

Gdańsk, 25 sierpnia 2016

Prof. dr hab. inż. Renata Kalicka, prof. n. PG
Katedra Inżynierii Biomedycznej
WETI, Politechnika Gdańska

Recenzja rozprawy doktorskiej
mgr inż. Krzysztofa Jakuba Pałko
pt. „Metoda różnicowania właściwości sprężystych
i oporowych układu oddechowego”

Doktorant, Pan Krzysztof Jakub Pałko ukończył studia w roku 1997 na wydziale Mechatroniki w specjalności Inżynieria Biomedyczna na kierunku Automatyka i Robotyka w Politechnice Warszawskiej. Od 2001 jest zatrudniony w Instytucie Inżynierii Biomedycznej PAN w Warszawie.

Jest aktywnie zaangażowany w działalność naukową i organizacyjną środowiska, między innymi:

- Od 2013 pełni funkcję Redaktora Naczelnego Biuletynu Polskiego Towarzystwa Inżynierii Biomedycznej,
- Od 2009 w ramach Europejskiego Towarzystwa Sztucznych Narządów współorganizuje sesje młodych naukowców "young ESAO",
- Od 2005 pełni funkcję sekretarza Rady Naukowej Międzynarodowego Centrum Biocybernetyki.
- Jest członkiem stowarzyszeń:
 - European Society for Artificial Organs (ESAO)
 - Polskiego Towarzystwa Inżynierii Biomedycznej (PTIB)
- Kierował lub udział w projektach badawczych:
 - W latach 2010- 2014 projekt pt. "A remote controlled Sensorized Artificial heart enabling patients empowerment and new therapy approaches (SensorART), EU projekt nr 248763.
 - W latach 2005 – 2007 projekt pt.: „Modelowe badania porównawcze metody identyfikacji parametrów mechanicznych płuc układu oddechowego z dodatkową podatnością w odniesieniu do metod wzorcowych i opracowanie prototypu urządzenia pomiarowego”; Nr projektu KBN: 3T11E 008 28.
 - W latach 2002 – 2004 projekt pt.: "Identyfikacja parametrów mechanicznych układu oddechowego podczas wspomaganej wentylacji płuc"; Nr projektu KBN: 4T11E 009 22.
- Współpracował ze środowiskami międzynarodowymi na co, między innymi, składa się:
 - Staż naukowy w roku 2005 w Instituto di Fisiologia Clinica CNR, w Rzymie związany z projektem „Modelowanie układu krążenia. Ocena mechanicznego wspomagania serca i oddychania”.
 - Od 2003 roku współpraca z Instituto di Tecnologie Biomediche CNR, w Rzymie, w ramach projektu „Modelowanie układu krążenia. Ocena mechanicznego wspomagania serca i oddychania”.
- Współpracuje ze środowiskami naukowymi w kraju, w tym między innymi:
 - Uczestniczył w pracach statutowych IBIB PAN związanych z „Hybrydowym modelowaniem układu krążenia i oddychania”

- Uczestniczył w pracach zespołu Pana profesora Marka Darowskiego w ramach grantów krajowych m.in. pt.: „Urządzenie do terapii niedrożnych naczyń żylnych i limfatycznych” oraz w ramach grantu zagranicznego
- Współpracował z prof. Rafałem Krenke z Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii dotycząca manometrii śródopłucnowej podczas zabiegów toracentezy. Współpraca ma charakter formalny - powstało konsorcjum naukowe w celu realizacji projektu finansowanego przez Narodowe Centrum Nauki 2012/05/B/NZ5/01343.

Na dorobek publikacyjny Pana Krzysztofa Jakuba Pałko składają się:

- 2 monografie, których doktorant jest współautorem. Jedna z monografii jest napisana w języku angielskim i wydana w USA.
- 24 artykuły, z czego 14 to pozycje z listy filadelfijskiej a ich łączny współczynnik wpływu wynosi $IF=17.883$
- 90 materiałów konferencyjnych i abstraktów, z czego 50 to pozycje z listy filadelfijskiej a ich łączny współczynnik wpływu wynosi $IF=70.520$.

Preferowana baza Web of Knowledge Thompson Reuters nie uwzględnia cytowań publikacji spoza swojej bazy, w tym książek. Pozostawia to niedocenioną, z punktu widzenia wskaźników scjentometrycznych, część dorobku Doktoranta. Na wysoką ocenę zasługują wydane monografie. Wydawnictwa książkowe to prace wartościowe i dojrzałe. Doktorant jest ich współautorem. Dowodzi to jego dojrzałości naukowej i kompetencjach zawodowych.

Doktorant jest współautorem 12 patentów i wniosków patentowych.

Charakterystyka recenzowanej rozprawy

Recenzowana Rozprawa składa się z 11 rozdziałów, 5 załączników i liczy 119 stron. Doktorant przywołuje 98 pozycji literatury. Wybór tych pozycji wskazuje na doskonałą orientację Doktoranta w dziedzinie, której dotyczy Rozprawa.

Pracę rozpoczyna rozdział pierwszy: *1. Wprowadzenie*. Rozdział ma logiczną konstrukcję, stanowi dobre przygotowanie do prezentacji tezy i celu Rozprawy. Treść jest bogato ilustrowana odniesieniami do literatury i świadczy o bardzo dobrym przygotowaniu Autora do rozwiązania postawionych zadań naukowych.

Rozdział drugi nosi tytuł *2. Uzasadnienie podjęcia tematu. Cele i tezy rozprawy*. To ważny rozdział Rozprawy, gdyż zaprezentowane w nim treści są podstawą do opracowania koncepcji metody służącej do oceny właściwości oporowych oskrzeli oraz właściwości sprężystych układu oddechowego.

Metoda, w założeniu możliwie prosta i dostępna, ma uzupełnić klasyczną spirometrię w warunkach badań przesiewowych. To pierwszy ze sformułowanych celów rozprawy. Drugim celem była budowa aparatury realizującej cel pierwszy. Osiągnięcie tych celów wymagało realizacji zadań cząstkowych. Zostały one jasno i logicznie sformułowane ze wskazaniem rozdziałów w których są opisane.

Kolejny rozdział nosi tytuł *3. Wybrane zagadnienia anatomii i fizjologii układu oddechowego człowieka z uwzględnieniem ich znaczenia diagnostycznego*. Rozdział jest obszerny, napisany ze znanstwem. Wywód jest podsumowany wnioskiem, że klasyczny parametr spirometrii FEV1 (także FEV1/FVC) maleje w przypadku obturacji (np. astma) ale również w przypadku spadku sprężystości miąższu płuc (np. rozedma). To dwie różne

choroby wymagające odmiennego leczenia. Klasyczna spirometria nie umożliwia różnicowania ich. Ta kluczowa konkluzja stanowi podstawę i uzasadnienie dla prowadzonych badań.

Następny rozdział to 4. *Przegląd podstawowych metod pomiarowych parametrów mechaniki układu oddechowego*. Omówione zostały oddzielnie metody stosowane w intensywniej terapii oraz metody ambulatoryjne.

Rozdział 5 zatytułowany *Wybrane metody pomiarowo-badawcze zastosowane w pracy*. Zaprezentowano metodę dołączonej podatności i metodę dołączonej oporności oraz ich różne warianty i modyfikacje.

Rozdział 6 pt. *Modele układu oddechowego wykorzystane w pracy* przedstawia poprawną ich klasyfikację i wyczerpujący, zwięzły opis.

Rozdział 7 opisuje *Stanowisko do testowania badanych metod*; oddzielnie zaprezentowano opis części sprzętowej oraz opis części programowej.

Rozdział 8. *Badanie całkowitej podatności układu oddechowego i oporu dróg oddechowych*. Na badania podatności układu oddechowego składają się symulacje komputerowe przy użyciu sztucznego pacjenta oraz badania na kontrolnej grupie osób zdrowych. Dla grupy kontrolnej uzyskano wyniki nie odbiegające od uzyskanych w wyniku symulacji dla sztucznego pacjenta, przy dobrej powtarzalności wyników.

9. *Testy i ocena wyników badań z użyciem hybrydowego symulatora tłokowego pacjenta* zostały wykonane z wykorzystaniem w/w symulatora oraz interaktywnego systemu do interpretacji wyników spirometrii, bazującego na wirtualnym układzie oddechowym. Utworzona została baza sztucznych pacjentów a parametry w interaktywnym systemie do interpretacji wyników spirometrii dobrano jako odpowiadające wartościom należnym dla polskiej populacji. Zapewniono możliwość zmiany wartości należnych parametrów. Położenie dużego nacisku na badania symulacyjne to bardzo dobra koncepcja w przypadku gdy ocenie podlegają metody diagnostyczne dotyczące człowieka. Ograniczenie badań doświadczalnych do niezbędnego zakresu redukuje koszty i uciążliwość dla pacjenta. Ponadto, badania symulacyjne dają większe możliwości obserwacji i analizy procesów oddychania.

Na podkreślenie zasługuje ciągłość badań prowadzonych w IBIB PAN. Rozprawa twórczo korzysta z wcześniejszych osiągnięć zespołu IBIB PAN. To *szkoła naukowa* - wiedza, doświadczenie i ciągłość badań prowadzą do ich istotnego postępu.

Przeprowadzone w ramach Rozprawy badania pozwoliły na udowodnienie następującej tezy pracy:

Zaproponowana i opracowana metoda dołączonej podatności i oporności pozwala łatwo różnicować zmiany właściwości mechanicznych układu oddechowego w POCHP i ocenić, w jakim stopniu na zmniejszenie wartości FEV₁, w porównaniu z prawidłowymi wartościami, wpływa wzrost oporu dróg oddechowych R_{aw} (choroby oskrzelopochodne), a w jakim stopniu wpływają zmiany całkowitej podatności układu oddechowego C_{rs} (choroby płuco pochodne).

W podsumowaniu należy jeszcze raz podkreślić, że prezentowane w Rozprawie nowe podejście do diagnostyki właściwości mechanicznych układu oddechowego pozwoli

ocenić, w jakim stopniu zmiany te związane są z chorobami oskrzelopochodnymi a w jakim stopniu spowodowane są przez choroby płucopochodne. To bardzo wartościowe osiągnięcie, gdyż stosowane obecnie w badaniach przesiewowych klasyczne badanie spirometryczne nie daje tej możliwości.

Obturacyja może dotyczyć zarówno górnych jak i dolnych dróg oddechowych. Do najczęstszych przyczyn obturacji zalicza się *POCHP* i astmę. W przebiegu *POCHP* obserwowana jest obturacja płucopochodna, to znaczy wynikająca głównie z rozedmy płuc. Natomiast astma charakteryzuje się obturacją oskrzelopochodną wynikającą ze skurczu oskrzeli. Najczęstszymi przyczynami występowania obturacji górnych dróg oddechowych są: porażenie lub niedowład strun głosowych, guzy krtani, przerośnięte migdałki gardłowe, czynniki psychogenne oraz ciało obce. Źródłem obturacji dolnych dróg oddechowych może być: astma, *POCHP*, nowotwory tchawicy, nowotwory oskrzeli, znacznie powiększone węzły chłonne uciskające oskrzela oraz zatorowość płucna. Do pozapłucnych przyczyn powstawania obturacji zalicza się także niewydolność lewej komory serca. Z powyższego wynika, że zakres schorzeń do których znajdzie zastosowanie, proponowana w rozprawie metoda, jest szeroki a wsparcie w różnicowaniu dolegliwości i ich przyczyn umożliwi odpowiednią terapię.

Degradację jakości funkcjonowania mechanizmu wentylacji i wymiany gazowej obserwuje się również w przebiegu cukrzycy. Długotrwałe wysokie stężenie glukozy we krwi oraz nieprawidłowa przemiana węglowodanów, białek i tłuszczów wywiera negatywny wpływ na funkcjonowanie całego organizmu. Jednym ze skutków cukrzycy jest mikroangiopatia płucna. Charakteryzuje się ona uszkodzeniem bariery pęcherzykowej oraz obniżeniem pojemności i przepływów płucnych. Diagnostyka mikroangiopatii płucnej jest trudna. Obecnie opiera się na wielokrotnym badaniu spirometrycznym oraz na pomiarze pojemności dyfuzyjnej. Podczas długotrwałej obserwacji stwierdzono u chorych na cukrzycę stopniowe obniżenie wartości FEV_1 . Pojedynczy pomiar FEV_1 nie posiada wartości diagnostycznej z punktu widzenia angiopatii płucnej. W badaniach obrazowych (np. pCT) obserwujemy prześiąkanie krwi z obszaru naczyniowego do obszaru pozanaczyniowego płuc. Diagnostyka mikroangiopatii płucnej jest wciąż ważnym wyzwaniem. Czy możliwość różnicowania (w proponowanej w Rozprawie metodzie) zmian płucopochodnych od zmian oskrzelopochodnych może wspomóc diagnostykę mikroangiopatii płucnej?

Podsumowanie recenzji

Zgodnie z Wytycznymi Przygotowania Recenzji Rozpraw Doktorskich Dla Rady Naukowej IBIB PAN przedstawię uwagi dotyczące kolejnych aspektów recenzji.

1. Jakie zagadnienie naukowe jest rozpatrzone w pracy (tezy rozprawy) i czy zostało ono dostatecznie jasno sformułowane przez Autora? Jaki charakter ma Rozprawa (teoretyczny, doświadczalny, inny)?

Zagadnienie naukowe Rozprawy.

Rozprawa dotyczy modyfikacji badania spirometrycznego przy wykorzystaniu metody dołączonej podatności i oporności w celu różnicowania zmian właściwości mechanicznych układu oddechowego w *POCHP* i w celu oceny, czy zmiana wywołana jest wzrostem oporu dróg oddechowych R_{aw} (choroby oskrzelopochodne), czy związana jest ze zmianą całkowitej podatności układu oddechowego C_{rs} (choroby płucopochodne). To bardzo ważne zagadnienie z punktu widzenia doboru metody terapii do istniejącego chorzenia.

Teza Rozprawy

Teza została trafnie i jasno sformułowana.

Charakter rozprawy

Rozprawa ma charakter teoretyczno-doświadczalny. Jest kompletna.

2. Czy w rozprawie przeprowadzono w sposób właściwy analizę źródeł, w tym literatury światowej, stanu wiedzy i zastosowań w przemyśle, świadczących o dostatecznej wiedzy autora? Czy wnioski z przeglądu źródeł sformułowano w sposób jasny i przekonujący?

Tak, Rozprawa dowodzi szerokiej wiedzy Autora i bardzo dobrej znajomości literatury z obszaru, którego dotyczy. Autor wykazał się bardzo dobrą znajomością tematu. Jego wnioski są dojrzałe i przemyślane.

3. Czy autor rozwiązał poprawnie postawione zagadnienia, czy użył właściwej do tego metody i czy przyjęte założenia są uzasadnione?

Do rozwiązywania poszczególnych zagadnień, omawianych w Rozprawie, Autor użył właściwych metod matematycznych, informatycznych i technicznych. Wykazał się dojrzałością i znajomością dziedziny. Jego wybory są trafne, dobrze uzasadnione.

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

Tematyka Rozprawy jest aktualna i jest bardzo ważna. Istnieje wciąż niezaspokojone zapotrzebowanie na prostą i dostępną metodę diagnostyczną, uzupełniającą klasyczną spirometrię, w warunkach badań przesiewowych. Praca Autora stanowi bardzo ważny krok w kierunku opracowania urządzenia do zastosowań klinicznych, dzięki któremu możliwa będzie pogłębiona diagnostyka. To cenne uzupełnienie stosowanych obecnie metod diagnostycznych. Proponowana przez Autora metodyka postępowania została pozytywnie zweryfikowana na etapie badań doświadczalnych.

Oryginalność rozprawy polega na twórczej modyfikacji metody dołączonej podatności, opracowanej w IBiB PAN. Metoda ta, opisana wcześniej przy współudziale Autora recenzowanej rozprawy, polega na wyznaczeniu całkowitej podatności płuc i klatki piersiowej oraz całkowitego poru dróg oddechowych. Modyfikacja metody, proponowana w Rozprawie, polega na zdefiniowaniu warunków pomiaru (maksymalna objętość płuc), gdyż wówczas zarówno opór jak i podatność słabo zależą od objętości. Obie metody łącznie są przedmiotem zgłoszenia patentowego, jako jedna, nowa metoda diagnostyczna.

5. Czy autor wykazał umiejętność poprawnego przedstawienia uzyskanych wyników i ich interpretacji (zwięzłość, jasność)?

Tak, wyniki przedstawione są w sposób zwięzły i jasny. Nie było to zadanie proste, gdyż zakres badań jest szeroki. Przeprowadzono wiele testów mających na celu wszechstronną ocenę proponowanej, nowej metody diagnostycznej.

6. Jakie są słabe strony rozprawy i ewentualnie jej główne wady?

W merytorycznej warstwie rozprawy nie stwierdzam słabych stron i wad.

Od strony formalnej zdarzają się pomyłki i niedociągnięcia. Wobec wagi naukowej i dużej roli praktycznej Rozprawy, mają one znikome znaczenie i nie umniejszają jej wartości. Jednak z obowiązku recenzenta, wymienię zauważone niedopatrzenia:

str. 20, Rys.2.1 - "10 przyczyn przyczyniających się..." to 10 powodów,

str. 39, Rys. 4.1 - podpis nie jest *self explanatory*, nie zdefiniowano R_p

str. 40 - "...testowanej od wielu lat jako dla celów diagnostycznych..."

str. 45 - " p_{pa} - ciśnienie pacjenta" to nieprecyzyjne określenie,

str. 46 - "Posiada taką *korzyść nad metodami* konwencjonalnymi..." raczej posiada przewagę lub daje korzyść.

str. 56 - "początkowej objętości V_0 " powinno być V_0

str. 77 - Rys. 8.16 i 8.17 przedstawiają wyniki pomiarów C_{rs} oraz R_{aw} dla 7 ochotników. Tymczasem w ramce rysunków napisano "Liczebność ochotników" a są to w istocie numery przypisane ochotnikom,

str. 101 - "doświadczenie eksperymentalne" to doświadczenie przeprowadzone z udziałem pacjenta

str. 102 - "wynik jest zależny od *stopienia* występowania".

Niedociągnięcia te, raczej błahe i wynikające zapewne ze zmęczenia, nie wpływają w sposób istotny na odbiór tekstu i nie mają wpływu na końcową, bardzo wysoką ocenę Rozprawy.

7. Co wniosła rozprawa do nauki i/lub techniki?

Rozprawa wniosła do nauki nową koncepcję poszerzonej diagnostyki układu oddechowego. To ważne osiągnięcie. Zważywszy na dużą i rosnącą liczbę schorzeń układu oddechowego oraz na nową możliwość różnicowania ich podłoża (a zatem nową możliwość doboru terapii) pracę uznaję za ważny krok w kierunku doskonalenia diagnostyki i terapii. Zaprezentowane wyniki wskazują na możliwość i na potrzebę wdrożenia opracowanej metody do praktyki klinicznej, co jest zamiarem Autora.

Rozprawa przedstawia nową metodę i urządzenie (konstrukcji Autora rozprawy) do badań przesiewowych właściwości sprężystych i oporowych układu oddechowego. To metoda dołączonej podatności i oporności. Umożliwia ona różnicowanie chorób płucopochodnych i oskrzelopochodnych. Stanowi to jej nowy i ważny wkład do nauki i techniki.

Opracowana metoda może być cennym uzupełnieniem spirometrii; pozwoli na pogłębioną diagnostykę i na dobranie odpowiedniej terapii.

8. Szczegółowe uwagi merytoryczne i redakcyjne, ew. piśmiennictwo uzupełniające. Uwagi wymienione są w punkcie 6.

9. Jak Recenzent ocenia rozprawę (podać uzasadnienie)
Rozprawę oceniam jako wybitną, zasługującą na wyróżnienie.

Uzasadnienie

Długość życia ludzkiego w ostatnim wieku wzrosła o 30 lat. Najszybciej rośnie odsetek osób powyżej 85 roku życia. Kaszel, świszczący oddech, czy duszność występujące w astmie mogą być mylnie traktowane jako objawy: przewlekłej choroby obturacyjnej płuc (kaszel, świszczący oddech, duszność wysiłkowa), niewydolności krążenia (kaszel nocny, świszczący oddech, duszność nocna), zakażeń układu oddechowego (kaszel, świszczący oddech, duszność), chorób śródmiąższowych płuc, czy refluku żołądkowo-przełykowego. W przebiegu POCHP, podobnie jak w astmie, obserwujemy postępujące zmniejszenie wartości parametru spirometrii FEV_1 . W obu chorobach może występować nieodwracalna obturacja, która upodabnia je do siebie, co bardzo utrudnia różnicowanie. Konsekwencją są trudności w rozpoznaniu astmy i POCHP na podstawie analizy klasycznego badania spirometrycznego. Na rozpoznanie takie pozwala nowa, zaproponowana w Rozprawie metoda diagnostyczna.

W Polsce ponad 5 milionów ludzi ma ponad 65 lat. Według Światowej Organizacji Zdrowia w roku 2025 na świecie ich liczba wyniesie ponad miliard. Badania pokazują, że blisko 20% z nich choruje na astmę. Grupa pacjentów z astmą wieku podeszłego oraz z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc jest bardzo liczna. Pacjenci ci wymagają ciągłej opieki, monitorowania przebiegu choroby i doboru terapii dla poprawy jakości ich życia.

Doktorant przeanalizował starannie problem ważny we współczesnej inżynierii biomedycznej. Zaproponował rozwiązanie i napisał odpowiednie oprogramowanie. Wykonał wiele testów pozwalających zrozumieć lepiej naturę badanych procesów. Prezentowane badania oparte są na głębokim rozumieniu procesów. Mają one dużą wartość merytoryczną i praktyczną. Wykonane są na poziomie wiedzy i techniki prezentowanym przez literaturę światową.

Rozprawa dotyczy nowej metody diagnostycznej oraz konstrukcji urządzenia wraz z oprogramowaniem, które są chronione zgłoszeniem patentowym. Zostały wdrożone w praktyce, między innymi w Warszawskim Uniwersytecie Medycznym w Katedrze i Klinice Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii i w Wojskowym Instytucie Medycznym (WIM) w Zabrze.

Według zasad wyróżniania prac doktorskich w IBIB PAN, napisanych w formie autorskiej rozprawy, główne wyniki naukowe rozprawy powinny być opublikowane w 2 wydawnictwach z listy JCR. Pan Jakub Pałko spełnia to kryterium z nadmiarem.

Podsumowanie. Rozprawa doktorska Pana Jakuba Pałko to dzieło wartościowe, o dużym znaczeniu teoretycznym i praktycznym. Postawione zadania zostały zrealizowane na poziomie światowym i zostały wstępnie wdrożone w praktyce. Praca Autora stanowi bardzo duży krok w kierunku opracowania urządzenia do zastosowań klinicznych, dzięki któremu możliwa będzie pogłębiona diagnostyka układu oddechowego.

Doktorant spełnia wymagania formalne niezbędne do wyróżnienia rozprawy.

Wniosek końcowy

W mojej opinii, przedstawione przez Autora rozprawy wyniki są oryginalne i bardzo cenne. Wnioski płynące z realizacji badań odpowiadają na założenia określone celem rozprawy a teza pracy została potwierdzona na drodze teoretycznej i eksperymentalnej.

Recenzowana Rozprawa spełnia warunki ustawowe stawiane rozprawom doktorskim. W związku z tym, zwracam się z uprzejmą prośbą do Rady Naukowej IBIB PAN o nadanie dalszego biegu przewodowi doktorskiemu Pana Krzysztofa Jakuba Pałko na temat "**Metoda różnicowania właściwości sprężystych i oporowych układu oddechowego**".

Równocześnie zwracam się z uprzejmą prośbą do Rady Naukowej IBIB PAN o rozważenie wyróżnienia pracy doktorskiej Pana Krzysztofa Jakuba Pałko pt. "**Metoda różnicowania właściwości sprężystych i oporowych układu oddechowego**".

prof. dr hab. inż. Renata Kalicka

Ualicka Renata