



Instytut Fizyki Molekularnej Polskiej Akademii Nauk

Mariana Smoluchowskiego 17, 60-179 Poznań
tel. 61 8695 100, 234, faks 61 8684 524
www.ifmpan.poznan.pl

dr hab. inż. Michał Bielejewski, prof. IFM PAN
Instytut Fizyki Molekularnej
Polskiej Akademii Nauk
ul. M. Smoluchowskiego 17, 62-051 Poznań
tel: (61) 8695216
bielejewski@ifmpan.poznan.pl

Poznań, dnia 25 marca 2026 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej Pana mgr inż. Karola Kołodziejskiego

*„Markery zmian patologicznych w tkankach na podstawie
relaksacji Magnetycznego Rezonansu Jądrowego w niskim polu”*

Rozprawa doktorska Pana mgr inż. Karola Kołodziejskiego została przygotowana w formie cyklu trzech oryginalnych publikacji naukowych opatrzonych 29-stronicowym komentarzem nazywanym dalej w recenzji *Wprowadzeniem*. Praca doktorska została zrealizowana w Katedrze Fizyki i Biofizyki Wydziału Nauk o Żywości Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie. Rolę promotorów tej rozprawy pełnili prof. dr hab. Danuta Kruk z Katedry Fizyki i Biofizyki Wydziału Nauk o Żywości oraz prof. dr hab. n. med. Jerzy Stanisław Gielecki z Katedry Anatomii i Histologii Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego.

Oceniana rozprawa doktorska dotyczy wykazania możliwości wykorzystania badań prowadzonych metodą magnetycznego rezonansu jądrowego w zmiennym polu magnetycznym, ze szczególnym uwzględnieniem zakresu niskich wartości pola, w diagnostyce medycznej tkanek zmienionych nowotworowo oraz zdefiniowania parametrów jakościowych i ilościowych określanych w rozprawie mianem *markerów* lub *biomarkerów*, pozwalających na różnicowanie tkanek zdrowych i zmienionych patologicznie. Autor rozprawy wskazuje na szeroki zakres przebadanych materiałów biologicznych reprezentujących przypadki chorób nowotworowych okrężnicy, endometrium oraz płuc. Należy jednak podkreślić, o czym pisze sam autor, że badania dla tkanek okrężnicy zostały przeprowadzone na Uniwersytecie w Aberdeen w grupie prof. Davida Lurie, a wkład autora rozprawy polegał na przeprowadzeniu analiz uzyskanych wyników. Przekazanie danych eksperymentalnych uzyskanych przez inną grupę naukowców świadczy o nawiązaniu bardzo dobrej współpracy między ośrodkami naukowymi w Polsce i Wielkiej Brytanii. Badania pozostałego materiału biologicznego

były prowadzone na Uniwersytecie Warmińsko-Mazurskim przy udziale doktoranta. Metodyka pomiarowa wykorzystana w rozprawie oparta jest na zastosowaniu techniki Fast-Field Cycling NMR (FFC-NMR) rozszerzonej o klasyczną metodę magnetycznego rezonansu jądrowego (NMR) mierzonego dla jednej wartości pola. Wykorzystanie właśnie takiego podejścia w badaniach doktoranta, świadczy o dobrym rozeznaniu w tematyce diagnostyki chorób nowotworowych. Szkoda, że doktorant w całym *Wprowadzeniu* nie poświęca więcej uwagi obu metodom. Wyjaśnienie podstaw fizycznych zjawisk, które wykorzystał w prowadzonych badaniach, zdefiniowanie pojęcia relaksacji jądrowej, wskazanie, co jest jej źródłem w badanych materiałach, z pewnością pozwoliłyby na lepsze zrozumienie przedstawianych wyników. Autor nie skupia się również na dokładnym przedstawieniu przedmiotu badań, na czym, zdaniem recenzenta, ucierpiał aspekt medyczny rozprawy. Niemniej podjęta przez doktoranta tematyka jest aktualna i ważna, a wybrane do badań jednostki chorobowe odzwierciedlają najpilniejsze potrzeby szybkiej diagnostyki w celu wdrożenia skutecznego leczenia. Biorąc pod uwagę fakt, że zarówno nowotwory okrężnicy, jak i płuc należą do najczęściej występujących nowotworów złośliwych w Polsce i na świecie, a nowotwory trzonu macicy do najczęstszych nowotworów u kobiet, można wnioskować o umiejętności doktoranta w definiowaniu ważnych problemów badawczych.

Struktura przedłożonej do oceny rozprawy doktorskiej napisanej w układzie tzw. spójnego tematycznie zbioru artykułów naukowych, zawiera stosowne oświadczenia oraz informacje o finansowaniu badań. Doktorant po spisie treści przedstawił informacje o pracach stanowiących podstawę tej rozprawy, podając łączną wartość współczynnika $IF = 10.3$ oraz liczbę tzw. punktów ministerialnych wynoszących 320. W chwili pisania recenzji prace wchodzące do rozprawy doktorskiej były łącznie cytowane 2-krotnie przez innych autorów. Wartym podkreślenia jest fakt, że doktorant jest pierwszym autorem wszystkich wskazanych w rozprawie publikacji. Z załączonego zbioru oświadczeń wynika, że udział mgra inż. Karola Kołodziejskiego w powstawaniu manuskryptów był zróżnicowany, aczkolwiek znaczny. Niemniej w paru przypadkach załączone oświadczenia pokrywają się swoim zakresem, zwłaszcza w wykonaniu prac eksperymentalnych do publikacji **P2** i **P3** przez współautora dr Farmana Ullaha, co wymaga wyjaśnienia przez doktoranta.

Recenzowane *Wprowadzenie* to ponad 32 strony tekstu przedstawiające wyniki eksperymentalne zawarte w publikacjach dołączonych w formie załączników, streszczenie w języku polskim i angielskim oraz spis literatury. Kolejność rozdziałów jest logiczna i przejrzysta.

Na początku autor zawarł *Streszczenie*, w którym przedstawia ogólny cel rozprawy oraz krótką motywację podjętych badań, wskazuje metody badawcze, mierzone parametry oraz prowadzone analizy. Wymienia badane materiały oraz podaje osiągnięte rezultaty, konkludując, iż przeprowadzone eksperymenty przy użyciu metody magnetycznego rezonansu jądrowego w zmiennych i niskich polach magnetycznych mogą dostarczyć cennych informacji w diagnostyce medycznej chorób nowotworowych. W tym jednostronicowym tekście autor nie ustrzegł się jednak paru nieścisłości, wprowadzając dodatkowo symbole, które nie były wcześniej zdefiniowane. Przykładowo, pisząc

o niskich polach magnetycznych, definiuje przedział wartości od mili tesli do 0,25 tesli (błędnie zapisując skrót „mTesli”). W dalszej części tekstu autor pisze o częstotliwościach rezonansowych od około 10 kHz do około 10 MHz, odpowiadających podanemu zakresowi pól magnetycznych. Po pierwsze, zakres pól magnetycznych nie został jasno podany, po drugie częstotliwość Larmora dla atomów wodoru (bo tę ma na myśli autor, pisząc o częstotliwościach rezonansowych) o wartości 10kHz odpowiada polu magnetycznemu o indukcji 235 μ T. W dalszej części streszczenia autor podaje jeszcze inne wartości częstości pomiarowych i ich zakresy, co również nie zgadzają się z określonym na początku zakresem pól magnetycznych. Autor wymienia tu również większość parametrów, jakie mierzył i analizował w trakcie swoich badań, lecz bez wcześniejszego omówienia z czego one wynikają, w związku z tym na tym etapie nie można docenić ich znaczenia. Zwłaszcza, że autor nie podaje, jakich wartości można się spodziewać dla tkanek zdrowych i chorych. Nie wiemy również, czy zaobserwowane dla tkanek endometrium dwueksponencjalny czas relaksacji T_2 i jednoeksponencjalny czas relaksacji T_1 są charakterystyczne dla tkanki ze zmianami patologicznymi czy bez takich zmian. W streszczeniu zabrakło również informacji o tym, jaką przewagę lub jakie korzyści w diagnostyce nowotworów może przynieść wykorzystanie badań magnetycznego rezonansu jądrowego w niskich polach.

Następnym prezentowanym przez autora rozdziałem jest *Wstęp*, w którym uświadamia nam, jak poważny problem stanowią choroby nowotworowe oraz jaki jest ich postęp we współczesnym społeczeństwie. Czyni to odwołując się do licznych publikacji oraz raportów m.in. Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem. Po raz pierwszy odwołuje się również do metod badawczych stosowanych w diagnostyce nowotworowej, wymieniając obrazowanie metodą magnetycznego rezonansu jądrowego (MRI). Doktorant zwięźle wymienia zalety tej metody, jednocześnie wskazując na wysokie koszty utrzymania aparatury i ograniczoną dostępność. Pewną nieścisłość stanowi określenie „ciecz chłodząca”, które pojawia się w ostatnim zdaniu drugiego akapitu na stronie 4 w odniesieniu do aparatury MRI. Autor ma tu bowiem na myśli ciecze kriogeniczne, ciekły azot oraz ciekły hel stosowane w magnesach nadprzewodnikowych. Ciecze te mają odpowiednio temperaturę 77 oraz 4.2K (-195.5 oraz -268.9°C). Natomiast cieczą chłodzącą może być dowolny płyn o temperaturze niższej od temperatury elementu schładzanego, przykładowo woda o temperaturze 10°C wykorzystywana do chłodzenia aparatury FFC. Dalej mgr inż. Karol Kołodziejski pisze o tzw. niskopolowym skanerze MRI wskazując na znacznie niższe koszty użytkowania, mobilność urządzenia oraz postęp techniczny, jaki dokonał się w kontekście podnoszenia parametrów jakościowych uzyskiwanych obrazów przez takie aparaty. Szkoda, że na tym etapie autor nie wspomina, jak wymieniona technika obrazowania MRI wykorzystywana jest w diagnostyce nowotworowej. Krótki, kilkuzdaniowy opis, jak wyglądają zmiany patologiczne tkanek na obrazie MRI i jakie informacje na tej podstawie lekarze uzyskują, pozwoliłoby nakreślić kontekst oraz zalety metody, którą posługiwał się doktorant w swojej pracy doktorskiej. Zamiast tego autor przechodzi od razu do wymienienia czasów relaksacji spin-sieć (T_1) oraz spin-spin (T_2) jako jednych z najważniejszych źródeł informacji w metodzie NMR. Powołuje się na klasyczną teorię BPP (Bloembergena-Purcella-Punda) opisującą mechanizm relaksacji magnetycznej magnetycznego rezonansu jądrowego w płynach, wyjaśniającą związek ruchu

cząsteczek z procesami relaksacji spin-sieć i spin-spin. Autor wskazuje na zależność, jaka występuje pomiędzy czasami relaksacji a dynamiką wody i makrocząsteczek w tkankach, ich stopniem uwodnienia i gęstości upakowania oraz na fakt, że zmiany patologiczne będą wpływały na te parametry, pośrednio modyfikując czasy relaksacji T_1 i T_2 . Szkoda, że mgr inż. Kołodziejski nie wspomniał tu o czasach korelacji (τ_c), jednym z kluczowych parametrów, jakie wprowadziła teoria BPP, z których zresztą korzystał w swojej pracy badawczej.

Chociaż doktorant nie przedstawia podstaw teoretycznych zjawiska relaksacji jądrowej, to w sposób jasny i jednoznaczny potrafi zdefiniować wielkości eksperymentalne, które później konsekwentnie analizuje w kontekście poszukiwania markerów różnicujących tkanki nowotworowe od tkanek zdrowych. W kolejnym akapicie autor przedstawia metodę fast-field cycling NMR. Z punktu widzenia założeń i celu rozprawy doktorskiej można by spodziewać się dokładnego przedstawienia podstaw metody eksperymentalnej, która stanowi główne narzędzie pracy doktoranta. Co prawda autor opisuje zakres zastosowań metody FFC-NMR w obszarze nauk biologicznych i medycznych, wymieniając kilka przykładów badań realizowanych przez innych naukowców, w tym również w kontekście badań nad nowotworami, jednak nigdzie nie odnosi się do samej techniki pomiarowej. Na kolejnych dwóch stronach autor przytacza przykłady stosowania metody FFC w badaniach medycznych, w tym stworzenia urządzenia łączącego w sobie metody MRI z FFC-NMR. Technika ta nie jest jeszcze stosowanym narzędziem w diagnostyce chorób nowotworowych, jednak potencjalnie pozwala na uzyskanie wyników bez konieczności stosowania środków kontrastujących, wykorzystywanych w przypadku potrzeby większej dokładności uwidocznienia tkanek, obrazowania naczyń krwionośnych, czy zwiększenia precyzji diagnostycznej. Szacuje się że około 1/3 badań MRI wymaga podania kontrastu, najczęściej na bazie gadolinu. Odwołanie się doktoranta do techniki nie wymagającej stosowania kontrastów, świadczy o jego świadomości zagrożeń jakie ze sobą niosą oraz ich wpływie na organizm człowieka. Na stronie 7 w akapicie stanowiącym kontynuację ze strony 6 autor wymienia naukowców z uniwersytetu w Aberdeen w Szkocji pracujących pod kierownictwem prof. Lionela Broche jako pierwszych którzy opracowali prototyp skanera MRI pracującego w zmiennym polu magnetycznym. Cytuje przy tym pracę Broche i in. z 2019r. Nie mogę się zgodzić w tym miejscu z autorem, jakoby to prof. Lionel Broche był autorem pierwszego prototypu skanera MRI-FFC. Pierwszym, który tego dokonał, był prof. David Lurie z Uniwersytetu w Aberdeen, przedstawiając pierwsze prace nad tą techniką już w 1989r. W roku 1998r. prof. David Lurie zarejestrował pierwsze obrazy uzyskane na zbudowanym przez siebie małym skanerze MRI-FFC (były to obrazy próbek wypełnionych cieczą). Od tamtego czasu prof. Lurie pracował nad rozwijaniem tej techniki zarówno pod kątem aparaturowym, jak i analizy obrazów. Pierwszy prototyp urządzenia zdolnego do obrazowania człowieka powstał w 2007 r. Profesor Lionel Broche, wcześniej doktor Lionel Broche dołączył do zespołu prof. Lurie w 2008 roku. Od tego czasu obaj panowie pracowali nad rozwijaniem techniki obrazowania FFC-MRI. W 2017 roku w ramach projektu „IDentIFY” przeprowadzono pierwsze badanie metodą obrazowania FFC-MRI na pacjencie. Niewątpliwie prof. Lionel Broche miał swój ogromny wkład w powstanie klinicznego skanera FFC-MRI, ale nie był on twórcą tej metody. W przedostatnim akapicie *Wstępu*, autor wymienia istotne luki

w literaturze przedmiotu dotyczące wzajemnych zależności pomiędzy czasami relaksacji spin-spin i spin-sieć obserwowanymi w tkankach zdrowych oraz zmienionych patologicznie. Identyfikacja tych luk świadczy o dobrym orientowaniu się autora w zakresie diagnostyki chorób nowotworowych. Doktorant w swojej rozprawie doktorskiej poszukuje szybkich i prostych metod eksperymentalnych mogących efektywnie wspomóc obecne procedury diagnostyczne, zwłaszcza w trudnych do wykrycia przypadkach. Autor wskazuje na kwestie metodologiczne, jak i analizy danych, które stara się rozwinąć w swoich badaniach. Ostatni akapit tego rozdziału bardzo ogólnie definiuje cel rozprawy oraz główne zadania realizowane w jej ramach.

Na stronie ósmej, autor wyodrębnia w postaci osobnego rozdziału cel i zakres badań. Warto wskazać w tym miejscu, że już wcześniej autor formułował cel rozprawy doktorskiej na stronie 2 (pierwsze zdanie *Streszczenia*) oraz pośrednio na stronie siódmej, ustalając kontekst badawczy, w jakim prowadzone były badania w ramach rozprawy doktorskiej. W obu przypadkach wyraźnie definiując, że celem jest określenie potencjału diagnostycznego metody magnetycznego rezonansu jądrowego w zmiennych i niskich polach magnetycznych w aspekcie analizy procesów relaksacji jądrowej spin-spin oraz spin-sieć tkanek zdrowych oraz zmienionych nowotworowo. Zastanawiające jest zatem sformułowanie w rozdziale piątym, głównego celu rozprawy doktorskiej, w kontekście obrazowania metodą magnetycznego rezonansu jądrowego, nie uwzględniając aspektu prowadzenia badań w niskich polach magnetycznych, który szeroko był omawiany na poprzednich stronach rozprawy. Tym bardziej, że autor formułuje następnie trzy cele szczegółowe. Pierwszy z nich dotyczy przeprowadzenia badań dynamiki molekularnej cząsteczek wody oraz frakcji makromolekularnej w tkankach zmienionych i niezmiennych nowotworowo. Autor podkreśla, że badania prowadzone są w zmiennych i niskich polach magnetycznych. Jako drugie zadanie wyróżnia opracowanie metodologii analizy uzyskanych danych eksperymentalnych pod kątem markerów zmian patologicznych. A zatem drugi cel również związany jest bezpośrednio z badaniami NMR prowadzonymi w zmiennych i niskich polach magnetycznych. Jako trzeci cel, mgr inż. Kołodziejcki stawia sobie zidentyfikowanie „markerów” zmian patologicznych w badanych tkankach. Podsumowując, wszystkie cele szczegółowe stawiane w rozprawie doktorskiej, związane są bezpośrednio z badaniami magnetycznego rezonansu jądrowego za pomocą techniki fast-field cycling NMR i dotyczą zwłaszcza niskiego zakresu stosowanych pól magnetycznych. Z tego względu, w ocenie recenzenta główny cel badawczy postawiony w rozprawie został znacznie lepiej ujęty w pierwszym zdaniu streszczenia zawartym na drugiej stronie rozprawy. Należy jednak stwierdzić, że przedstawione w rozdziale cele szczegółowe oraz postawione hipotezy badawcze dowodzą, iż autor potrafi sformułować problem badawczy, dobrać odpowiednie metody eksperymentalne oraz zaproponować metody analizy uzyskanych danych eksperymentalnych, aby na ich podstawie wyciągnąć wnioski końcowe.

Kolejny rozdział pracy pt. „*Materiał i metody*” to w przypadku formy rozprawy doktorskiej wybranej przez autora bardzo ważny element całego *Wprowadzenia* do cyklu publikacji stanowiących podstawę postępowania. To właśnie w tym rozdziale spodziewałbym się opisanie przez doktoranta podstaw teoretycznych zjawisk relaksacji jądrowej stanowiących podstawę wszystkich przeprowadzonych

badan, omówienia wykorzystanych technik eksperymentalnych, zwłaszcza metody fast-field cycling NMR, przedstawienia, jak wygląda pomiar tą metodą, co tak naprawdę oznacza zmienne pole magnetyczne, jakie są ograniczenia metody oraz niepewności pomiarowe, a także przedstawienia modeli teoretycznych wykorzystanych przez doktoranta do analizy. Chciałbym również poznać lepiej sam przedmiot badań, dowiedzieć się, jakie dokładnie tkanki były analizowane, co stanowiło ich główny składnik oraz które elementy były źródłem sygnałów NMR. Przed przejściem do wyników eksperymentalnych chciałbym wiedzieć, jaki był stan histopatologiczny badanych tkanek, co w ich przypadku wykazała diagnostyka medyczna przeprowadzona przy użyciu standardowych metod, np. obrazowania MRI. Wskazane byłoby w tym momencie opisanie, w czym wykorzystywana przez doktoranta metoda FFC-NMR może wspomóc diagnostykę kliniczną. W całej rozprawie nie znajduje się również ani jednej ryciny czy schematu przedstawiającego np. w sposób poglądowy badane tkanki lub przykładowe obrazy MRI analizowanych wycinków. O ile w samych artykułach naukowych składających się na cykl monotematyczny mogły one nie być istotnym elementem dla przeprowadzenia analiz, o tyle *Wprowadzenie* do całego cyklu satnowiącego podsatwę doktoratu jest idealnym miejscem na przedstawienie tych danych. W mojej opinii przedstawienie takich informacji stanowiłoby ogromną wartość dodaną całego doktoratu i zasadniczo wzmocniłoby aspekt medyczny pracy. Zamiast tego na kolejnych trzech stronach autor zamieszcza zwięzły opis badanych próbek oraz protokołów pomiarowych wykorzystanych w publikacjach stanowiących podstawę doktoratu. Należy tu zaznaczyć, że przedstawione opisy stanowią jedynie tłumaczenie fragmentów samych publikacji z języka angielskiego na język polski. Niestety, czasami zbyt dosłowne, przez co autor nie ustrzegł się błędów gramatycznych i stylistycznych. Na kolejnych 15 stronach *Wprowadzenia*, na których autor zawarł rozdział „Wyniki” (strony 12-27) znajdujemy wyłącznie fragmentaryczne tłumaczenia tekstów z publikacji wraz z przedstawieniem tych samych wykresów czasami dodatkowo uzupełnionych o wykresy z suplementów publikacji. Na marginesie muszę zaznaczyć, że samych suplementów do artykułów stanowiących podstawę doktoratu, autor nie zamieścił. Na stronach, począwszy od 28 do 30 autor zamieścił rozdziały zatytułowane *Podsumowanie* oraz *Wnioski*. Tu również ograniczając się jedynie do przetłumaczenia fragmentów z publikacji. Niestety muszę stwierdzić, że rozdziały od 6 do 8 zamieszczone we *Wprowadzeniu* przez autora stanowią jedynie pracę odtwórczą polegającą na tłumaczeniu całych fragmentów z publikacji. W efekcie autor nakłada na recenzenta obowiązek zrecenzowania zamieszczonych opisów, czyli poniekąd ponowną recenzję samych artykułów. Z tego względu w dalszej części recenzji odniosę się do tłumaczeń zawartych przez autora, bez uwzględniania na tym etapie merytoryki oryginalnych publikacji. Na stronie 9 w sekcji *Metodyka eksperymentalna*, autor wymienia ośrodek naukowy, w którym przeprowadzono badania oraz aparaturę przy użyciu której zostały wykonane pomiary składające się na publikację zatytułowaną „*Markers of low field NMR relaxation features of tissues*”. Warto tu podkreślić, że same badania zostały wykonane na Uniwersytecie w Aberdeen w grupie prof. David’a Lurie, a ich wyniki zostały udostępnione autorowi rozprawy do analizy. Dostajemy tu informację, iż badania zostały wykonane dla częstości rezonansowych od 1 kHz do 10 MHz, co, jak pisze dalej autor, odpowiada polu magnetycznemu o wartości od 0,02 mT do 0,2 T. Wykonanie badań przy wartości pola magnetycznego

odpowiadającego częstości Larmora dla protonów wynoszącej 1kHz nie jest zadaniem trywialnym. Fakt że pomiary te udało się przeprowadzić z sukcesem, podkreśla zaawansowany charakter badań zawartych w publikacji **P1** doktoranta. Nasuwa się tu pytanie, jak niskie lub wysokie są pola o wartości 0,02 mT i czy można je z czymś porównać?

Na stronie dziesiątej autor przechodzi do następnego artykułu z cyklu trzech prac, zatytułowanego „*Revealing and Modeling NMR Relaxation Processes in Tissues: Endometrial Cancer Tissue as an Example*”. W sekcji *Materiał badawczy*, określa liczbę badanych próbek oraz rodzaj tkanki zmienionej patologicznie, którą stanowi nowotwór endometrium. Szkoda, że autor nie uzupełnił opisu badanego materiału biologicznego, o informacje w jakim stadium choroby znajdowały się analizowane próbki. Stwierdza natomiast, że specyfiką wspomnianego nowotworu jest charakter rozsiany. Stwierdzenie to jest tylko częściowo prawdziwe. Można bowiem wyróżnić 4 stopnie zaawansowania tej choroby nowotworowej, która wykryta na wczesnym etapie daje wysokie szanse na całkowite wyleczenie. Postać rozsiana nowotworu endometrium jest charakterystyczna dla najwyższego stopnia zaawansowania choroby określanego jako stopień IV według klasyfikacji FIGO (Międzynarodowa Federacja Ginekologii i Położnictwa). Z opisu autora można zatem wnioskować, iż materiał do badań przedstawiał właśnie to stadium choroby. Dalej autor pisze, że z tego samego względu wszystkie badane próbki należy traktować jako zmienione patologicznie. Nasuwa się zatem pytanie, co stanowi materiał referencyjny do prowadzonych analiz. Dalej w tej samej sekcji autor wspomina, że próbki były poddane badaniom FFC-NMR bezpośrednio lub wkrótce po pobraniu. W przypadku gdy pomiar miał odbyć się dnia następnego, próbki były mrożone w temperaturze -24°C. Jak zapewne autor wie, sposób obchodzenia się z próbkami biologicznymi, zwłaszcza poddany zamrażaniu, a następnie odmrażaniu (pomiary wykonywano w temperaturze 37°C) jest kluczowy dla zachowania ich niezmienionej postaci. Czy doktorant może potwierdzić, że żadne próbki podczas rozmrażania nie uległy uszkodzeniu? W przypadku badań do pracy **P2** i **P3** zakres częstości rezonansowych dla którego wykonano pomiary różni się nieznacznie od tego z pracy **P1**, czy autor może powiedzieć, z czego wynika ta różnica?

Na stronie jedenastej autor przedstawia analogiczne informacje dla trzeciej z publikacji zatytułowanej „*¹H NMR Relaxation Processes in Lung Tissues at Low Magnetic Fields*”. Stosując ten sam układ tłumaczenia z języka angielskiego.

Począwszy od strony 12 autor przeprowadza analizę uzyskanych wyników eksperymentalnych dzieląc rozdział siódmy pt. *Wyniki*, na podrozdziały, każdy odpowiadający jednej z publikacji wchodzących w skład rozprawy. Układ każdego z podrozdziałów stanowi ciąg logiczny przeniesiony z oryginalnej publikacji, z tą różnicą, że tłumaczy tylko wybrane fragmenty. Autor zaczyna analizę wyników od przedstawienia profili dyspersyjnych dla próbek badanych w pracy **P1**. Zaznaczając, że celem jego badania nie jest stosowanie złożonych modeli matematycznych do analizy danych, a opracowanie podejścia umożliwiającego identyfikację różnic pomiędzy tkankami zmienionymi i niezmienionymi patologicznie. Jak sam autor pisze, w tym celu przeskalował dane eksperymentalne w taki sposób, aby uzyskać pokrycie punktów eksperymentalnych dla próbki zmienionej i niezmienionej patologicznie w obszarze wysokich częstotliwości. Wynik owego skalowania ukazany jest za pomocą linii ciągłej

na rysunku 1. Niestety, autor nie opisuje, co chciał uzyskać w ten sposób, a raczej nie tłumaczy tego fragmentu z pracy oryginalnej. Dlatego nasuwa się pytanie, co autor chciał osiągnąć skalując poszczególne wyniki eksperymentalne, stosując różne współczynniki skalowania, skoro różnice między tkanką zmienioną a niezmienną patologicznie dla danego pacjenta wykazują wyraźne różnice bez konieczności manipulowania danymi. Mam również pytanie do podpisu pod rysunkiem 1. Co autor rozumie pod pojęciem współczynnika relaksacji spin-sieć (R_1). Czy ma na myśli tempo relaksacji spin-sieć? Dalej na stronie 13 autor podaje wzory, którymi posługuje się w celu wyznaczenia parametrów charakteryzujących różnice badanych materiałów biologicznych. Między innymi parametr ξ oraz jego wartości procentowe, nie określając przy tym jaki jest błąd tych wartości. Czy można go w jakiś sposób oszacować? Dalej autor zamieszcza równanie nr 2 przedstawiające ogólną postać równania opisującego relaksację spinową w magnetycznym rezonansie jądrowym zaproponowaną przez teorię BPP. Podstawowym założeniem tej teorii jest, że mechanizmem relaksacji są fluktuacje w czasie lokalnego pola magnetycznego spowodowane ruchami molekularnymi (rotacją i translacją). Jedną z kluczowych wielkości opisywanych przez wspomnianą teorię jest czas korelacji (τ_c). Szkoda, że na tym etapie autor nie poświęcił chwili na przedstawienie podstaw wykorzystywanej przez niego teorii BPP. Identyfikuje natomiast czas korelacji jako związany z ruchem molekuł budujących tkanki. Autor wcześniej nigdzie nie charakteryzuje na tym poziomie przedmiotu badań, nasuwa się więc pytanie, z jakich molekuł zbudowane są tkanki i które z nich są obserwowane w eksperymencie NMR. W dalszej części autor, motywując to zakresem częstotliwościowym prowadzonych badań, rozszerza równanie 2 o kolejne dwa składniki, związane z różnymi frakcjami „molekuł budujących badane tkanki”. Wynikiem przeprowadzonej analizy jest wyznaczenie na podstawie równania 3, parametrów C_s i τ_s oraz porównanie ich wartości dla tkanek zmienionych i niezmiennych nowotworowo. Autor wskazuje na wyraźne różnice wyznaczonych parametrów, niestety nie interpretuje ich w kontekście „budowy tkanek”, źródła innego zachowania się „molekuł tworzących tkanki zdrowe i chore” ani nie odnosi uzyskanych wyników do danych literaturowych. W rezultacie trudno jest ocenić wagę uzyskanego wyniku. Następnie, autor od razu przechodzi do kolejnego rodzaju analiz, stanowiących przedstawienie profili dyspersyjnych zaprezentowanych na rysunku 1 w postaci pochodnej. W pierwszym kroku autor pokazuje pochodną dla każdej badanej próbki a następnie tworzy tzw. krzywą wzorcową dla próbek nowotworowych i zdrowych, i na tej podstawie wyciąga ogólne wnioski dotyczące wyników uzyskanych dla każdej z grup próbek. Muszę przyznać, że przedstawiona przez doktoranta analiza wykazuje pewne korelacje i w opinii recenzenta stanowi wartościowe podejście do różnicowania próbek wykazujących zmiany nowotworowe od komórek zdrowych. Pomimo iż autor poprzestał tylko na analizie samego położenia ekstremum pochodnej krzywej wzorcowej, odnosząc się do analizy pochodnych poszczególnych próbek, można powiązać obserwowane zmiany z czasami korelacji, a te ze stopniem związania cząsteczek wody w tkankach i na tej podstawie określić ich stan. W tym miejscu chciałbym podkreślić, że zaproponowana przez doktoranta metoda analizy profili NMRD z wykorzystaniem 1-szej pochodnej jest bardzo prosta w swym założeniu i niezwykle skuteczna. W ostatnim akapicie

podrozdziału 7.1 autor pokazuje rysunek 3, na którym przedstawia w sposób graficzny stosunek szybkości relaksacji tkanki zmienionej i niezmienionej patologicznie. Wskazuje na występowanie maksimów zarejestrowanych krzywych w przedziale częstości od 5 do 50 kHz. Jako recenzenta ciekawi mnie, jak można zinterpretować te maksima oraz w jaki sposób dokonano wyboru zakresu częstotliwościowego, w którym ich poszukiwano. Na wykresie 3 widoczne są również inne maksima i minima występujące w pozostałym zakresie częstotliwościowym. Czy one również niosą ze sobą jakąś informację?

Następnie doktorant przechodzi do omówienia wyników drugiej z cyklu publikacji zatytułowanej „*Revealing and Modeling NMR Relaxation Processes in Tissues: Endometrial Cancer Tissue as an Example*”. Na początku autor odnosi się do badań przedstawionych w publikacji **P1**, pisząc, iż pierwszym etapem analizy danych była ich normalizacja względem szybkości relaksacji w wysokim polu magnetycznym. Tu mam pytanie do autora, czy na pewno chodzi o normalizację? Ponadto pierwsze zdanie zawarte w paragrafie 7.2 sugeruje, iż na rysunku 4 przedstawione są dane poddane skalowaniu. Ciąg logiczny zdania może wskazywać, że są to dane z pracy **P1**. Tymczasem rysunek 4 przedstawia dane z pracy **P2** uzyskane w laboratorium na Uniwersytecie Warmińsko-Mazurskim. Z oryginalnej publikacji dowiadujemy się jednak, że dane nie były ani skalowane ani normalizowane, a analizowane za pomocą prawa potęgowego. Ta nieścisłość w opisie zdaje się być dalej potwierdzana w pierwszym akapicie na stronie 15 (znajdującym się poniżej rysunku 4) za opisem dotyczącym normalizowania danych. Autor pisze: „w dalszej części analizy danych uzyskanych dla nowotworu endometrium wykorzystano model potęgowy”. Na stronie 17 autor prezentuje wykres przedstawiający zależność tempa relaksacji R_1 w funkcji wartości pola magnetycznego wyrażonego w jednostkach częstości Larmora dla atomów wodoru. Zależności tego typu są nazywane profilami dyspersyjnymi czasów relaksacji spin-sieć lub krócej profilami NMRD. Określenie, jakim w podpisie pod rysunkiem posłużył się autor „dane relaksacji spin-sieć (R_1)” jest mocno nieprecyzyjne i równie dobrze może oznaczać zależność temperaturową czasu relaksacji spin-sieć zarejestrowaną dla jednej wartości pola magnetycznego. Poniżej rysunku 5 autor opisuje, jakoby kluczowym procesem relaksacji badanym metodą FFC-NMR była relaksacja podłużna i związany z nią czas T_1 . Ponieważ autor nie zamieścił nigdzie podstaw metody magnetycznego rezonansu jądrowego w zmiennych polach magnetycznych, nasuwa się pytanie, czy w metodzie FFC-NMR można równie skutecznie badać czas relaksacji poprzecznej T_2 , o którym autor już wspominał wcześniej i do którego nawiązuje dwa zdania później, opisując badania wykonane w polu 18.7 MHz? Proszę, aby doktorant odniósł się do tego pytania.

Dalej na stronie 18, mgr Kołodziejski prezentuje na rysunku 6 zależności, które określił mianem przykładów składowej podłużnej magnetyzacji w funkcji czasu w eksperymentach spin-sieć w technice FFC-NMR. Muszę w tym miejscu stwierdzić, iż ponownie autor posługuje się żargonem, którego w dysertacjach należy unikać. Ponadto na wykresach nie podał opisu osi ani nie określił jednostek. Z uwagi na to, że autor wcześniej nie wyjaśnia szczegółów pomiarów metodą FFC-NMR patrząc na rysunek 6, nasuwa się pytanie, dlaczego raz obserwujemy zanik, a raz odrost prezentowanych krzywych? Proszę autora o ustosunkowanie się do tego pytania. Sam dobór kolorów dla poszczególnych serii danych również jest dość nieszczęśliwy, co utrudnia ich rozróżnienie,

przynajmniej na rysunku z lewej strony. Warto tu nadmienić, że tego wykresu nie zawarto w żadnej z trzech publikacji wchodzących do rozprawy doktorskiej. Dane przedstawione na rysunku 6 stanowią wycinek z większego wykresu zamieszczonego w tzw. suplemencie, o czym autor nie wspomina. Na stronie 18 znajdują się również opis i przykładowe wyniki (rysunek 7) dotyczące badania czasu relaksacji spin-spin. Autor wspomina o dwu-eksponencjalnym zaniku składowej poprzecznej magnetyzacji, łącząc ten fakt z istnieniem w próbce co najmniej dwóch populacji protonów różniących się dynamiką molekularną. Niestety w całym *Wprowadzeniu* nie znalazłem informacji ani sugestii ze strony autora, z czym wspomniane dwie populacje protonów mogą być związane w kontekście badanych tkanek. Autor nie analizuje również indywidualnych rozkładów w obrębie danego pacjenta uzyskanych dla tkanek zmienionych i niezmienionych patologicznie. Zamiast tego wyznacza wartości średnie dla frakcji tzw. szybkiej i wolnej, uzyskując błąd w wyznaczonych wartościach rzędu 50%. Ponadto, jak pisze sam autor, jedna z serii próbek znacząco pod względem wyznaczonych wartości średnich odstaje od pozostałych. Niestety nie wiemy, która to próbka, a autor nie docieka, czym ta różnica może być spowodowana. Dalej mgr Kołodziejski przechodzi do analizy następnego parametru, opierającego się na stosunku amplitud poszczególnych udziałów relaksacji spin-spin. Niestety nie prezentuje żadnych danych, a jedynie wspomina o znaczącym rozrzucie uzyskanych wyników. W tym miejscu chciałbym prosić doktoranta, aby wyjaśnił, dlaczego skupił się na wyznaczaniu wartości średnich parametrów i w jakim stopniu można uznać uzyskane wyniki za znaczące, jeżeli obarczone są błędem rzędu 50%. Czy taki wynik może mieć znaczenie diagnostyczne? Rozumiem, że autor za jeden z celów w rozprawie doktorskiej obrał sobie znalezienie „markerów” zmian patologicznych w tkankach, ale czy w tych poszukiwaniach przy analizie wyników dla danej próbki brał pod uwagę cechy osobnicze pacjenta, jak np. wiek, płeć, kondycję, ogólny stan zdrowia, schorzenia towarzyszące? W opinii recenzenta są to zmienne, które mogą dodatkowo wpływać na wyniki badań, prowadząc właśnie do dużych niepewności i rozrzutów parametrów wyznaczanych na zasadzie średniej ze wszystkich studiowanych przypadków. Proszę kandydata o komentarz w tej sprawie.

W podrozdziale 7.3 autor opisuje wyniki opublikowane w trzeciej pracy pt. „¹H NMR Relaxation Processes in Lung Tissues at Low Magnetic Fields”. Wzorem podrozdziału 7.2 autor wskazuje na przeskalowanie danych eksperymentalnych tak, aby pokrywały się w obszarze wysokich częstotliwości. Przeskalowane wyniki są zamieszczone na rysunku 8, na stronie 19. Przeglądając się rysunkowi 8a przedstawiającemu dane eksperymentalne w pełnym zakresie mierzonych pól magnetycznych, można zauważyć, że punkty w obszarze wysokich wartości częstotliwości rezonansowej wcale się nie pokrywają, a przynajmniej nie dla wszystkich serii danych. Należy podkreślić, że ewentualne niedokładności w skalowaniu prowadzące do przesunięcia całego profilu dyspersyjnego będą miały bezpośredni wpływ na wyznaczany parametr ξ , którego wartości i zmiany autor dalej analizuje. Biorąc pod uwagę pewną niedokładność przedstawionego skalowania oraz opisywane wcześniej przez doktoranta wyniki przedstawiające uśrednione wartości czasów relaksacji spin-spin z błędem rzędu 50% jak i stosunki amplitud poszczególnych składowych wykazujące znaczny rozrzut danych, nasuwa się pytanie, czy aby zaproponowana strategia skalowania się sprawdza. Autor bowiem w żaden sposób nie komentuje uzyskanych parametrów. Czy autor może

rozważał, w przypadkach klinicznych opisanych w pracach **P2** i **P3**, podejście polegające na normalizacji wyników uzyskanych dla tkanek wykazujących zmiany patologiczne względem tkanek zdrowych pochodzących od tego samego pacjenta? Takie podejście w opinii recenzenta prowadzi do wykluczenia lub przynajmniej minimalizacji wpływu cech osobniczych pomiędzy pacjentami i uwypuklenia zmian wywołanych wyłącznie przez nowotwory. Przechodząc do dalszej analizy wyników na stronie 20 autor wskazuje, że uzyskane wartości parametru ξ dla tkanki płucnej, wykazującej i niewykazującej zmian patologicznych, pokrywają się w granicy wyznaczonego błędu – nie komentuje tego jednak w żaden sposób. Autor od razu przechodzi do kolejnej analizy danych eksperymentalnych, wykorzystując tym razem prawo potęgowe, opisane równaniem nr 4. Nasuwa się zatem pytanie, na ile parametr ξ w badanym przypadku klinicznym prowadzi do rozróżnienia tkanek chorych i zdrowych oraz jaką rolę mogą w takiej analizie odgrywać cechy osobnicze pacjenta. Jako recenzent nie mogę się również zgodzić ze zdaniem zawartym przez autora na stronie 20, w którym stwierdza, że wspomniane prawo potęgowe zostało szczegółowo opisane w rozdziale 7.2. W podrozdziale tym na stronie 16 autor wymienia jedynie ogólną postać równania opisującego prawo potęgowe i nic poza tym. Nazwanie tego szczegółowym opisem jest nadużyciem, albowiem autor nie wspomina, jakie wartości może przyjmować wykładnik α , co jego wartość – a właściwie jej przedział – oznacza i jak odnosi się to do własności biologicznych. Zawarcie takiego opisu we *Wprowadzeniu* do cyklu prac byłoby bardzo cennym elementem. Tym bardziej, że w konkluzjach zawartych w publikacji **P2** przedstawiono ogólną charakterystykę zakresów wartości wykładnika α , w kontekście układów polimerowych i ich złożonej dynamiki molekularnej. Podejście typu „power law” jest często stosowane w przypadku badań układów biologicznych i ich rozróżniania między układami ze zmianami i bez zmian patologicznych. Podejście to jest stosowane w badaniach z obszaru chorób nowotworowych, zatem wybór tej metody przez mgra Kołodziejskiego jest jak najbardziej słuszny. Na stronie 21 doktorant podaje uzyskane wartości wykładników α , dla tkanek zmienionych i niezmienionych patologicznie. W obu przypadkach wartości są praktycznie identyczne, a autor pozostawia to bez słowa komentarza. Ponownie zatem nasuwa się pytanie, czy ten parametr może być wykorzystywany do odróżniania tkanek chorych od zdrowych? Na kolejnych dwóch stronach autor analizuje wyznaczone wartości czasów relaksacji spin-spin dla serii próbek zmienionych i niezmienionych patologicznie, podając zarówno zakresy wartości czasów T_2 jak i ich wartości średnie. Autor jedynie wymienia te parametry, nie odnosząc się do ich wartości oraz faktu, że wspomniane przedziały wartości czasów T_2 znacznie się przekrywają. Szkoda, że autor nie przedyskutował tu trendu obserwowanych zmian, można bowiem go wyraźnie zobaczyć. Wyliczenie jedynie samej wartości średniej bez słowa komentarza niewiele wnosi do dyskusji. Tak samo w akapicie następnym, wymienienie warunku pochodzącego z opisu procesów relaksacji spin-sieć oraz spin-spin w ujęciu kwantowym, podczas gdy wcześniej autor nie przedstawia podstaw magnetycznego rezonansu jądrowego ani w ujęciu klasycznym ani w ujęciu kwantowym, nie ma, w opinii recenzenta, żadnego sensu. Nasuwa natomiast pytanie, jak zdaniem autora wygląda wzajemna zależność czasów relaksacji T_1 i T_2 oraz czy możliwy jest przypadek, aby $T_2 > T_1$.

Ostatni z podrozdziałów rozdziału siódmego, o numerze 7.4 zatytułowany *Dyskusja uzyskanych wyników*, zawarty jest na stronach od 23 do 27 i stanowi w głównej mierze powtórzenie treści opisanych wcześniej w rozdziałach 7.1-7.3. W całym podrozdziale 7.4 nie znalazłem żadnych wartości dodanych, które mogłyby uzupełnić powtarzane opisy ze wcześniejszych podrozdziałów. Narodziły się natomiast dodatkowe pytania i nieścisłości. Określenia używane przez autora w celu podsumowania prowadzonych analiz są niejasne i mało precyzyjne. Co bowiem oznacza „parametryzacja w domenie pochodnych”? Czy nie należałoby napisać, że analiza 1-szych pochodnych profili NMRD dla tkanek zdrowych i chorych wskazała na wyraźne różnice pomiędzy tkankami, polegające na przesunięciu minimów 1-szej pochodnej w stronę wyższych częstości dla tkanek zmienionych patologicznie? Trend ten był obserwowany dla wszystkich próbek poddanych analizie. Podobnie określenie „okno częstotliwości o podwyższonej mocy diagnostycznej” nie niesie ze sobą żadnej informacji. Jak bowiem autor definiuje moc diagnostyczną? Rysunek nr 3 zawarty w rozdziale *Wstęp*, do którego odnosi się ten enigmatyczny wniosek, pokazuje kilka lokalnych maksimów w różnych zakresach częstotliwości. Na kilku wykresach widoczne są również lokalne minima, o których doktorant nie wspomina ani razu. Co zatem decyduje o wyborze zakresu częstotliwości okna jako tego decydującego o wartości diagnostycznej? Dalej autor ponownie pisze o normalizacji, chociaż przeprowadzał skalowanie danych, różnymi współczynnikami dla różnych próbek. W opinii recenzenta również nieuprawniony jest wniosek zawarty w czwartym akapicie na stronie 24, mówiący o tym, że zastosowanie modelu potęgowego dało dodatkowy opis. Autor nie przedstawił we *Wprowadzeniu*, żadnego opisu ani wykorzystanego prawa potęgowego, ani uzyskanych wykładników α . Nieprecyzyjny jest również wniosek zawarty w ostatnim akapicie na stronie 24, w którym autor opisuje wyniki uzyskane na podstawie pomiarów czasu relaksacji T_1 i T_2 . Autor pisze: „Istotną obserwacją z 7.2 jest rozdzielenie charakterów relaksacji: T_1 pozostaje jedno-eksponencjalna (zarówno w FFC, jak i w pojedynczej częstotliwości 18.7 MHz), podczas gdy T_2 jest konsekwentnie dwu-eksponencjalne.” Wniosek ten wyraźnie sugeruje, że zarówno pomiary T_1 , jak i T_2 wykonane były przy użyciu obu technik pomiarowych. Czy faktycznie tak było? Na stronie 25 autor formułuje wniosek, że to wolne procesy relaksacji poprzecznej mają przeważający udział w wygaszaniu magnetyzacji w tkance. Nasuwa się tu pytanie, co autor rozumie pod pojęciem wolniejszych procesów relaksacji poprzecznej i z czym są one związane. W kolejnym akapicie autor przedstawia wnioski dotyczące wyników badań tempa relaksacji R_2 , wyróżniając składową R_{2fast} oraz R_{2slow} . Następnie analizuje stosunek R_{2slow} do R_1 i ponownie podnosi kwestię warunku, iż czas relaksacji poprzecznej nie może być dłuższy od czasu relaksacji podłużnej. Niejasny pozostaje również kolejny wniosek dt. czasów relaksacji i dwóch populacji molekuł, których dynamika odbywa się w różnych skalach czasowych. Zdaniem recenzenta, podjęcie próby określenia, z czym mogą być związane owe populacje molekuł, pozwoliłoby na uzyskanie pełniejszego obrazu sytuacji w tkankach. Trzecim i bardzo silnym wnioskiem sformułowanym przez autora jest wskazanie parametrów ξ , α , analizy pochodnej oraz stosunków szybkości relaksacji jako, dających spójny obraz zmian dynamicznych i strukturalnych tkanek w domyśle zmienionych nowotworowo. Nigdzie jednak autor nie zawarł w opracowanym *Wprowadzeniu* informacji, do czego zmiany tych parametrów się odnoszą.

Jako recenzent nie zaprzeczam, że przyjęte przez doktoranta podejście jest właściwe. W mojej ocenie uzyskane i przedstawione w publikacjach wyniki potwierdzają założenia i hipotezy postawione przez autora. Brakuje tu jednak powiązania zaobserwowanych różnic z konkretnymi zmianami zachodzącymi w tkankach nowotworowych. Taka analiza umocniłaby wyciągane wnioski i mogłaby pozwolić na określenie przydatności opisywanych badań i analiz w szerszym ujęciu zmian patologicznych tkanek dla innych chorób nowotworowych. W ostatnim akapicie na stronie 26, autor wyciąga wniosek, aby ostrożnie podchodzić do przedstawionych analiz, gdyż dla kilku z spośród kilkudziesięciu badanych próbek uzyskał wynik odwrotny niż dla większości. W opinii recenzenta zbyt mało uwagi zostało poświęcone próbkom, które odbiegały od głównych trendów w prowadzonych analizach, aby jednoznacznie stwierdzić, czy zaobserwowane różnice wynikają z natury zmian nowotworowych czy są wywołane czynnikiem trzecim, np. cechami osobniczymi pacjentów, które nie były brane pod uwagę. Tajemniczo brzmi również wniosek o współzależności parametrów w modelach wieloskładnikowych, gdyż autor nie porusza tego wątku w całym przedstawionym *Wprowadzeniu* do cyklu publikacji. Na stronie 27 znajduje się podsumowanie stanowiące powtórzenie wniosków wcześniej opisywanych. W rozdziale 8 zatytułowanym *Podsumowanie i wnioski*, autor po raz kolejny przedstawia te same wnioski, które omawiał we wcześniejszych rozdziałach. Zapewne chcąc zmienić nieco narrację powtarzanych po raz kolejny fragmentów, autor coraz silniej formułuje wnioski. W opinii recenzenta nadużyciem staje się stwierdzenie, że autorowi rozprawy udało się zidentyfikować uniwersalne cechy relaksacyjne charakterystyczne dla tkanek. Biorąc pod uwagę wąską grupę badanych przypadków medycznych, występujące znaczne odstępstwa niektórych próbek od wykazanego trendu oraz brak charakterystyki badanych tkanek, można stwierdzić, iż udało się wskazać cechy różnicujące badane przypadki, ale nie można tu mówić o uniwersalnych cechach tkanek nowotworowych. Ponadto w drugim akapicie autor zapewne przez pomyłkę i z chęci przekazania powtarzanych treści w innych słowach sformułował wnioski całkowicie przeczące tym zawartym na stronie 14. Wówczas doktorant pisał analizując wyniki, „parametr τ_s związany z wolnym ruchem molekularnym jest mniejszy 4-krotnie w porównaniu do tkanki niezmięnionej patologicznie” oraz dalej na stronie 14 „parametr C_s jest większy pięciokrotnie w porównaniu do tkanki niezmięnionej patologicznie”. Tymczasem na stronie 28 mamy „w próbkach nowotworowych procesy relaksacyjne charakteryzują się dłuższymi czasami korelacji oraz mniejszymi amplitudami sygnału.” Na stronie 29 odniosę się tylko do drugiego akapitu, w którym autor formułuje po raz ostatni ogólny wniosek. Wskazuje w nim sukces związany z określeniem parametrów, które można uzyskać z badań magnetycznego rezonansu jądrowego w celu charakteryzowania dynamiki molekularnej w tkankach biologicznych. Z tym wnioskiem końcowym na podstawie wskazanych publikacji naukowych można się zgodzić. Trudno jest jednak w pełni potwierdzić ostatnie stwierdzenie dopisane przez autora, w którym pisze, że przedstawiona analiza pozwala również na uzyskanie dodatkowych informacji o mikrostrukturze i właściwościach fizykochemicznych badanych próbek. Albowiem autor w przedstawionej do oceny rozprawie doktorskiej nie prowadził badań i analiz pod tym kątem.

Na stronie 30 autor zawarł wylistowane w punktach wnioski, w opinii recenzenta wystarczająco wiele razy opisywane w rozprawie. Dlatego zwracam się do autora rozprawy z prośbą o wskazanie nowych informacji na tej stronie w kontekście przedstawionych wcześniej.

Rozdział 9 rozprawy doktorskiej stanowi spis literatury cytowanej we *Wprowadzeniu*, w sumie 26 pozycji literaturowych. Przyjęta konwencja spisu, bez posługiwania się numeracją oraz uszeregowanie spisu według nieznanego klucza, utrudniają odnalezienie pozycji literaturowych w trakcie czytania. Spis nie podąża za porządkiem alfabetycznym ani kolejnością pojawiania się w tekście. Choć liczba cytowanych prac jest raczej skromna, to same artykuły są w większości dobrze dobrane. Osobiście zabrakło mi jednak pozycji literaturowych bezpośrednio związanych z rodzajem nowotworów badanych przez doktoranta, co pozwoliłoby wprost ocenić ważność prowadzonych przez doktoranta badań w świetle standardowej diagnostyki tych chorób. Jako przykład wskazałbym kilka artykułów przedstawiających obecny stan metod diagnostycznych w tym obszarze:

- Ajaj W, Goyen M. MR imaging of the colon: "Technique, indications, results and limitations", *European Journal of Radiology* (2007) 61, 415-423.
- Maccioni F, Busato L, Valenti A, Cardaccio S, Longhi A, Catalano C. Magnetic Resonance Imaging of the Gastrointestinal Tract: Current Role, Recent Advancements and Future Perspectives. *Diagnostics (Basel)*. 2023 19;13(14):2410. doi: 10.3390/diagnostics13142410.
- Pintican R, Bura V, Zerunian M, Smith J, Addley H, Freeman S, Caruso D, Laghi A, Sala E, Jimenez-Linan M. MRI of the endometrium - from normal appearances to rare pathology. *Br J Radiol*. 2021 Sep 1;94(1125):20201347. doi: 10.1259/bjr.20201347.
- L.Wu, C.Gao, T.Wu, et al., "Magnetic Resonance Imaging in the Clinical Evaluation of Lung Disorders: Current Status and Future Prospects," *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 62, no. 5 (2025): 1260–1279, <https://doi.org/10.1002/jmri.29802>.

Po spisie literatury cytowanej we *Wprowadzeniu*, autor załączył kopie publikacji wchodzących w skład tzw. cyklu. Są to trzy prace naukowe, recenzowane i opublikowane w czasopiśmie posiadających IF. Prace te przeszły już proces recenzencki na etapie przed publikacją. Ponieważ autor we *Wprowadzeniu* ograniczył się jedynie do tłumaczeń ich fragmentów, a sporządzona recenzja dość szczegółowo odniosła się do *Wprowadzenia*, w tym miejscu wspomnę jedynie, że wskazane artykuły przedstawiają badania w sposób pełniejszy i bardziej zrozumiały dla recenzenta. Chcę również podkreślić wysokie znaczenie naukowe wyników i badań zawartych w publikacjach. Liczę na to, że podczas obrony doktorant odniesie się do uwag zawartych w recenzji dotyczących części wprowadzającej oraz sposobu, w jaki ją przedstawił. Na podstawie roli, jaką doktorant odegrał w publikacjach stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej, licznych staży naukowych oraz nawiązanej przez doktoranta współpracy naukowej z wiodącą grupą wdrażającą nową technikę diagnostyczną w chorobach nowotworowych, wnioskuję o dużej wiedzy i doświadczeniu, jakie posiada doktorant, które ze względu na przyjętą formę *Wprowadzenia* nie mogły być w pełni ukazane.

Jeżeli chodzi o przygotowanie rozprawy doktorskiej od strony edytorskiej i graficznej, to muszę wspomnieć o pojawiających się błędach gramatycznych i interpunkcyjnych, które zapewne spowodowane są zbyt dosłownym tłumaczeniem z języka angielskiego fragmentów publikacji wchodzących w skład rozprawy. W recenzowanym *Wprowadzeniu* autor zamieścił wyłącznie wyniki, które zawarte są w przedstawianych publikacjach. Brak tu jakichkolwiek rysunków czy schematów wprowadzających czytelnika w podstawy opisywanych zjawisk fizycznych i użytych technik eksperymentalnych – szkoda, bo z pewnością stanowiłyby one wartość dodaną rozprawy doktorskiej.

Pan mgr inż. Karol Kołodziejski, po załączonych kopiach artykułów naukowych, wchodzących w skład rozprawy doktorskiej, przedstawia doświadczenie zawodowe oraz dorobek naukowy niewchodzący w skład monotematycznego cyklu będącego podstawą rozprawy doktorskiej. Autor listuje liczne staże naukowe, jakie odbywał w zagranicznych jednostkach naukowych. Dalej znajdujemy oświadczenia o indywidualnym wkładzie współautorów w powstanie każdej z trzech wymienianych publikacji naukowych. Kandydat przedstawił również wymagane prawem zgody Komisji Bioetycznej. Na końcu dowiadujemy się o współautorstwie doktoranta w siedmiu innych publikacjach naukowych. Świadczy to niewątpliwie o dużym zaangażowaniu mgra inż. Karola Kołodziejskiego w pracę naukową. Warto wspomnieć, iż tematyka pozostałych publikacji naukowych wykracza poza ramy prezentowane w rozprawie doktorskiej i dotyczy również teorii relaksacji NMR w różnych układach molekularnych. Fakt ten zdaje się potwierdzać kwalifikacje mgra inż. Karola Kołodziejskiego.

Podsumowując, opierając się na przedstawionych w rozprawie doktorskiej artykułach naukowych, których kandydat do stopnia doktora jest pierwszym autorem oraz oświadczeniach współautorów i kandydata potwierdzających jego wkład w powstanie tychże artykułów stwierdzam, że praca Pana mgra inż. Karola Kołodziejskiego spełnia kryteria ustawowe stawiane rozprawom doktorskim w zakresie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, zdefiniowanych w art. 13 ustawy z dnia 20 lipca 2018r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce.

Wnoszę o dopuszczenie doktoranta do publicznej obrony rozprawy.


Michał Bielejewski

