



dr hab. Piotr Suffczyński, prof. UW

Zakład Fizyki Biomedycznej

Instytut Fizyki Doświadczalnej

Wydział Fizyki UW

tel. 22 55 32 868

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

Warszawa 31.08.2023

Recenzja

Przedmiotem recenzji jest rozprawa doktorska mgr inż. Joanny Katarzyny Aftyki, nosząca tytuł: Analiza metodami nieliniowymi regulacji sercowo-naczyniowej pacjentów po udarach mózgu. Promotorem pracy jest Pan Prof. dr hab. Jan Jacek Żebrowski, a promotorem pomocniczym jest Pani dr inż. Monika Petelczyc. Recenzję opracowano na zlecenie Przewodniczącego Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Fizyczne PW, Pana Prof. dr. hab. inż. Tomasza Wolińskiego.

1. Uwagi ogólne i wprowadzające

Zagadnienia wchodzące w skład opiniowanej rozprawy należą do nowej, wielodyscyplinarnej dziedziny wiedzy o nazwie Sieci Fizjologiczne, zajmującej się prawami przekazywania i integracji informacji w sieciach fizjologicznych. Myślą przewodnią rozprawy jest analiza szeregów czasowych rytmu serca u pacjentów z udarem mózgu. Praca ma charakter interdyscyplinarny, gdyż łączy w sobie wiedzę z różnych dziedzin, takich jak fizyka, biologia i medycyna oraz przetwarzanie i analiza sygnałów. Interdyscyplinarność rozprawy jest dla mnie już jej pierwszą zaletą, gdyż najprawdopodobniej dopiero połączone wysiłki badaczy z różnych dziedzin nauki będą w stanie doprowadzić do pełnego zrozumienia złożonego układu dynamicznego, jakim jest organizm człowieka. Drugą, istotną, zaletą pracy jest to, że powstała ona w bliskiej współpracy z lekarzami, przez co ma ona dużą wartość praktyczną, a wręcz aplikacyjną. Dodatkowym elementem zasługującym na uznanie jest fakt, że Autorka nie stosowała wyłącznie podejść zaproponowanych wcześniej, lecz w sposób przemyślany zaproponowała nową metodę analizy, która daje lepsze wyniki niż metody standardowe. Chciałbym zatem już na początku tej recenzji wyrazić moje uznanie za

nowatorskie podejście i za wkład wnoszony przez opiniowaną pracę w obszarze diagnostyki

klinicznej osób z udarem mózgu.

2. Ogólna ocena i struktura pracy

Rozprawa ma typową kolejność rozdziałów, którą rozpoczyna krótkie omówienie motywacji do podjęcia problemu diagnostyki udarów (rozdział 1) i cel pracy wraz z postawionymi hipotezami badawczymi (rozdział 2). Następnie pojawia się rzeczowo opisane wprowadzenie (rozdział 3). Szczegółowe omówienie metod i danych stosowanych w pracy obejmują rozdziały 4, 5 i 6. Zawierają one zwężony, lecz zgrabny opis metod stosowanych w pracy oraz szereg cennych przemyśleń Autorki. Praktyczne zastosowanie opracowanych metod do danych rzeczywistych jest opisane w rozdziałach 7 i 8. Ostatnie dwa rozdziały pracy (9, 10) obejmują dyskusję i wnioski.

Całość omówionej wyżej zawartości pracy robi dobre wrażenie. Praca napisana jest bardzo klarownie i z dbałością o szczegóły. Czytając rozprawę można się upewnić co do trzech rzeczy:

- Autorka ma jasno określona motywację, a jej badania mają na celu praktyczne wspomaganie pracy klinicystów.
- Autorka swobodnie porusza się zarówno w obszarze analizy sygnałów, jak i zagadnień medycznych będących przedmiotem badań. Świadczy o tym m.in. przejrzystość z jaką prezentuje wprowadzane pojęcia.
- Autorka potrafi prowadzić samodzielnie poszukiwania badawcze i proponować nowe metody, co świadczy o dużej dojrzałości naukowej.

Przytoczone wyżej stwierdzenia uzasadniają moją zdecydowanie pozytywną opinię o recenzowanej pracy. Jednocześnie, rozprawa nie jest wolna od drobnych usterek czy wątpliwości, jeśli chodzi o szczegóły analiz i prezentację wyników. W kolejnych częściach recenzji spróbuję wykazać, na czym konkretnie opieram przekonanie o wysokiej wartości ocenianej rozprawy oraz wspomnę o jej drobnych mankamentach.

3. Opinia szczegółowa

Pozytywne wrażenie robi już sam otwierający pracę rozdział, w którym Autorka przedstawia kontekst i motywację swoich badań. Przekonująco pokazuje, że obecne metody

diagnostyczne nie wykorzystują w pełni informacji o stanie pacjenta dostępnych dzięki całodobowym zapisom pracy serca, tzw. Holter EKG. Dzięki temu, ujęte w następnej części konkretne hipotezy badawcze, dotyczące przeprowadzonych analiz zmienności rytmu serca u pacjentów po udarze, są dobrze uzasadnione. We obszernym wprowadzeniu (rozdział 3) Autorka bardziej szczegółowo omawia zagadnienia związane z udarem mózgu, jego przyczynami, metodami klasyfikacji oraz konsekwencjami w ujęciu zdrowotnym, społecznym i ekonomicznym. Ponadto w rozdziale tym omówione są podstawy rejestracji sygnałów elektrokardiograficznych (EKG), zmienności rytmu zatokowego (HRV *ang.* heart rate variability) oraz regulacja pracy serca przez autonomiczny układ nerwowy. Rozdział ten zamyka spojrzenie na nauki fizyczne pod kątem ich interdyscyplinarności i opis organizmu człowieka od strony sieci fizjologicznych. Całe wprowadzenie pokazuje, że Autorka potrafi zobaczyć analizowane zagadnienie w szerszym kontekście, ma dużo własnych przemyśleń i podchodzi do swoich badań w sposób otwarty i nowatorski.

W rozdziale czwartym Autorka prezentuje metody, które stosowane są w następnych działach pracy do analizy zmienności rytmu zatokowego. Rozdział ten omawia tworzenie szeregów czasowych zmienności rytmu serca w oparciu o dane EKG. Następnie przedstawione są zastosowane podejścia analizy danych, na które składały się metody liniowe oraz nieliniowe, w tym metody oparte o dynamikę symboliczną. Warto tu wspomnieć, że Doktorantka przeprowadziła szczegółową analizę literatury dotyczącej wpływu udaru mózgu na pracę serca oraz stosowanych w tym kontekście metod analizy sygnałów HRV. Wyniki analizy zostały opublikowane w przeglądowym artykule w czasopiśmie *Frontiers in Physiology*. Podejście metodologiczne jest więc podparte gruntowną wiedzą na temat badanego zagadnienia. Bateria metod wykorzystanych w pracy jest znacząca i potwierdza, że celem Autorki jest znalezienie najlepiej działającej metody diagnostycznej. Staje się to jeszcze bardziej wyraźne, gdy Doktorantka przedstawia propozycje dodatkowej, autorskiej miary w oparciu o analizę symboliczną. Część ta zawiera znakomity opis rozumowania, które doprowadziło do zaproponowania modyfikacji istniejącej metody i uzasadnienie, dlaczego nowa miara może lepiej różnicować pacjentów z odmiennymi przebiegami udaru.

Zdecydowana większość rozdziału zawierającego metody napisana jest bardzo przejrzysto, z dbałością o szczegóły i nie budzi wątpliwości. W opisie tym zabrakło mi jedynie stwierdzenia wprost, **na czym polega różnica pomiędzy sygnałami RR i NN**. Wprawdzie Autorka wspomina o usuwaniu artefaktów z sygnału RR, lecz w rozdziale 4.1 jest mowa o wykrywaniu kolejnych załamków R, a w rozdziale 4.2 jest już mowa o miarach opartych o sygnał NN i dodanie w tym miejscu opisu przejścia z RR do NN pomogłoby w

Rozdział ósmy prezentuje wyniki analizy mającej na celu sprawdzenie, czy parametry sygnału HRV zmierzonego podczas przyjęcia do szpitala mogą być wykorzystane do przewidywania korzystniejszego i niekorzystniejszego dalszego przebiegu udaru. Klasyczne miary HRV, po poprawce na wielokrotne porównania, nie wykazały różnic u pacjentów z łagodnym i ciężkim przebiegiem udaru. Różnice te były jednak widoczne dla zaproponowanej autorstkiej miary w oparciu o dynamikę symboliczną. Dodatkowo wykazano, że zaproponowana miara wykazuje korelację z długością hospitalizacji. Wykazano też, że żadna z testowanych miar nie pozwala przewidzieć, czy czas hospitalizacji będzie dłuższy, czy krótszy niż standardowy czas hospitalizacji w Polsce tj. 8 dni. Jednak zaproponowana autorska miara wykazała istotne różnice dla czasu hospitalizacji dłuższego i krótszego niż 10 dni, co może wskazywać na potrzebę ponownego rozpatrzenia stosowanych w Polsce wytycznych dotyczących czasu hospitalizacji. Rozdział ten jest zakończony rozbudowaną dyskusją pokazującą, że Doktorantka ma dużo własnych przemyśleń i potrafi stawiać oryginalne hipotezy naukowe. W rozdziale tym, zauważyłem pewną rozbieżność z analizami przeprowadzonymi wcześniej i

tylko jeden błąd typograficzny na str. 55: '10,50'.

Rozdział siódmy przedstawia wyniki pierwszego badania mającego na celu zbadanie różnic pomiędzy sygnałami HRV u osób z lokalizacją ogniska udarowego w prawej i lewej półkuli mózgu. Pomimo braku różnic w parametrach klinicznych obu badanych grup, udało się wykazać różnice w zmienności rytmu zatokowego w zależności od lokalizacji ogniska udarowego. Autorka pokazała również, że za pomocą nieliniowej miary HRV można stworzyć klasyfikator, który z dobrą dokładnością może określić półkulę mózgu będącą źródłem udaru. Zależność pomiędzy aktywnością układu autonomicznego sterującego pracą serca a lokalizacją udaru była już wcześniej opisana w literaturze. Dotychczasowe badania były jednak prowadzone w oparciu o bardziej złożone metody laboratoryjne np. badania hormonalne. Wyniki Doktorantki opisane w rozdziale siódmym uważam za fascynujące, gdyż pokazują, że za pomocą łatwo dostępnego badania Holter EKG można z dużym prawdopodobieństwem określić lokalizację ogniska udarowego. W rozdziale tym znalazłem

zastosowanie poprawki na wielokrotne porównania oraz wyznaczenie wielkości efektu.

Rozdział piąty i szósty opisują zastosowane metody statystyczne oraz pochodzenie danych Holter EKG. Do działań tych nie mam zastrzeżeń, a na plus dla pracy oceniam

niebieskim?

zachowaniu ciągłości wywodu. Druga uwaga dotyczy opisu znaczenia kolorów, zielonego i niebieskiego, na dwukolorowym rys. 2. Czy kolory te odnoszą się do krótko- i długo- czasowej zmienności rytmu serca przedstawionej na rys. 1, również kolorem zielonym i

prosiłbym o **komentarz podczas obrony**, dlaczego przy analizie wyników przedstawionych w Tabelach 12-15 nie zastosowano poprawki na wielokrotne porównania, tak jak robiono to we wcześniejszych analizach. Druga uwaga dotyczy stwierdzenia na str. 73, że 'Osoby z lepszym rokowaniem miały ok. 2–3 min wzrost częstości akcji serca'. **Jak rozumiem, chodzi tu o autorską miarę czasu trwania najdłuższego słowa, a nie częstość pracy serca?**

Dwa zamykające rozprawę rozdziały zawierają dyskusje i konkluzje. W rozdziałach tych omówione są jedynie najważniejsze osiągnięcia i wnioski wynikające z pracy, gdyż szczegółowe dyskusje otrzymanych wyników są zawarte w odpowiednich podrozdziałach zawartych w części opisującej wyniki. Podsumowując rozprawę, Autorka przekonująco pokazuje, że wszystkie trzy hipotezy badawcze postawione w pracy zostały potwierdzone, a cel rozprawy został osiągnięty. Jednocześnie przedstawia plany na przyszłość, po raz kolejny pokazując swoją motywację, by rozwijana dalej praca badawcza znalazła przełożenie na praktyczne wspomaganie pracy lekarzy i stan zdrowia pacjentów z udarem mózgu.

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. Joanny Katarzyny Aftyki, do publicznej obrony.

Piotr Suffczynski