



UNIwersytet  
JAGIELLOŃSKI  
W KRAKOWIE

Institut

Fizyki Teoretycznej

Kraków, 14 września 2023

Prof. dr hab. Bartłomiej Dybiec  
Instytut Fizyki Teoretycznej  
Uniwersytet Jagielloński  
bartlomiej.dybiec@uj.edu.pl

**Recenzja rozprawy doktorskiej mgr inż. Joanny Katarzyny Aftyki „Analiza metodami nieliniowymi regulacji sercowo-naczyniowej pacjentów po udarach mózgu”.**

**1. Podstawowe informacje o Doktorantce**

Pani Joanna Katarzyna Aftyka jest autorką rozprawy doktorskiej „Analiza metodami nieliniowymi regulacji sercowo-naczyniowej pacjentów po udarach mózgu” przygotowanej w Szkole Doktorskiej Politechniki Warszawskiej.

Wiodącym motywem badań naukowych prowadzonych przez Doktorantkę jest analiza zmienności rytmu serca ze szczególnym uwzględnieniem powiązania z niedokrwiennym udarem mózgu, który jest najczęstszym rodzajem udaru. Według <https://repo.pw.edu.pl/> Pani Aftyka jest współautorką 6 publikacji (w 3 przypadkach jest pierwszą Autorką). Publikacje te ukazały się w czasopismach lub materiałach konferencyjnych (jako artykuł z czasopisma). Trzy z nich, powiązane z rozprawą, są wykazane w bibliografii [4,70,74] przedłożonej rozprawy doktorskiej. Ukazały się one w *Frontiers in Physiology* (*Frontiers*) [4] oraz *Life* (*MDPI*) [70,74].

**2. Ocena rozprawy doktorskiej**

Praca doktorska „Analiza metodami nieliniowymi regulacji sercowo-naczyniowej pacjentów po udarach mózgu” ma formę tradycyjnej rozprawy przedstawiającej ogólny stan wiedzy oraz wyniki uzyskane przez Doktorantkę, także te które ukazały się drukiem. Rozprawa liczy 93 strony składa się z 10 rozdziałów uzupełnionych o streszczenie i wykaz literatury liczący 89 pozycje. W pracy zamieszczono 19 rysunków oraz 15 tabel.

Postawione przez Autorkę cele badawcze to:

1. zademonstrowanie, że tak zwane metody nieliniowe analizy szeregów HRV dostarczają więcej informacji niż tak zwane metody analizy liniowej;
2. uzasadnienie, że udar niedokrwienny w lewej i prawej półkuli mózgu prowadzi do (statystycznie istotnej) innej zmienności rytmu serca;
3. pokazanie, że analiza zapisu holterowskiego w ostrej fazie udaru mózgu może posłużyć do predykcji przebiegu udaru oraz czasu hospitalizacji.

ul. St. Łojasiewicza 11

PL 30-348 Kraków

tel. +48(12) 664-47-26

+48(12) 664-46-77

e-mail:

sekret@th.if.uj.edu.pl



UNIwersytet  
JAGIELLOŃSKI  
W KRAKOWIE

Instytut

Fizyki Teoretycznej

Rozprawa doktorska zarówno pod względem koncepcyjnym jak i merytorycznym podporządkowana jest realizacji celów 1–3. Cele te łączą ze sobą dwie obserwacje: (i) EKG jest szeroko dostępnym, tanim i łatwym w wykonaniu badaniem oraz (ii) jeżeli w szeregu danych obrazujących zmienność rytmu serca zdeponowana byłaby dodatkowa informacja (np. powiązana z udarem) to możliwość jej uzyskania (metodami analizy szeregów) i wykorzystania otwiera szerokie perspektywy diagnostyczno kliniczne. Związki te na poziomie operacyjnym badane są podczas realizacji celów 1 i 2, a cel 3 otwierając potencjalne zastosowania uzyskanych wyników pełni rolę nadrzędną.

Rozprawę rozpoczyna Rozdział 1 „Motywacja i kontekst pracy”. Jak słusznie zauważa Doktorantka, stworzenie narzędzi do ilościowego opisu związków i zależności między różnymi zjawiskami oraz miarami określonymi na (potencjalnie) powiązanych szeregach jest wysoce pożyteczne i stanowi cel badań naukowych prowadzonych w wielu grupach badawczych, a w szczególności pośród fizyków badających układy złożone. Poszukiwanie związków między zmiennością rytmu serca, a stanem klinicznym i predykcją przebiegu udaru doskonale wpisuje się w ten obszar badań. Znalezienie miar pozwalających na ilościową ocenę zjawisk pozwala na zredukowanie wpływu czynników subiektywnych – stworzenie skali oceny lub predyktorów mniej zależnych od doświadczenia i arbitralnych decyzji oraz wyborów. Przedstawiona rozprawa jest jednym z kroków w kierunku poszukiwania związków ilościowych, które można wyznaczyć na podstawie zmienności rytmu serca. Wpisuje się ona w wieloletnie badania prowadzone przez profesora Jana Żebrowskiego. Kolejny rozdział 2 „Cel rozprawy i hipotezy badawcze” przedstawia trzy główne (wymienione powyżej) cele (hipotezy) badawcze.

Rozdział 3 „Wprowadzenie” dostarcza zarówno informacji biologicznych dotyczących udaru mózgu (przyczyny, konsekwencje, ocena ciężkości), zmienności rytmu serca, autonomicznego układu nerwowego. Traktuje on także o interdyscyplinarności nauk fizycznych jak i o sieci fizjologicznej. Interdyscyplinarność fizyki (lub metod stosowanych w fizyce) wydaje się dawać szansę na uzyskanie charakterystyk (metryk) pozwalających na ilościową ocenę sytuacji, a w przypadkach rozważanych w pracy stanu pacjenta oraz jego rokowań. Dzięki temu możliwe byłoby ograniczenie konsekwencji zdrowotnych i społeczno ekonomicznych powodowanych przez udary. Ilościowa ocena wydaje się być możliwa dzięki powiązaniom między różnymi układami (narządami) budującymi ludzki organizm. Dzięki temu można postawić hipotezę o istnieniu związku między zmiennością rytmu serca a szeroko rozumianym stanem neurologicznym pacjenta. Siła i wykrycie tego związku jest problemem nie w pełni rozwiązany, który badany jest w przedłożonej rozprawie doktorskiej.



UNIwersytet  
JAGIELLOŃSKI  
W KRAKOWIE

Instytut

Fizyki Teoretycznej

Rozdział 4 „Metody” omawia zastosowane metody liniowej i nieliniowej analizy szeregów stosowane przez Doktorantkę. Niestety nie jest dla mnie w pełni jasne skąd pochodzi i na czym oparty jest podział na metody liniowe i nieliniowe. Jak wykazuje Doktorantka jedną z najważniejszych miar jest entropia próbki (sample entropy), dlatego wskazane byłoby przedstawić pełny przykład obrazujący jak ta wielkość jest wyznaczana. W szczególności jak oblicza się liczbę dopasowań wzorca z uwzględnieniem zadanej tolerancji. Tak samo opis beztrendowej analizy fluktuacji nie jest kompletny. Rys. 5 wraz ze wzorem (12) w sposób przejrzysty pokazuje jak zamienić interwały NN na słowa. Zastanawia mnie obserwacja Doktorantki „Ciekawą obserwacją był fakt, że analizowane najdłuższe słowa składały się z rytmu szybkiego, tzn. takich interwałów, które były  $< 0,95 * \text{średnia NN}$ , tzn. długie słowa były tworzone z ciągu rytmu serca, którego zmienność była niższa niż średnia. Co wskazuje na przyspieszenia pracy serca.” Mam wrażenie, że tego można się było spodziewać. Z jednej strony, dostarczenie niezbędnej ilości tlenu do komórek wymusza dolne ograniczenie na częstość pracy serca ( $\max(\text{NN})$ ). Z drugiej strony serce może pracować szybko (wysoka częstotliwość) i tutaj jest więcej miejsca na „długie słowa” zbudowane ze znaków odpowiadających  $\text{NN} < 0,95\mu$ .

Kolejny rozdział 5 „Analizy statystyczne” wymienia zastosowane testy statystyczne oraz wykorzystane biblioteki języka Python. Przyjęta forma typowej rozprawy doktorskiej pozwala na znaczące rozszerzenie zamieszczonych informacji i niestety nie została w pełni wykorzystana. Brakuje dodatkowych informacji czemu dokładnie służą testy Shapiro-Wilka, Manna-Whitneya, czym jest poprawka Bonferroniego, współczynnik  $d$  Cohena oraz w jakim konkretnym celu zostały zastosowane. Przykładowo, jakie są konsekwencje faktu, że miary analizy HRV nie mają rozkładu normalnego? Generalnie wiele informacji związanych z tymi zagadnieniami znajduje się w różnych miejscach rozprawy, nie są one jednak zebrane w jednym miejscu, np. w rozdziale 5. Następny rozdział 6 „Źródło danych” dostarcza informacji skąd pochodzą dane holterowskie oraz kliniczne. Potwierdza on także, że zachowano należyta staranność związaną z danymi medycznymi.

Rozdział 7 „Zmiany w HRV w zależności od lokalizacji ogniska udarowego w półkulach mózgu” przedstawia wymienione wcześniej miary liniowe i nieliniowe (Rozdział 4) oraz wyniki stosowanych testów (Rozdział 6) dla danych klinicznych pochodzących z Oddziału Udarowego Kliniki Neurologii Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie. W pierwszej części rozdziału przedstawione są charakterystyki pacjentów. Następnie użyte metody analizy HRV są zweryfikowane pod kątem możliwości lokalizacji w której części mózgu (lewa vs prawa półkula) miał miejsce udar niedokrwieny (sta-

ul. St. Łojasiewicza 11

PL 30-348 Kraków

tel. +48(12) 664-47-26

+48(12) 664-46-77

e-mail:

sekret@th.if.uj.edu.pl



UNIWERSYTET  
JAGIELLOŃSKI  
W KRAKOWIE

Instytut

Fizyki Teoretycznej

nowiący ponad 80% wszystkich udarów mózgu). Przeprowadzone analizy pokazują, że tylko niektóre metody mogą być użyteczne, a najlepsze własności wykazuje entropia próby (sample entropy). Znalaziono macierz korelacji rang Spearmana między charakterystykami HRV a lokalizacją udaru. Dodatkowo wartości charakterystyk liniowych i nieliniowych przedstawiono w postaci wykresów pudełkowych. Zgodnie z opisem wykresów, wąsy przedstawiają odcinki o długości  $1,5 \cdot IQR$ . Bez komentarza pozostawiono jednak fakt, dlaczego są one różnej długości.

Rozdział 8 „Predykcja przebiegu udaru mózgu” uznaję za najważniejszy i najciekawszy rozdział przedłożonej rozprawy. W pierwszej kolejności Doktorantka charakteryzuje grupę badanych i weryfikuje czy któreś z dotychczas stosowanych miar mogą być użyte do określenia czy udar będzie miał „korzystny” czy „niekorzystny przebieg”, który przekłada się na wyraźnie dłuższy okres hospitalizacji. Brak istotnych zależności statystycznych wskazuje, że konieczne jest opracowanie innej, nowej miary. Ze względu na informacje uzyskane od lekarzy zajmujących się pacjentami poudarowymi z przebiegów EKG wybrano części nocne (większe prawdopodobieństwo zmian oraz mniej bodźców zewnętrznych), które dla wszystkich pacjentów zostały dodatkowo „przycięte” do takiej samej liczby punktów. Czy w kontekście usuwania części szeregu zbadano czy ma znaczenie czy usuwa się punkty z początku czy jego końca? W końcowej części rozdziału Doktorantka dyskutuje możliwy związek długości słów z występowaniem U-kształtnych wzorców pojawiających się w szeregach EKG osób zdrowych.

Rozdział 9 „Dyskusja” przedstawia ogólną dyskusję uzyskanych wyników. Doktorantka zwraca uwagę, że ludzki organizm jest układem otwartym. Wydaje mi się jednak, że lepszym kontekstem byłaby termodynamiczna koncepcja układu otwartego, jako bardziej fundamentalnego w stosunku do układów złożonych. Nie jestem też przekonany, że rejestracja EKG w przypadku udaru jest łatwa do przeprowadzenia poza szpitalem, szczególnie dlatego, że kluczowe znaczenie ma kiedy zostało przeprowadzone badanie (jak pisze Doktorantka powinno ono zostać przeprowadzone w ostrej fazie udaru).

Ostatni rozdział rozprawy: Rozdział 10 „Wnioski” – podsumowuje uzyskane wyniki i przedstawia możliwe perspektywy przyszłych badań. W tym kontekście ciekawym byłoby, tak jak pisze Doktorantka, sprawdzenie czy udar krwotoczny prowadzi do takich samych czy innych zmian HRV. Potencjalnie interesujące wydaje się także przebadanie zapisów holterowskich osób zdrowych, aby porównać je z zapisami pacjentów w łagodniejszym przebiegu udaru. Być może pokazałoby to jakie jest znaczenie długości rejestrowanych słów w ocenie ogólnego stanu zdrowia.

ul. St. Łojasiewicza 11

PL 30-348 Kraków

tel. +48(12) 664-47-26

+48(12) 664-46-77

e-mail:

sekret@th.if.uj.edu.pl



Rozprawa „Analiza metodami nieliniowymi regulacji sercowo-naczyniowej pacjentów po udarach mózgu” w sposób szczegółowy prezentuje uzyskane wyniki. Interpretuje je i omawia z zachowaniem niezbędnej dozy krytycyzmu. Podkreśla ich rangę i potencjał, ale także wskazuje ich pilotażowy charakter oraz możliwe ograniczenia, a także pisze o konieczności dalszych badań. Autorka przeprowadza czytelnika przez kolejne, dobrze zaplanowane i przemyślane rozdziały. Niestety pisząc rozprawę doktorską Autorce nie udało się uniknąć różnych mniejszych lub większych potknięć:

- s 9, wydaje mi się, że lepsze byłoby sformułowanie „czas życia” a nie „wiek życia”;
- s 13, dlaczego wśród wymienionych przyczyn udaru mózgu nie jest jawnie wymieniony wiek?
- s 15, pożytecznym byłoby zaprezentowanie sygnału EKG wraz z wymienionymi załamkami oraz informacją jak wyznaczyć z niego wartości interwałów;
- s 17, skrót SDNN pojawia się przed jego rozwinięciem;
- s 19, „mózgu” → „mózg”;
- s 23 i dalsze, równania numerowane są w nawiasach, a odwołania w tekście ich nie uwzględniają;
- s 24 i kolejne, „\*” → „×” lub „.”;
- s 25, ile typowo wynosi  $pNN50$  dla osób zdrowych?
- s 25, dlaczego wyróżniona wartość częstotliwości to 0,4 Hz?
- s 30, we wzorze (11) występuje  $N$  i  $n$ ;
- s 33, formatowanie tekstu pozostawia wiele do życzenia;
- s 42, zdanie „Świadczy to o tym, iż obie analizowane grupy miały porównywalny czas hospitalizacji” wydaje się być zbyt dużym uproszczeniem, ponieważ czas wykonania badania, nie w pełni determinuje długość hospitalizacji;
- s 43, czym dokładnie różnią się interwały RR i NN?
- s 45, czemu służy analiza korelacji entropii próby z innymi miarami?
- s 51, znaczenie TP, FP, FN, TN można było omówić szerzej i bardziej szczegółowo powiązać z konstrukcją krzywych swoistości i czułości;
- s 55, „ $|0, 50$ ” → „ $< 0, 50$ ”;
- s 61, „prze” → „przez”;
- s 67, 68, 69, dlaczego  $|0, 7|$  oraz  $|0, 9|$ ?
- s 69, określenie ok 10 dni hospitalizacji nie jest szczególnie precyzyjne, dodatkowo na Rys. 19 można było dodać omówione linie odcięć;
- s 71, w ostatnim zdaniu czegoś brakuje.



UNIWERSYTET  
JAGIELLOŃSKI  
W KRAKOWIE

Institut

Fizyki Teoretycznej

Powyższe uwagi, nie zmieniają mojej pozytywnej opinii o przedłożonej rozprawie doktorskiej. Za najbardziej interesujący i najważniejszy uznaję rozdział ósmy badający możliwość predykcji przebiegu udaru mózgu w oparciu o zmienność szeregów HRV.

### 3. Podsumowanie

Lektura przygotowanej rozprawy pokazuje, że Pani magister inżynier Joanna Aftyka opanowała metody badania szeregów czasowych. Sprawnie weryfikuje wpływ wybranych czynników zewnętrznych oraz fizjologicznych na zmienność rytmu serca i wiąże je lokalizacją udaru mózgu, a następnie podejmuje próbę oceny stanu pacjenta i jego rokowań w oparciu o zaproponowaną przez siebie miarę. Pozytywnie oceniam działalność naukową Doktorantki. Tematykę prowadzonych badań uznaję za interesującą. Uważam, iż przedstawiona rozprawa doktorska spełnia wszelkie wymagania ustawowe i zwyczajowe. W szczególności zgodnie z Art. 187. Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce: rozprawa prezentuje ogólną wiedzę teoretyczną kandydatki w dyscyplinie oraz umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Jej przedmiotem jest oryginalne rozwiązanie dobrze zdefiniowanego problemu naukowego: predykcja przebiegu udaru mózgu. Ma ona formę pracy pisemnej ze streszczeniem w języku angielskim przedstawiającej w szerokim kontekście wyniki badań prowadzonych przez Doktorantkę. Dlatego wnioskuję o dopuszczenie magister inżynier Joanny Aftyki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

*Bartłomiej Dybiec*

Bartłomiej Dybiec

ul. St. Łojasiewicza 11

PL 30-348 Kraków

tel. +48(12) 664-47-26

+48(12) 664-46-77

e-mail:

sekret@th.if.uj.edu.pl