaniach medycznych. Czy były zbierane inne informacje o badanej grupie? Szkoda, że nie została zamieszczona rycina ze schematem doświadczenia. W rozdziale „Wyniki” we wstępie dobrze byłoby zamieścić zestawienie metod statystycznych, jakie zostały wykorzystane w analizie statystycznej. W opisie tabeli 2 sugerowałabym zamieszczenie informacji na temat użytych kolorów zielonego i żółtego. Natomiast na rycinie 17 warto byłoby zróżnicować kolory przedstawionych wyników pomiarów, przypisując konsekwentnie każdemu sygnałowi jeden kolor. W analizie wyników na stronie 73 Doktorant odwołuje się do wyników testu t-Studenta, ale nie podaje, czy zostały spełnione warunki zastosowania tego testu i jakimi narzędziami były one weryfikowane? Na wykresach skrzynkowych na stronie 74 warto byłoby zamieścić wartości p oraz w opisie ryciny dodać informację, jaki zakres wskazują wąsy. W analizie zgodności pomiarów SV z metodą referencyjną jako jedną z miar wybrano współczynnik korelacji liniowej Pearsona. Zwyczajowo w literaturze biostatystycznej współczynnik ten oznacza się przez r lub R. W pracy stosowane jest oznaczenie  $R^2$ , które z kolei rezerwuje się w literaturze dla współczynnika dopasowania modelu regresji liniowej. W związku z wyznaczeniem współczynnika korelacji nasuwa się pytanie dotyczące testowania istotności współczynnika korelacji. Czy możliwe było przeprowadzenie takiego testowania?

W kwestii rozważań na temat analizy aktywności komponenty współczulnej i przywspółczulnej w reakcji na bodziec, jakim jest wysiłek statystyczny interesowałoby mnie odniesienie się do analiz spektralnych, które są uznawane za standard w ocenie funkcjonowania autonomicznego układu nerwowego. W zakresie rozważań dotyczących urządzeń stosowanych do pomiaru parametrów sercowo-naczyniowych interesujące byłoby rozwinięcie wątku zastosowania urządzenia Task Force Monitor, które oferuje zintegrowany system pomiarów wymienionych

parametrów. Oczywiście zamieszczenie w pracy wymienionych wyżej informacji wiązało by się ze znacznym rozbudowaniem już i tak obszernej rozprawy, w kierunku nie związanym bezpośrednio z jej zasadniczym tematem. Zamieszczam je jednak na dowód tego, że praca inspiruje do dalszych rozważań i stawiania kolejnych pytań.

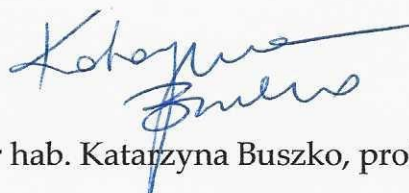
Przedstawiona do recenzji rozprawa mgr. Marka Żylińskiego została prawidłowo zredagowana pod względem formalnym. Składa się ona z 6 rozdziałów, w których wyodrębniono podrozdziały poświęcone szczegółowym zagadnieniom dotyczącym danego rozdziału. Wstęp jest obszerny i bardzo dobrze wprowadza zagadnienia, na których koncentruje się dysertacja. W rozdziale drugim zostały wymienione cele pracy. W rozdziale trzecim omówione zostało doświadczenie oraz metody pomiarowe. Rozdział czwarty zawiera wyniki, które z kolei poddano wnikliwej dyskusji w rozdziale piątym. W ostatnim rozdziale Doktorant podsumowuje całą pracę i bardzo zwięźle przedstawia wnioski z przeprowadzonych badań. Rozprawa została poszerzona o cztery załączniki, które w absolutnie zadawalający sposób uzupełniają protokół doświadczenia i mogłyby stanowić odrębną publikację. Do pracy został załączony spis rycin, tabel oraz wykaz stosowanych skrótów. Bibliografia pracy zawiera 117 źródeł, które zostały właściwie dobrane do prezentowanych zagadnień. Odwołania do wszystkich wymienionych źródeł znajdują się w tekście dysertacji. Szkoda, że autor nie zdecydował się na wprowadzenie numerowania rozdziałów i podrozdziałów, ponieważ ułatwiłoby to odwoływanie się od określonych fragmentów pracy i wzorów matematycznych. Przykładowo na stronie 35, po wzorze 14, zastosowane jest odwołanie do wzorów, które po wprowadzeniu numerów rozdziałów mogłoby obejmować całą pracę. W obecnym układzie nie jest właściwie zastosowane. Zdarzają się również w tekście pracy zmienione symbole wielkości wprowadzanych w wyodrębnionych wzorach (np. na stronie 61). Praca jest napisana poprawnie pod względem językowym, chociaż zawiera drobne błędy związane zapewne z kolejnymi korektami tekstu.

Podsumowując przedstawione powyżej rozważania stwierdzam, że bardzo wysoko oceniam rozprawę doktorską mgr. inż. Marka Żylińskiego. Temat pracy jest bardzo interesujący, a eksperyment dobrze zaplanowany i przeprowadzony. Właściwie postawione hipotezy badawcze zostały zweryfikowane dobrze dobranymi narzędziami analitycznymi. Wnioski z badania poddane są rzetelnej, pogłębionej i wyczerpującej dyskusji. Praca niewątpliwie wnosi istotny wkład do badań nad nieinwazyjnymi metodami ciągłego pomiaru objętości wyrzutowej serca oraz oporu obwodowego i do analizy funkcjonowania autonomicznego układu nerwowego.

Przedstawiona rozprawa pokazuje, że Pan mgr Marek Żyliński w trakcie pracy nad doktoratem zdobył wszystkie umiejętności niezbędne do prowadzenia samodzielnej pracy naukowej. Potrafi postawić problem badawczy i zaproponować, a następnie właściwie przeprowadzić eksperyment naukowy. Zna zasady działania wykorzystywanych urządzeń pomiarowych i potrafi zaproponować własne rozwiązania i udoskonalenia techniczne. Umiejętnie wybiera piśmiennictwo i w syntetyczny sposób przedstawia jego zawartość. Niewątpliwie potrafi pracować w interdyscyplinarnym zespole naukowym, gdyż napisanie takiej dysertacji wymagało współpracy z naukowcami reprezentującymi nauki medyczne. W przedstawionej rozprawie widać, że nie tylko opanował medyczną nomenklaturę, ale ma wiedzę z podstaw fizjologii i matematycznego modelowania procesów fizjologicznych.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska mgr. inż. Marka Żylińskiego pt. „Badania porównawcze nieinwazyjnych metod ciągłego pomiaru objętości wyrzutowej serca oraz oporu obwodowego w testach autonomicznego układu nerwowego” spełnia wszystkie ustawowe wymagania stawiane rozprawom doktorskim zgodnie z Ustawą o Stopniach Naukowych i Tytule Naukowym oraz o Stopniach i Tytule w Zakresie Sztuki z dnia 14 marca 2003 r oraz Ustawą Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce z dnia 20 lipca 2018 r. Wnoszę o jej przyjęcie i dopuszczenie do publicznej obrony.

Bydgoszcz 20.12.2021

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Katarzyna Buszko', written in a cursive style.

dr hab. Katarzyna Buszko, prof. UMK