



dr hab. Piotr Suffczyński, prof. UW

Zakład Fizyki Biomedycznej

Instytut Fizyki Doświadczalnej

Wydział Fizyki UW

tel. 22 55 32 870

e-mail: Piotr.Suffczynski@fuw.edu.pl

Warszawa 15.05.2025

Recenzja

Przedmiotem recenzji jest rozprawa doktorska mgr inż. Małgorzaty Andrzejewskiej-Ozimek, nosząca tytuł: Nieodwracalność w czasie w ocenie stanu układu krążenia człowieka. Promotorem pracy jest Pan Prof. dr hab. Jan Jacek Żebrowski. Recenzję opracowano na zlecenie Przewodniczącego Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Fizyczne PW, Pana Prof. dr. hab. inż. Jerzego Antonowicza.

1. Uwagi ogólne i wprowadzające

Zagadnienia wchodzące w skład opiniowanej rozprawy należą do interdyscyplinarnej i dynamicznie rozwijającej się dziedziny nauki zajmującej się badaniem układów o wysokim stopniu złożoności. Przykładem takiego systemu jest układ krążenia człowieka, w którym występują nieliniowe zależności i sprzężenia pomiędzy jego elementami. Dodatkowo, system ten uważany jest za samoorganizującą się i nieodwracalną strukturę dyssypacyjną, która optymalizuje rozpraszanie energii i maksymalizuje produkcję entropii. Zgodnie z tą hipotezą, postawioną przez kanadyjskich badaczy w roku 2012, rozprawa skupia się na badaniu nieodwracalności w czasie sygnałów fizjologicznych opisujących aktywność elektryczną serca. Przeprowadzenie takich badań uważam za znakomity pomysł. Po pierwsze, są to badania interdyscyplinarne, które łączą w sobie wiedzę z różnych dziedzin, takich jak fizyka, biologia i medycyna oraz przetwarzanie i analiza sygnałów. Po drugie, nowatorskie spojrzenie od strony fizyki statystycznej na aktywność elektryczną serca u osób obciążonych chorobami układu sercowo-naczyniowego może przyczynić się lepszemu zrozumienia ich przyczyn oraz do opracowania lepszych metod diagnostycznych, a nawet i terapeutycznych. Po trzecie, wyniki te mogą mieć szerokie znaczenie naukowe, dając znaczący wkład do fascynującej dziedziny fizyki układów fizjologicznych. Chciałbym zatem już na początku tej

recenzji wyrazić moje uznanie za nowatorską tematykę pracy i za jej wkład w rozwój metodologii zdobywania informacji o systemach złożonych, przyczyniającej się do postępu w obszarze klinicznych metod diagnostycznych.

2. Ogólna ocena i struktura pracy

Rozprawa ma typową kolejność rozdziałów, którą rozpoczyna krótkie omówienie celu pracy i motywacji do podjęcia badania nieodwrotności sygnałów elektrokardiograficznych (EKG), wraz z postawionymi hipotezami badawczymi (rozdział 1). Następnie pojawia się dobrze opisane wprowadzenie (rozdział 2). Szczegółowe omówienie metod i danych stosowanych w pracy obejmują rozdziały 3 i 4. Kolejny, 5-ty rozdział obejmuje zastosowanie wybranych metod analizy do symulowanych szeregów czasowych. Praktyczne zastosowanie opracowanych metod do danych rzeczywistych jest opisane w rozdziałach 6 i 7. Ostatni

rozdział pracy (8) obejmuje dyskusję i wnioski.

Całość omówionej wyżej zawartości pracy robi dobre wrażenie. Praca zawiera imponujący materiał badawczy, składający się z dużej liczby porównań pomiędzy pacjentami i osobami zdrowymi, za pomocą wielu narzędzi badawczych. Czytając rozprawę można się upewnić co do trzech rzeczy:

- Autorka wykazuje analityczne podejście i kompleksowo analizuje postawiony problem, badając wiele jego aspektów.
- W zakresie analizy sygnałów Autorka wykazuje się skrupulatnością i uważnością, wykonując liczne testy mające na celu ocenę stabilności i ograniczeń wybranych metod przed ich zastosowaniem do danych rzeczywistych.

- Praca dowodzi, że Autorka potrafi samodzielnie prowadzić badania naukowe, a uzyskane przez nią wyniki są rzetelne i wiarygodne, co świadczy o jej wysokim stopniu dojrzałości badawczej.

Przedstawione powyżej argumenty stanowią podstawę pozytywnej oceny recenzowanej rozprawy. Należy jednak zauważyć, iż w pracy występują drobne niedociągnięcia, a zakres analiz statystycznych mógłby być nieco poszerzony. W dalszych partiach niniejszej recenzji podejmę próbę szczegółowego uzasadnienia mojej wysokiej oceny wartości naukowej rozprawy, jak również wskazać elementy, które – w mojej ocenie – mogłyby zostać lepiej

dopracowane.

3. *Opinia szczegółowa*

W rozdziale otwierającym pracę (rozdział 1), Autorka opisuje kontekst i cele swoich badań oraz postawione hipotezy badawcze. Przekonująco uzasadnia wybór nieliniowych metod analizy stosowanych w pracy, wspominając o najczęściej wykorzystywanych w tej dziedzinie podejściach takich jak miary entropii, przekroje Poincare, czy beztrendowa analiza fluktuacji. Przechodząc do postawionych hipotez badawczych, Autorka wymienia trzy hipotezy dotyczące szacowania nieodwracalności sygnałów w czasie za pomocą grafów widoczności. Pojawienie się tych metod w hipotezach na tym etapie może zaskakiwać, gdyż czytelnik nie miał jeszcze okazji się z nimi zapoznać. Uzupełnienie rozdziału wstępnego o krótkie wprowadzenie do tego zagadnienia, wraz z odniesieniem, że pełne omówienie pojawi się w rozdziale trzecim, pozwoliłoby na bardziej gładkie przejście od celów rozprawy do jej hipotez. Dodatkowy zaskoczeniem jest fakt, że hipotezy dotyczą tylko grafów widoczności, lecz żadna z nich nie odnosi się do innych metod i zagadnień omawianych w pracy takich jak miary asymetrii, wpływ niestacjonarności czy też porównanie metod liniowych i nieliniowych. Mimo że grafy widoczności są najbardziej nowatorską i złożoną metodą stosowaną w pracy, sformułowanie hipotez dotyczących pozostałych przeprowadzonych analiz, przyczyniłoby się do większej przejrzystości pracy.

Rozdział drugi, poświęcony zagadnieniu nieodwracalności w czasie w kontekście szeregów czasowych, w znacznym stopniu podnosi ogólne wrażenie i kompensuje niedostatki zauważalne w rozdziale pierwszym. Obejmuje on rozważania na temat procesów nieodwracalnych w ujęciu fizyki statystycznej oraz dyskusję złożoności systemu jako warunku koniecznego do jego możliwości adaptacyjnych, a co za tym idzie, optymalnego funkcjonowania. Część ta jest bardzo ciekawie napisana i zawiera wiele odniesień do literatury. Następnie, opisane są zagadnienia związane z sygnałami EKG. Omówione są występujące w nich grafoelementy, zapisy długoterminowe, zmienność rytmu serca (heart rate variability, HRV) oraz różne sposoby analizy i miary nieodwracalności tych sygnałów. Pojawia się tu również przegląd artykułów dotyczących zastosowania omówionych metod w badaniach u osób zdrowych i z problemami układu sercowo naczyniowego, pokazując znajomość literatury tematu u Doktorantki. Rozdział ten zamyka krótko opisany zakres badań wykonanych w ramach rozprawy, który jest dużo jaśniejszy po przedstawionym wcześniej tle. Całość rozdziału robi bardzo dobre wrażenie i jedynie przydałby się podział na podsekcje, który porządkowałoby jego treść.

W rozdziale trzecim Autorka szczegółowo prezentuje metody, które stosowane są w następnych częściach pracy do szacowania nieodwracalności w czasie szeregów czasowych.

Omalowane są tu zarówno miary liniowe oraz wskaźniki asymetrii, jak i konstrukcje grafów wielowymiarowych. Rozdział ten zawiera również opis procedur przygotowania danych do analizy oraz przegląd zastosowanych metod statystycznych. Całość świadczy o wielkiej staranności Autorki, która uważnie analizuje każdy etap badania, uwzględniając wpływ potencjalnie zakłócających czynników, takich jak obecność artefaktów, obecność trendu, brak stacjonarności czy wpływ długości sygnałów.

Rozdział czwarty zawiera szczegółowy opis wykorzystanych danych medycznych. Nie budzi on moich zastrzeżeń merytorycznych, chciałbym jednak prosić o **komentarz podczas obrotu**, który dotyczy wg. mnie pewnej istotnej kwestii. Autorka wspomina, że zapisy holterowskie pochodzące z Narodowego Instytutu Kardiologii, dotyczące pacjentów z pacjentów z kardiomiopatią przerostową, zostały zebrane przed rozpoczęciem leczenia farmakologicznego. Tymczasem dane pochodzące z innych źródeł – THEW, WIM oraz MSW – nie zawierają takiej informacji. Prosiłbym zatem o doprecyzowanie, czy w przypadku tych baz danych wiadomo cokolwiek na temat ewentualnego leczenia farmakologicznego pacjentów w czasie rejestracji sygnałów. W sytuacji, gdy część pacjentów była objęta terapią farmakologiczną podczas gromadzenia danych, warto rozważyć, czy leczenie to mogło mieć wpływ na analizowane wskaźniki nieodwracalności w czasie, a także czy może częściowo wyjaśniać obserwowane różnice pomiędzy grupami pacjentów i osób zdrowych.

W rozdziale piątym Autorka, posługując się sygnałami symulowanymi, przeprowadza analizę wpływu wybranych parametrów na wyniki obliczeń. Uwzględnił m.in. wpływ szumu, długości sygnału, szerokości okna czasowego oraz stopnia sprężenia pomiędzy dwoma szeregiem czasowymi. Rozdział ten robi dobre wrażenie i stanowi kolejne potwierdzenie staranności oraz skrupulatności Autorki w prowadzeniu analiz, co było już widoczne wcześniej, zwłaszcza w rozdziale trzecim poświęconym metodologii.

Rozdział szósty zawiera zasadnicze wyniki pracy dotyczące analizy nieodwracalności w czasie, opartej na holterowskich zapisach EKG. Autorka, analizując właściwości grafów widoczności dla pacjentów z zespołem wydłużonego QT (LQTS), wykazuje, że współczynnik skalowania α w rozkładzie stopni wierzchołków grafu różni się istotnie pomiędzy grupą osób zdrowych a chorych – dotyczy to interwałów RR i DI, ale nie QT. Różnice te zostały ocenione na podstawie poziomu istotności p uzyskanych w ramach testu statystycznego. Opisując te wyniki czytamy „W celu porównania otrzymanych wartości wykonano test statystyczny U Manna-Whitney’a [104], z którego otrzymane p-wartości dla każdego z porównań są poniżej 0.001”. Mam jednak wrażenie, że wkradła się tu **pomyłka** – jak wynika

z wykresów na rysunku 6.3, porównanie grup w przypadku interwałów QT wskazuje na wartość znacznie wyższą niż 0.001.

Analizując asymetrie szeregów czasowych u pacjentów z LQTS Autorka na początku bada miary liniowe, czyli średnią i odchylenie standardowe dla szeregów czasowych RR oraz QT. Wyniki pokazują, że wartość średnia odstępu QT jest większa u osób chorych, co jak zauważa Autorka jest zgodne z oczekiwaniem, gdy wydłużony odstęp QT charakteryzuje to schorzenie. Autorka wspomina również, że zakres skrajnych wartości QT pozostaje zbliżony w obu grupach, co nie jest dla mnie oczywiste i **prosiłbym o doprecyzowanie**, czy chodzi tutaj o odchylenie standardowe, które rzeczywiście jest podobne, czy też o wartości skrajne, których zakres jest wg. mnie wyraźnie większy u osób chorych (Rys. 6.4 C). Przy okazji nadmienię, że w opisie do Rys. 6.4, podobnie jak i w wielu kolejnych rysunkach np. Fig. 6.5-6.12 pada stwierdzenie, że 'linia pozioma oznacza medianę, pusty prostokąt średnia'. Domyślam się, że Autorka ma na myśli mały szary profil, który można dostrzec w okolicach mediany, lecz na przyszłość zalecałbym stosowanie bardziej wyraźnych symboli na rysunkach, gdyż odnalezienie go na wykresach było dla mnie nie lada wyzwaniem.

Odnosząc się do wyników analiz przedstawionych w rozprawie, należy podkreślić, że szczególnie interesujące i wartościowe wydaje się zestawienie wyników uzyskanych przy użyciu miar liniowych z rezultatami analiz nieliniowych, przeprowadzonych dla odstępów RR i QT (Rys. 6.5–6.6). Szkoda, że podobne porównania nie zostały wykonane dla interwałów DI, amplitud załamków T czy zespołów QRS. W konsekwencji twierdzenie z rozdziału drugiego, iż miary liniowe mają ograniczoną przydatność w analizie sygnałów EKG, a metody nieliniowe mogą wносить dodatkowe informacje na temat funkcjonowania układu, pozostaje na poziomie hipotezy. **Warto byłoby zatem, aby Autorka wskazała konkretny przykład, w którym zastosowanie jedynie miar liniowych nie pozwala na rozróżnienie analizowanych grup, a dopiero wykorzystanie bardziej zaawansowanych miar nieliniowych umożliwia ich odróżnienie.**

Kolejnym zagadnieniem analizowanym w rozdziale szóstym jest badanie nieodwracalności w czasie u pacjentów z kardiomiopatią przerostową. Analizując indeksy nieodwracalności dla odstępów RR, QT Autorka stosuje 12 miar (Tabele 6.2-6.5). Wynik nie są jednoznaczne i pokazują, że nie ma jednej miary, która systematycznie wykazuje większą asymetrię w grupie osób zdrowych, choć wyniki dla indeksu D wydają się być najbardziej spójne i najczęściej wskazywać różnice pomiędzy grupami. W odniesieniu do 12 jednocześnie przeprowadzanych testów statystycznych, wydaje mi się, że **zasadne byłoby rozważenie** zastosowania korekty na wielokrotne porównania. Choć istotność różnic dla

niektórych miar mogłaby ulec zmianie, być może łatwiej byłoby wyciągnąć bardziej jednoznaczne wnioski z analizy porównawczej. Podobna uwaga dotyczy podrozdziału 6.3, opisującym porównanie pomiędzy osobami i osobami z bazy MSW, które bezobjawowo przeszły zakażenie wirusem COVID-19 (Tabela 6.6 – 6.8). W analizie uwzględniono trzy grupy – osoby zdrowe z dwóch różnych baz (THEW i WIM) oraz osoby po COVID-19 – co **uzasadniałoby** użycie analizy wariancji (ANOVA) z testami post-hoc oraz odpowiednią korektą na wielokrotne porównania. Mogłoby to znacząco zwiększyć przejrzystość i pozwolić na wyciągnięcie bardziej jednoznacznych wniosków z analizy porównawczej. Na koniec warto zwrócić uwagę na nieścisłość w opisie tabel – w tekście na stronie 88 tabele 6.9–6.11 zostały oznaczone jako 6.6–6.8, co może prowadzić do nieporozumień podczas lektury.

W rozdziale 7 Autorka opisuje zastosowanie metod grafów widoczności w badaniach wysiłkowych. Pomiar w ramach badania były wykonywane osobście przez Autorkę, a uczestnikami badania byli sportowcy z sekcji koszykarskiej Politechniki Warszawskiej. Badanie dotyczyło analizy krótkich zapisów EKG zebranych przed rozpoczęciem oraz po zakończeniu okresu przygotowania, a celem badania była ocena wpływu treningów na wydolność fizyczną. Przygotowanie danych do analizy jest opisane jeszcze bardziej szczegółowo niż w przypadku analizy danych klinicznych, lecz niektóre kroki analizy różnią się od podejścia zastosowanego wcześniej. Np. w danych holterowskich położenia załamek Q i T określano za pomocą analizy pochodnych sygnału, a w danych z badan wysiłkowych zastosowano w tym celu metodę opartą o ciągłą transformację falkową. W związku z tą zmianą **warto by umieścić komentarz**, dlaczego w przypadku tych danych zdecydowano się na nieco inny sposób przygotowania danych niż poprzednio. Musze jednak przyznać, że tak jak w poprzednich rozdziałach, przeprowadzone analizy wskazują na dużą ważność w ich wykonywaniu, a każdy krok analizy jest przemyślany. Pojawia się tu jednak jeden zabieg metodologiczny, który mógłby być nieco szerzej omówiony. Dotyczy on stwierdzenia, że metody grafów widoczności są wrażliwe na małą zmienność sygnału więc, aby zwiększyć zmienność szeregow Q-T do oryginalnych wartości dodano wartości losowe z rozkładu normalnego. Uznając, że taki zabieg mógł rzeczywiście przyczynić się do lepszego szacowania nieodwracalności sygnałów EKG. Jednak tutaj znowu **prosiłbym o komentarz odnośnie tej decyzji**, gdyż wydaje się, że zabieg ten nie jest spójny z wynikami zamieszczonymi w rozdziale 5.1, w którym pokazano, że stosowane metody rozbieżności Kulbacka-Leiblera oraz Jensena Shannona mogą być wrażliwe na obecność szumu.

Wyniki otrzymane w omawianym rozdziale sugerują, że trening przygotowawczy ma wpływ na miary nieodwracalności sygnałów zebranych u sportowców. Niemniej w rozdziale tym zabrakło analizy statystycznej, która potwierdziłaby, czy zaobserwowane zmiany są istotne statystycznie. Dodanie takiej analizy mogłoby istotnie wzmocnić końcowe wnioski i zwiększyć wartość naukową tej części pracy.

W zamykającym rozprawę rozdziale przedstawiona została dyskusja, w której Autorka w sposób zwięzły podsumowuje kluczowe osiągnięcia pracy oraz omawia ograniczenia stosowanych metod badawczych. Zwraca przy tym uwagę, że na podstawie uzyskanych wyników trudno jest sformułować jednoznaczne wnioski dotyczące zastosowania miar nieodwracalności w czasie jako kryterium oceny stanu zdrowia. Warto jednak podkreślić, że rozprawa obejmuje szeroki zakres analizowanych problemów oraz wykorzystuje bogaty zestaw miar nieodwracalności, co niewątpliwie utrudnia formułowanie ogólnych konkluzji. Z drugiej strony, nie ulega wątpliwości, że uzyskane rezultaty stanowią istotny i nowatorski wkład w rozwój narzędzi wspomagających pracę kliniczną oraz w pogłębianie wiedzy na temat fizycznych procesów występujących w układzie krążenia.

4. Podsumowanie i wniosek końcowy

Podsumowując moją recenzję stwierdzam, że opiniowana praca wykazuje wartość naukową i odpowiada na postawione w pracy pytanie badawcze. Praca nie jest wolna od drobnych niedociągnięć, które nie umniejszają jednak zasadniczego znaczenia większości prezentowanych wyników, będących bez wątpienia własnym dokonaniem Doktorantki. Rozprawa doktorska będąca przedmiotem recenzji spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce. Rozprawa dowodzi zarówno głębokiej wiedzy Doktorantki, jak również jest dowodem Jej zdolności do przeprowadzania oryginalnych i rzetelnych badań naukowych. Wszystko to sprawia, że z całym przekonaniem wnioskuję do Wysokiej Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Fizyczne PW o przyjęcie rozprawy i o dopuszczenie jej Autorki, mgr inż. Małgorzaty Andrzejewskiej-Ozimek, do publicznej obrony.

Piotr Suffczyński