

Poznań, 24 maja 2023 r.

dr hab. Kosma Szutkowski, Prof. UAM

Centrum NanoBioMedyczne

Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu

Ocena rozprawy doktorskiej Pani mgr inż. Weroniki Mazur pod tytułem „*The development of NMR imaging applications for nano- and micrometric porous systems in the presence of non-uniform magnetic field gradients*”.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska została wykonana pod kierunkiem Prof. AGH dra hab. Artura T. Krzyżaka oraz Prof. dra hab. Czesława Kapusty. Praca została napisana w j. angielskim, w sposób zwięzły, typowy dla niektórych rozpraw doktorskich przygotowywanych za granicą, składających się z krótkiego wstępu oraz sześciu opublikowanych i powiązanych tematycznie artykułów naukowych. Dysertacja ma nietypowy układ tj. nie jest klasycznie podzielona na rozdziały (pierwszy stopień numeracji), podrozdziały (drugi stopień numeracji) oraz paragrafy (trzeci stopień numeracji). Spis treści jest czytelny, lecz nie znajdziemy w nim informacji o publikacjach składających się na przedstawioną mi do oceny rozprawę. Dopiero na stronie 5, gdzie ponownie znajdujemy informację o układzie pracy, doktorantka informuje, że rozprawa składa się z sześciu publikacji. Reasumując, praca zawiera 69 stron opracowania teoretycznego oraz 79 stron zbioru ponumerowanych od A1 do A6 publikacji.

Część pracy zawierająca „motywację i cele” jest krótka, znajdziemy tam rys historyczny odkryć związanych z eksperymentami NMR oraz MRI z uwzględnieniem wkładu polskich naukowców z Krakowa. Doktorantka zwróciła uwagę na ciągły rozwój technik MRI przy jednoczesnym spadku liczby cytowań publikowanych prac, co jak wskazuje jest konsekwencją istniejących barier w praktycznym zastosowaniu metod MRI. Doktorantka chciałaby wyjść naprzeciw tym barierom oraz przetrzeć ścieżki ku nowym zastosowaniom technik MRI oraz NMR. Dużą szansę doktorantka upatruje w badaniach różnego rodzaju układów porowatych z naciskiem na postęp w ilościowej charakteryzacji tychże układów w nano- oraz mikro-skali, a jako główne wyzwanie autorka wyszczególniła występujące w nich niejednorodne pole magnetyczne oraz niejednorodny gradient pola magnetycznego. Należy przy tym zauważyć, że angielskie słowa „inhomogeneous” oraz „nonuniform” są często używane jako synonimy i bez precyzyjnej definicji podanie różnicy pomiędzy jednym i drugim może być trudne.

Najdłuższą częścią pracy jest „wstęp”, w którym znajdziemy cztery rozdziały dotyczące teorii NMR. Jako recenzent muszę zwrócić uwagę, że jak na tak szeroką tematykę pracy, znajdziemy zaledwie 25 odnośników literaturowych. Są też takie fragmenty, w których nie znajdziemy żadnego odnośnika literaturowego, (strony 13-17). Opisywane dane literaturowe, nierzadko mają kilkadziesiąt lat, były i są publikowane w setkach książek poświęconych tematyce NMR o czym należało wspomnieć. W opracowaniu podstaw NMR znajdziemy syntetyczny opis klasycznego oraz kwantowego zjawiska NMR. Jest to opis zjawiska dyfuzji translacyjnej oraz powiązanie go z eksperymentem PGSE NMR Stejskala-Tannera (ST) (równania 1.31-32) oraz uogólnionym równaniem Blocha-Torrey'a (BT), uwzględniającym współczynnik dyfuzji. Zabrakło jednak odnośnika do pracy źródłowej, opisującej eksperyment PGSE NMR i równania Stejskala-Tannera (Stejskal-Tanner, 1965).

Opis MRI w rozdziale 2 ma charakter ogólny. Część poświęcona selektywnemu wzbudzeniu na stronie 23 wydaje się nieadekwatna wzięwszy pod uwagę fakt, że selektywnym wzbudzeniem nazywamy użycie tzw. miękkich impulsów r.f. takich jak Gauss czy Sinc. Domyślam się, że ta część mogła dotyczyć szczególnego przypadku eksperymentów wykonywanych za pomocą NMR MOUSE, gdzie każdy, nawet najkrótszy radioimpuls jest selektywny ze względu na dużą wartość stałego gradientu pola magnetycznego. Ponownie zauważam pewien deficyt odnośników literaturowych np. równanie (2.3) na stronie 23 definiujące wektor falowy w przestrzeni k , jest zaczerpnięty z pracy Petera Mansfelda, której to informacji nie powinno brakować.

Rozdział 3 jest dość istotny w kontekście wykorzystywanych w pracy badań i dotyczy wpływu ograniczeń/barier geometrycznych analizowanych układów na czasy relaksacji oraz zjawisko dyfuzji. Być może w tym miejscu należałoby zauważyć, że tensor dyfuzji opisany w następnym rozdziale, jest wynikiem istnienia wspomnianych ograniczeń i być może te podrozdziały należałoby połączyć. Niemniej jednak w tym miejscu znajdziemy pewne kompendium informacji wprowadzające czytelnika w opis skomplikowanej dynamiki molekularnej, występującej w materii miękkiej oraz jej związku z badanymi za pomocą NMR czasami relaksacji poprzecznej T_2 , podłużnej T_1 , oraz dyfuzją translacyjną. Jest to kluczowa wiedza, którą doktorantka chciałaby spopularyzować. Doktorantka zapomniała w tym miejscu wspomnieć, że równanie 3.1 dotyczy nie tyle sekwencji CPMG co sekwencji CPMG w stałym gradiencie pola magnetycznego G i że gradient jest w tym miejscu wymieniony jako niejednorodność pola lokalnego, a zmniejszając odstęp między impulsami P_i możemy zmierzyć prawdziwy czas relaksacji poprzecznej. W innym przypadku mierzymy efektywny czas T_{2eff} co powinno znaleźć odzwierciedlenie we wzorze 3.1. Ponadto istnieją dodatkowe mechanizmy wpływające na czas relaksacji T_2 (równanie 3.2) takie jak wymiana chemiczna czy wymiana dyfuzyjna w polach lokalnych (np. model Carvera-Richardsa) i nie są to zaniedbywalne zjawiska, szczególnie w układach biologicznych. Istnieją techniki MRI takie jak CEST MRI, które wykorzystują to zjawisko w określonym celu. W dalszej części podrozdziału 3 znajdujemy opis dyfuzji, prawdopodobnie pochodzący z książki Paula Callaghana, czego można się tylko domyślać, ponieważ brak tutaj odniesienia literaturowego. Jest tam zawarty opis obrazowania w przestrzeni q za pomocą sekwencji Stejskala-Tannera PGSE NMR. We wzorze 3.17 na stronie 30 jest błąd tj. w definicji warunkowej funkcji gęstości prawdopodobieństwa $P(\mathbf{r}|\mathbf{r}',t)$ potęga $(-3/2)$ powinna wynosić (-1) , tak jak jest w pracy źródłowej. Jeżeli doktorantka poprawiła równanie to należałoby to w pracy odpowiednio skomentować. W tabelkach 1 i 2 umieszczono ogólne wyrażenia na amplitudę echa spinowego w eksperymencie PGSE NMR, równania te mogą w przyszłości znaleźć zastosowanie w eksperymentach MRI/DTI. Doktorantka wprowadza pojęcia typu SGP bez jakiegokolwiek informacji, że dotyczy to sekwencji PGSE NMR. Być może cały paragraf 3.3.1 powinien być opatrzony tytułem „ q -space imaging” podobnie jak jest to opisane w książkach Paula Callaghana oraz Williama S. Price’a. Zabrakło też informacji, że odwrotna transformata Fouriera sygnału echa spinowego $S(\mathbf{q})$ w przestrzeni q to właśnie propagator dyfuzji $P(\mathbf{R},\Delta)$. Co prawda wynika to z równania (3.15) ale pomogłoby to w zrozumieniu następnej części, gdzie doktorantka opisuje wpływ wybranych geometrii ograniczających dyfuzję na $S(\mathbf{q})$. Łatwo wykazać, że „short-time limit” w typowym eksperymencie PGSE jest nieosiągalny i szkoda, że w tym miejscu nie skupiono się na sekwencjach w stałym gradiencie pola magnetycznego, takich jak „constant gradient Hahn” oraz „stimulated echo” (SGSE, SGSTE, Bluemich), które *de facto* doktorantka wykorzystywała w badaniach (sekwencja SSE). Najbardziej adekwatną część wstępu znajdziemy w rozdziale 3.4, gdzie przedstawiono wpływ ograniczeń na pozorny współczynnik dyfuzji $D_{app}(t)$. Ta część teorii znalazła obszerne odzwierciedlenie w pracy A1. Generalnie doktorantka powołała się na model Mitry, który wiąże pozorny współczynnik dyfuzji ze

współczynnikiem powierzchni do objętości S/V , co ma kluczowe znaczenie w analizie układów porowatych. W tym miejscu doktorantka niedostatecznie jednak wyjaśniła na czym polega rola ograniczeń dla dyfuzji translacyjnej od razu przechodząc do pojęć typu współczynnik dyfuzji pozornej i efektywnej. Jako czytelnik doceniłbym fakt, że w opracowaniu znalazłby się np. rysunek wyjaśniający zjawisko perkolacji, z którą niewątpliwie mamy do czynienia dla D_{eff} większych od zera. Zależność $D_{\text{app}}(t)$ wynika wprost z równania Einsteina-Smoluchowskiego (oraz Sutherlanda) z tego względu, że bariery wydłużają trajektorię dla dyfuzyjnego ruchu molekuł. Efektem tego jest zmiana nachylenia $\langle Z(t)^2 \rangle$ w funkcji czasu.

Bardzo wartościową część rozprawy znajdziemy w podrozdziale 3.5 gdzie zaprezentowano modele dwumiejscowej wymiany dyfuzyjnej oraz jej wpływu na dwuskładnikowy zanik amplitudy echa spinowego w eksperymencie PGSE NMR. Doktorantka zaadoptowała te modele do eksperymentów w stałym polu magnetycznym, co jest uzasadnione. Domyślam się, że ze względu na niskie pole nie został w pracy poruszony wpływ wymiany chemicznej/dyfuzyjnej na sygnał NMR, gdzie czasy relaksacji T_2 mogą być drastycznie zmniejszone ze względu na ten mechanizm i jest to obserwowane w wysokich polach magnetycznych.

W rozdziale czwartym przechodzimy do obrazowania DTI. Znalazły się tam podstawowe definicje dotyczące macierzy \mathbf{b} , jej związku z wektorem \mathbf{g} oraz ideą pomiarów tensora dyfuzji \mathbf{D} w laboratoryjnym układzie współrzędnych, diagonalizacji i transformacji tensora do układu współrzędnych dyfundujących molekuł. Nadmienię tylko, że wartości własne $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$ nie są generalnie oznaczone i są to po prostu rozwiązania równania własnego. Nie jestem przekonany, czy przypisanie λ_1 do osi 'x' jak równaniu 4.3a jest prawidłowe. Wartości własne są po rozwiązaniu sortowane $\lambda_1 > \lambda_2 > \lambda_3$ po to, aby wyznaczyć wektor własny, wskazujący kierunek najszybszej dyfuzji, co jest później wykorzystane w traktografii DTI. W rozdziale 4.1 znajdziemy dyskusję błędów systematycznych w obrazowaniu DTI, co stanowi niezwykle przydatną kalibrację tensora dyfuzji, która, mam nadzieję zostanie upowszechniona. Pozwolę sobie zadać pytanie, mianowicie w *jaki sposób metoda koryguje kierunki wektorów własnych?* Wydaje mi się, że kierunki głównego wektora własnego są również kluczowe.

Część trzecia rozprawy pt. „osiągnięcia rozprawy”, dotyczy osiągnięć naukowych doktorantki i została podzielona na trzy rozdziały. Na samym początku pojawia się wprowadzenie do pracy, które w moim przekonaniu powinno znaleźć się na samym początku jako wprowadzenie do tematyki badawczej. Uzupełnienie tej części o aktualną literaturę, podkreśliłoby wagę i znaczenie badań. Wszystkie przedłożone prace były już recenzowane co ułatwia niejako proces oceny. Dlatego nie wgłębiając się za bardzo w szczegóły każdej z prac (łącznie 79 stron), postaram się wykazać najważniejsze osiągnięcia. Zdecydowanie zabrakło w pracy tzw. „supporting information” albowiem w publikacjach autorzy dosyć często się do nich odnoszą.

Rozdział pierwszy dotyczy postępów obrazowania NMR w badaniach biologicznych układów porowatych. Praca A1 poświęcona jest zaawansowanej analizie współczynników dyfuzji w modelowych komórkach drożdży, w której mgr inż. Weronika Mazur jest zarówno autorem wiodącym jaki i autorem korespondencyjnym. Uważam, że już sama ta praca stanowi znaczący wkład naukowy, mogący stanowić podstawę do nadania stopnia doktora o ile doktorantka zdecydowałaby się na inną formę przedkładanej pracy. Za szczególnie istotne uważam symulowanie zaników amplitudy ech spinowych na podstawie symulowanych współczynników dyfuzji za pomocą Monte Carlo. Na obronie pracy oczekiwałbym, aby doktorantka podała nieco więcej szczegółów, np. dotyczący algorytmu stosowanego w programie Matlab. Metoda MC nie jest metodą dynamiczną w odróżnieniu do dynamiki

molekularnej, a konfiguracje położeń molekuł akceptowane w poszczególnych krokach zależą od tego czy energia układu jest mniejsza czy większa. *W jaki sposób doktorantka uzyskała współczynniki dyfuzji?* W pracy badano próbkę, składającą się z komórek drożdży piekarskich. Badania wykonano za pomocą spektrometru Magritek oraz powierzchniowego magnesu stałego typu MOUSE. Praca składa się ze wstępu, materiałów i metod, wyników oraz dyskusji. Publikacja jest bardzo obszerna co niewątpliwie jest odzwierciedleniem dużego wkładu doktorantki w powstawanie artykułu. Ambitne cele badań polegające na powiązaniu poszczególnych współczynników dyfuzji zostały zrealizowane i podsumowane w Tab.1 pracy A1. Przyporządkowanie współczynników dyfuzji do poszczególnych elementów strukturalnych komórek takich jak cytoplazma, jądro komórkowe, wakuola, mitochondrium czy ściana komórkowa. Jest to niezwykle interesujące i rozstrzygające wiele problemów, ale jako eksperymentator chciałbym poznać szczegóły symulacji współczynników dyfuzji np. w ścianie komórkowej, składającej się głównie z polisacharydów i białek. Jaka jest geometria takiego układu i czy wzięto pod uwagę 2-wymiarowy charakter dyfuzji do symulacji amplitudy echa spinowego? W szczególności chodzi mi o Rys.3 w pracy A1. *Czy doktorantka mogłaby pokazać podczas obrony przykładową analizę sygnału NMR wraz z dopasowaniem TDDC z Rys.3.* We wzorze (1) przedstawiono unormowany sygnał amplitudy echa spinowego. Zakładając, że procedura normalizacji polega na zmierzeniu amplitudy echa E_0 dla najmniejszej wartości τ . Czy zależność od czasu relaksacji T_1 powinna zniknąć? Czy możliwe, że we wzorze 1 zamiast t_m/T_1 powinno znaleźć się τ/T_1 ?

Praca A2 dotyczy szeregu eksperymentów korelacyjnych w mezynechemalnych komórkach macierzystych (z pępowiny). Doktorantka jest drugim wiodącym autorem, a jej wkład polegał na analizie danych, interpretacji wyników, symulacjach Monte Carlo, brała czynny udział w przygotowywaniu manuskryptu. *Kto wykonywał pracę badawczą?* Badania zostały przeprowadzone za pomocą dwóch spektrometrów odpowiednio w polu 0,05 T (badania relaksacyjne (T1-IR, CPMG oraz dyfuzyjne z wykorzystaniem PGSE NMR). Wyniki z tych badań w postaci dwuwymiarowych map korelacyjnych T_1 - T_2 , D- T_2 zostały przedstawione Tab.1. Druga część badań NMR została wykonana za pomocą systemu Magritek MOUSE (jak w pracy A1). Na Rys.2 znajdziemy wyniki analizy wieloeksponecjalnych odrostów magnetyzacji (czas T_1) oraz zaników amplitudy echa spinowego (T_2). *Dlaczego czas relaksacji T_2 dla roztworów (b), (c) oraz (d) rośnie wraz ze stężeniem komórek WJMSC (Tab.1a, druga kolumna)?* Oczekiwałbym odwrotnej zależności. Rys.4 jest nieczytelny, aczkolwiek widać, że są to najprawdopodobniej dane wejściowe do odwrotnej dyskretnej transformaty Laplace'a (ILT). Z mojego doświadczenia wiem, że tego typu rozrzut generuje artefakty. *Czy dane były w jakikolwiek sposób wygładzane przed transformacją ILT?* Podsumowując praca oraz uzyskane wyniki stanowią ważny krok w kwestiach zastosowania stosunkowo taniej aparatury NMR do badań układów, które ze względu na czułość wymagają magnesów nadprzewodzących. Ponadto praca jest unikalna również z tego względu, że łączy metody PGSE NMR z impulsowym gradientem pola magnetycznego z wynikami uzyskanymi za pomocą eksperymentów SGSE oraz SGSTE (NMR MOUSE). Niezwykle ciekawym osiągnięciem jest uzyskanie współczynników dyfuzji dla pojedynczej warstwy komórek WJMSC.

Rozdział 2 poświęcony jest nowym zastosowaniom w medycznym MRI. Udział procentowy doktorantki w pracach A3 oraz A4 jest stosunkowo wysoki, brała ona udział w analizie danych, interpretacji wyników oraz wizualizacji mięśni chorego obciążonego chorobą tętnic obwodowych. Wziąwszy pod uwagę profil badawczy doktorantka analizowała dane DTI pokazane na Rys.1, a także wykonała analizę i wizualizację na Rys.3. W analizie wyników skupiono się na mięśniach w dolnej części nogi (SOL, soleus medialis), mięśniu nogi gastrocnemius medialis (GM), leżącym po stronie zewnętrznej nogi i powyżej SM oraz na mięśniu łydki anterior (TA). W pracy tej wykorzystano technikę normalizacyjną BSD-

DTI i wykazano, że wartości własne tensora dyfuzji bez kalibracji są przeszacowane co pokazuje jak istotną kwestią jest zastosowanie kalibracji niejednorodności w eksperymentach opartych o impulsowy gradient pola magnetycznego. Z podanych w części eksperymentalnej danych wynika, że rozmiar woksela wynosił 15x13x8 mm natomiast na rysunku 2 przekrój poprzeczny nogi zajmuje praktycznie całe VOF. *Czy noga pacjenta miała rzeczywiście ok 60 cm średnicy?* Praca A4 jest kontynuacją pracy A3 i wnioski płynące z uzyskanych wyników są w zasadzie takie same.

Trzeci rozdział dotyczy nowych zastosowań obrazowania NMR dla próbek geologicznych. Wziąwszy pod uwagę opis pracy na stronie 5, publikacje A5 oraz A6 są zamienione kolejnością omawiania co jest wynikiem drobnego błędu redakcyjnego.

Praca A5 została opublikowana w JGR Solid Earth, udział procentowy doktorantki w tej pracy wynosił 25%. Przedstawione w pracy wyniki stanowi ona duże osiągnięcie eksperymentalne. Jako obiekt badawczy wykorzystano węgiel wapnia (carbonate) czyli skałę wapienną. Uzyskanie wyników DTI takich jak przedstawionych na Rys.3 jest dużym osiągnięciem z tego względu, że woda w układach porowatych charakteryzuje się krótkim czasem relaksacji T_2 , a czułość tego typu eksperymentów jest bardzo niska. Być może zastosowanie wysokiego pola i częstości 400 MHz okazało się kluczowe. Interesujące jest to, że uzyskane wartości współczynników dyfuzji niewiele odbiegają od tych dla czystej wody (2x mniejsze). Praca ta z pewnością otwiera drogę ku analizie np. dyfuzji węglowodorów w łupkach, może znaleźć szerokie zastosowanie w przemyśle petrochemicznym. W jaki sposób wyznaczono „tortuosity” z danych DTI? W dyskusji pojawiła się część poświęcona modelowi Mitry. Czy ta część pracy dotyczy uzyskanych wyników eksperymentalnych czy jest to dopiero w planach?

Praca A6 została opublikowana w renomowanym czasopiśmie The Journal of Physical Chemistry C. Udział doktorantki wynosi 20%. W badaniach wykorzystano próbki krzemienia w stanie natywnym (N), wysuszonym (D) oraz nasączonym wodą (S). Eksperymenty wykonano w niskim polu 0,05 T za pomocą sekwencji T1-IR oraz CPMG (Rys.1). Główne wyniki analizy przedstawiono na Rys.2 gdzie pokazano rozkłady czasów relaksacji T1, T2 dla czterech różnych próbek w stanach N, D oraz S. Próbki różniły się głównie zawartością hematytu (od 0,92% dla AK1 do 1,45% dla AK4). Uzyskane wyniki porównano z danymi literaturowymi dla krzemionek porowatych (SBA-15, duże pory ok 30 nm) oraz MCM-41 (małe pory, ok 2-10 nm). *W jaki sposób dane PSD pokazane na Rys.2 oraz Rys.7 korelują z rozmiarami porów dla układów modelowych (Tab.7)?*

Praca niewątpliwie stanowi bardzo wartościowy przykład analizy dla układów, które są wyjątkowo trudne do badań za pomocą technik NMR.

Drobne błędy i uwagi zamieszczam poniżej:

Strona 15. Sformułowanie „*the most popular is to tip the magnetization by the angle of 90° in order to obtain the maximal signal, however, lower angles can be useful for fast imaging sequences*”. Myślę, że impuls $\pi/2$ jest nie tyle popularny co po prostu niezbędny w wielu eksperymentach NMR, natomiast impulsy niskokątowe występują w takich eksperymentach jak DANTE czy w obrazowaniu MRI za pomocą ech gradientowych. W przeważającej części eksperymentów NMR nieidealne impulsy są źródłem tzw. niechcianych koherencji i ech spinowych, m.in. z tego powodu stosuje się tzw. cyklowanie fazy niwelujące niedoskonałości impulsów czy też dodatkowe impulsy gradientowe.

Strona 16. Doktorantka pisze, że współczynnik dyfuzji zależy od rozmiaru molekuł. O ile jest to prawda, o tyle wiadomo również, że współczynnik dyfuzji zależy również od kształtu

dyfundujących molekuł, a także od współczynnika lepkości i temperatury. Warto byłoby już w tym miejscu nadmienić, że w ogólności współczynnik dyfuzji jest tensorem, ta informacja pojawia się dopiero później w opisie DTI MRI.

Strona 23. W drugim zdaniu czytamy: „At the heart of MRI lies the dependence of Larmor frequency [...] imaged nuclei given by (2.20).” Myślę, że w tym miejscu chodziło o odniesienie do równania (1.19). Dlatego muszę zauważyć, że doktorantka w podrozdziale 2 zmieniła sposób odnoszenia się do równań. Ta niespójność trochę utrudnia czytanie pracy.

Strona 25. W ostatnim akapicie czytamy, że technika EPI jest najbardziej popularną techniką akwizycji. Ja bym powiedział, że najpopularniejsze są techniki multi-slice multi-echo czy techniki echa gradientowego z niskokątowymi impulsami r.f. Zabrakło tutaj krótkiego wprowadzenia do ścieżek koherencji w przestrzeni k , po to aby wyjaśnić w jaki sposób tworzy się echo spinowe w zwykłym eksperymencie PGSE z impulsowym gradientem pola magnetycznego czy też echem gradientowym z jednym impulsem r.f. gdzie ścieżki koherencji przechodzi się za pomocą bipolarnych impulsów gradientowych. Podobna analiza przydałaby się również do analizy SGSTE tj. sekwencji echa stymulowanego w stałym gradiencie pola magnetycznego (Blumich, JMR, 180 (2006), 229-235). W pracy A1 jest to błędnie nazwane jako SSE (Fig. S2 w pracy A1).

Strona 29. Pojawia się prawo Ficka, ale nie wiadomo czy pierwsze prawo Ficka, czy drugie prawo Ficka. Czy dyfuzja jest wynikiem gradientu stężenia czy może wynika ze stochastycznego ruchu molekuł rozpuszczalnika? **Dlaczego równanie 3.9 jest dobrą alternatywą dla prawa Ficka?**

Strona 29. Pojawia się odniesienie do równania 2.23, a powinno być odniesienie do 1.23. Odnośnik do (9) nie istnieje.

Strona 30. Równanie 3.17. Zamiast $(-3/2)$ w potęgze powinno być (-1) .

Strona 32. Zdanie: „As shown by the Einstein-Smoluchowski equation diffusion coefficient is dependent on the observation time”. To zdanie jest nieprawdziwe. O ile przesunięcie średniokwadratowe dane równaniem 1.23 zależy od czasu, o tyle D jest stałą, która wiąże nachylenie $\langle Z(t)^2 \rangle$ z czasem.

Strona 40. Sformułowanie „readout” jest używane w kontekście MRI gdzie podczas detekcji włączany jest gradient pola magnetycznego. Lepsze byłoby określenie „spin-echo detection”.

Rozprawa wraz z publikacjami jest bardzo obszerna, zawiera wiele interesujących oraz unikalnych wyników badań i omówienie wszystkiego wymagałoby dłuższej recenzji. Dorobek doktorantki jest imponujący, a wszystkie wyniki będące częścią rozprawy zostały opublikowane w recenzowanych czasopismach. Przedstawione w niniejszej ocenie uwagi krytyczne nie umniejszają wartości wyników naukowych, aczkolwiek praca miałaby większą wartość gdyby wstęp był lepiej przemyślany.

Stwierdzam, że badania oraz rozwiązanie problemu są nowatorskie oraz spełniają wymogi określone w art.187 ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce z dnia 20 lipca 2018 roku. Wnoszę do Rady Dyscypliny Nauki Fizyczne Akademii Górniczo-Hutniczej im. Stanisława Staszica w Krakowie o dopuszczenie Pan mgr inż. Weroniki Mazur do dalszych etapów postępowania w przewodzie doktorskim.