



ZAKŁAD FIZYKI BIOMEDYCZNEJ  
INSTYTUT FIZYKI DOŚWIADCZALNEJ  
WYDZIAŁ FIZYKI  
UNIwersytet Warszawski

ul. Pasteura 5, 02-093 Warszawa, telefon: +48 22 5532870

dr hab. Jarosław Żygierewicz, prof. ucz.  
Zakład Fizyki Biomedycznej  
Instytut Fizyki Doświadczalnej  
Wydział Fizyki UW

Warszawa 30.04.2024

## Recenzja

Przedmiotem recenzji jest rozprawa doktorska mgr inż. Mateusza Ozimka zatytułowana: "Zastosowanie wybranych metod entropowych w badaniach EKG". Recenzję opracowano na zlecenie Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Fizyczne Politechniki Warszawskiej.

### 1. Uwagi ogólne i wprowadzające

Oceniana rozprawa dotyczy oceny możliwości zastosowania wybranych metod wykorzystujących pojęcia entropii informacji do wspomagania diagnostyki kardiologicznej w oparciu o sygnał EKG. Jest to niewątpliwie rozprawa interdyscyplinarna wymagająca od Autora połączenia wiedzy z medycyny, inżynierii biomedycznej i informatyki. Składa się z dziewięciu rozdziałów, ich kolejność i treść omówię poniżej. Piśmiennictwo, do którego odwołuje się Doktorant obejmuje 145 pozycji, w większości są to specjalistyczne artykuły z renomowanych czasopism recenzowanych. Dobór piśmiennictwa świadczy o dobrym rozeznaniu Autora w dziedzinie, której dotyczą jego badania.

### 2. Opis i ocena pracy

**Rozdział 1** przedstawia cele i motywację podjętych w rozprawie badań. Głównym celem określonym przez Autora jest zbadanie przepływu informacji pomiędzy „rytmem serca a repolaryzacją komór”. Sformułowanie to jest trochę żargonowe. Z dalszej treści rozprawy wynika, że chodzi o przepływy informacji między różnymi szeregami czasowymi wyznaczonymi na podstawie sygnału EKG. Według mnie warto było już w rozdziale 1 zaznaczyć, że prezentowane badania mają charakter eksploracyjny. W rozdziale tym zdefiniowane są też tezy pracy i zarysowany jest układ pracy.

**Rozdział 2** jest wprowadzeniem do klinicznie użytecznych nieinwazyjnych zapisów elektrycznej czynności serca. Zdefiniowane są charakterystyczne elementy sygnału EKG: interwały i amplitudy załamek. Krótko opisane są też trzy schorzenia: syndrom wydłużonego odstępu QT, choroba wieńcowa i kardiomiopatia przerostowa, w których diagnostyce wykorzystywane jest EKG. Autor wskazał cechy sygnału istotne do diagnozowania tych

schorzeń i zwrócił uwagę na ograniczenia wpływające na czułość i specyficzność standardowo wykorzystywanych testów diagnostycznych.

**Rozdział 3** opisuje repertuar metod zastosowanych w rozprawie do analizy badanych szeregów czasowych. Autor zaznaczył, że analizy wykonane w rozprawie dotyczą interwałów RR, czyli bez usuwania jakichkolwiek załamek. Doktorant wspomina, za literaturą, podstawowe miary liniowe zmienności rytmu serca w dziedzinie czasu. Nieco szerzej opisane są, za właściwą literaturą, miary nieliniowe oparte na pojęciu entropii informacji. W szczególności objaśnione zostały metody dekompozycji entropii na miary umożliwiające analizę relacji jedno, dwu i trójwymiarowych, a także entropia próby i entropia Tsallis. Autor krótko opisał istotę klasyfikacji binarnej za pomocą drzew decyzyjnych, z uwzględnieniem lasów losowych oraz metodę SVM. Przypomniał też miary jakości klasyfikacji binarnej oparte na macierzy pomyłek, które będą wykorzystane w dalszej części pracy. Tu, w repertuarze miar zabrakło mi miary AUC, wywodzącej się z analiz ROC, która w odróżnieniu od przytoczonych miary jakości, nie zależy od progów decyzyjnego.

**Rozdział 4** stanowi opis danych wykorzystanych w rozprawie i technik ich wstępnego przetwarzania. Autor słusznie zwraca uwagę na duże znaczenie poprawnego przeprowadzenia tego kroku, w którym z surowego sygnału wyznacza się odpowiednie szeregi czasowe. W szczególności trudnym zagadnieniem jest wyznaczanie końca załamka T. Autor opisał dwa algorytmy. Algorytm przedstawiony jako "pierwszy", który nie został ostatecznie wykorzystany w dalszej części pracy, został opisany przez Autora dokładniej. Natomiast algorytm wyznaczania końca załamka T zaczerpnięty z biblioteki Neurokit2, który został wykorzystany do przygotowania wyników opisywanych w Rozprawie, został opisany jakby był "czarną skrzynką". Zabrakło mi tu nakreślenia koncepcji działania tego algorytmu. Nie do końca rozumiem też argument przedstawiony na str. 30, że automatyzacja procesu wyznaczania interwałów QT ograniczyła w istotny sposób liczbę zapisów, które można wykorzystać do dalszych badań. Brakuje mi rycin przedstawiających przykładowe pozytywne i negatywne próby wyznaczenia badanych interwałów.

Kolejnym istotnym zagadnieniem przygotowania danych opisanym przez Autora jest usuwanie niestacjonarności – istotne dla prawidłowego estymowania miar entropowych. Rozbicie opisu metod usuwania trendu na sekcje 4.3 i 4.8 wydaje mi się nieco dezorientujące czytelnika. Ponadto wątek z sekcji 4.6 wydaje się być kontynuowany w sekcji 4.8, ale po drodze wtrącona jest sekcja 4.7 na inny temat. Podobnie problem opisywany w paragrafie 4.1.2 jest dalej dyskutowany w paragrafie 4.9.

Do wyznaczania miar entropowych wykorzystane zostały gotowe narzędzia z publicznie dostępnej biblioteki Matlabowej. W paragrafie 4.4 przytoczone są pewne hiperparametry ustawione dla estymatora, ale nie podano uzasadnienia takiego konkretnie wyboru. Natomiast jest solidne uzasadnienie rezygnacji z robienia korekcji interwałów QT.

Prosiłbym o skomentowanie wyników i rozbieżności widocznych w tabeli 4.7 i 4.8 w kontekście problemu wielokrotnych porównań.

**Rozdział 5** jest najbardziej obszernym elementem rozprawy. Dotyczy oceny możliwości rozpoznania pacjentów z LQTS od zdrowych za pomocą wybranych metod liniowych i entropowych. Zaprezentowane są porównania średnich i standardowych odchyłeń dla poszczególnych badanych szeregów czasowych i miar RMSSD oraz pRR50. Odnotowano występowanie lub brak występowania istotnych statystycznie różnic i odniesiono się do analogicznych doniesień w literaturze.

Sekcja 5.2 prezentuje porównanie entropii Shanona i jej składowych: nowej informacji i entropii własnej dla osób zdrowych i cierpiących na LQTS. Dla szeregów QT autor zaobserwował rozbieżność wyników ze swoimi wcześniej opublikowanymi wynikami. Wskazał kilka możliwych przyczyn tych rozbieżności, jednak nie zaprezentował testów



poszczególnych przyczyn. W szczególności interesującym mogłoby być zweryfikowanie możliwości, że ta rozbieżność dotyczy konkretnej podgrupy pacjentów z LQTS1.

Sekcja 5.3 opisuje dwuwymiarowe przepływy informacji pomiędzy badanymi szeregami czasowymi za pomocą miary TE (transfer entropy) zwracając uwagę na widoczne asymetrie i różnice w tych przepływach dla grupy zdrowych i chorych. Sekcja 5.4 opisuje wyniki uzyskane dla indeksu kierunkowości transferu entropii dla badanych szeregów czasowych.

Wyniki zaprezentowane w sekcji 5.5 wskazują na to, że jedno i dwuwymiarowe markery entropowe wyraźnie różnicują typy LQTS 1 i 2 w oparciu o dane z badania holterowskiego w badanej populacji i są zachęcające do stworzenia stosunkowo prostego i taniego testu przesiewowego wykorzystującego tę technikę.

Sekcja 5.6 i 5.7 wyraźnie demonstruje, że entropie trójwymiarowe szeregów RR, QT i DI różnicują zdrowych od chorych na LQTS w znacznie większym stopniu niż klasycznie wykorzystywany wskaźnik QTc.

W sekcji 5.8 zaraportowano wyniki wskazujące na niewielki wpływ beta-blokerów na przepływ informacji w sieci fizjologicznej reprezentowanej za pomocą badanych szeregów czasowych.

W sekcji 5.10 Autor wykonał ciekawą próbę wykorzystania różnych miar entropowych do stworzenia klasyfikatora w oparciu o techniki uczenia maszynowego. Wątek ten został jednak opisany bardzo skromnie. Do możliwości reprodukcji wyników zabrakło informacji o dokładnej konstrukcji wektora cech wejściowych. Został również wspomniany, ale nie zaprezentowany dla wykonanego eksperymentu numerycznego aspekt wyjaśnialności otrzymanych modeli, a byłoby bardzo interesujące sprawdzenie czy modele wykorzystwały faktycznie te cechy, które w poprzednich podrozdziałach zostały opisane jako wyraźnie różnicujące grupę chorych od zdrowych.

Na podstawie wyników zaprezentowanych w sekcji 5.11 Autor zasugerował, że SampleEntropy jest miarą mniej różnicującą zdrowych od chorych niż opisywane poprzednio TE.

W sekcji 5.12 zostały zaprezentowane wyniki analiz z zastosowaniem entropii Tsalissa. Nie do końca jest dla mnie jasne jakie testy statystyczne zostały wykonane w przypadku multiskalowym. Z jednej strony rozrzut danych wydaje się być tak duży, że niemal nie widać różnic pomiędzy wartościami dla zdrowych i dla chorych z drugiej strony testy dla różnych skal czasowych wydają się tworzyć rodzinę testów, czyli należałoby w jakiś sposób uwzględnić problem wielokrotnych porównań.

**Rozdział 6** Rozpoczyna się od przedstawienia motywacji do rozwoju technik wykorzystujących nieinwazyjne EKG ze względu na to, że w chorobie wieńcowej blisko połowa chorych ma w standardowej analizie prawidłowe EKG. Autor raportuje istotne statystycznie różnice dla chorych z chorobą wieńcową względem zdrowych w pewnych jednowymiarowych miarach entropowych niektórych spośród rozważanych szeregów czasowych oraz niektórych przepływów informacji mierzonych za pomocą TE i indeksu kierunkowości. Chciałbym się upewnić, że podobnie jak dla LQTS została tu wykonana pełna seria testów wszystkich rozważanych miar dla wszystkich szeregów czasowych, a zaraportowane zostały jedynie te, dla których uzyskano istotną statystycznie różnicę? Jest to istotna informacja w podejściu eksploracyjnym i niezbędna, jeśli chciałoby się zastosować poprawki na wielokrotność porównań w podejściu weryfikacji hipotez. W badaniach dotyczących entropii próby (SampEntropy) Autorowi również udało się wskazać kilka obiecujących miar różnicujących osoby zdrowe od osób z chorobą wieńcową, przy czym zwrócił uwagę na znaczenie uwzględnienia informacji z danych zastępczych.

**Rozdział 7** ocenia zastosowanie miar entropowych do różnicowania chorych na kardiomiopatię przerostową od zdrowych. Autor przeprowadził szereg analiz, podobnie jak w

Rozdziale 5 pokazując, że również w przypadku kardiomiopatii przerostowej miary entropowe wykazują istotne różnice w stosunku do grupy zdrowych.

**Rozdział 8** zawiera podsumowanie wyników uzyskanych w ramach rozprawy i ich odniesienie oraz interpretację w kontekście wiedzy literaturowej.

Praca kończy się przedstawieniem perspektyw dalszych kierunków badań dotyczących wykorzystania miar entropowych do wspomaganie diagnostyki kardiologicznej. Dla wielu miar uzyskano, że badane statystyki są niezwykle mało prawdopodobne przy hipotezie zerowej o braku różnic pomiędzy grupami. Rozprawa ma charakter badań eksploracyjnych, choć Autor tego nie podkreślił wyraźnie. Niemniej zabrakło mi nieco jawnej refleksji nad problemem wielokrotnych porównań.

Drobny edytorski - w Rozdziale 8 występują błędy w numeracji odnośników do rysunków: numeracja rysunków jest od 8.1 do 8.3, a ich odwołaniami w tekście są 9.1 - 9.3.

### 3. Podsumowanie i wniosek końcowy

Podsumowując, uważam, że Autor wykonał bardzo dużo solidnej pracy badawczej ukazując oryginalne rozwiązanie problemu naukowego stanowiącego temat rozprawy i sprecyzowanego w rozdziale 1. Wykazał się też ogólną wiedzą teoretyczną dotyczącą zarówno analizy szeregów czasowych jak i zagadnień związanych z fizjologią serca w normie i patologii. Oceniana praca dowodzi także umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Stwierdzam, że przedłożona do zaopiniowania rozprawa doktorska Pana mgr. inż. Mateusza Ozimka, nie wymaga uzupełnień ani poprawek i spełnia warunki i wymagania stawiane rozprawom doktorskim, określonym w art. 187 ust. 1 i ust. 2 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce (Dz.U. z 2018 poz. 1668 z późn. zm.) i wnoszę o dopuszczenie jej do publicznej obrony.

