

Recenzja rozprawy doktorskiej pani mgr inż. Małgorzaty Andrzejewskiej-Ozimek
pt. *Nieodwracalność w czasie w ocenie stanu układu krążenia człowieka*

Celem badań przedstawionych przez panią Małgorzatę Andrzejewską-Ozimek w postaci rozprawy doktorskiej było poszukiwanie i analiza nowych markerów pozwalających na diagnostykę i predykcję schorzeń układu krążenia poprzez badanie przebiegów czasowych EEG. Badania zostały wykonane na podstawie dużych zbiorów danych opisanych w rozprawie. Obfitość danych stwarza uzasadnione nadzieje, że zaproponowane sposoby odróżniania osób zdrowych i tych z zaburzeniami krążenia mogą być wykorzystane w praktyce klinicznej. Z tego punktu widzenia wyniki zasługują na uwagę i stanowią osiągnięcie naukowe zasługujące na uhonorowanie jego autorki stopniem doktorskim.

Zgodnie z tytułem rozprawy, głównym narzędziem używanym do badania przebiegów czasowych sygnałów EEG jest analiza tzw. nieodwracalności w czasie, czy krócej nieodwracalności. Analiza ta wykonana została za pomocą obliczenia pewnych wskaźników mających charakteryzować stopień „nieodwracalności” szeregu czasowego. Nowatorskie wydaje się zastosowanie znanych z literatury grafów widoczności i ich własności statystycznych. Tezą pracy jest, że poziom nieodwracalności jest większy dla sygnałów EEG osób zdrowych jest wyższy niż w przypadku osób chorych (dla wszystkich, w zasadzie, wziętych pod uwagę schorzeń).

Zasadniczą trudnością jaką napotkałem przy czytaniu rozprawy jest powszechny brak ścisłych definicji używanych pojęć. Sama „nieodwracalność” nie jest nigdzie w rozprawie zdefiniowana. Jedyne, w miarę konkretne charakterystyki owej nieodwracalności to indeksy Porty (wzór (3.4)), Guzika (wzór (3.5)) i Ehlersa (wzór (3.7)), oraz index D będący pewną kombinacją indeksów Porty i Guzika. Niestety, na podstawie żadnego z tych indeksów nie można stwierdzić czym jest „nieodwracalność” (i dlaczego tak się nazywa). Tym bardziej, że zgodnie z tym, co napisano w pracy to „wartości indeksu ... znacznie różniące się od 50% wskazują na nieodwracalność w czasie danego szeregu czasowego” (dla indeksów Porty i Guzika) lub 0 dla indeksu Ehlersa. Takie „miękkie” określenia stopnia nieodwracalności („znacznie różniące się od”) jest metodologicznie w dużym stopniu słabo użyteczne. Oczywiście, można porównywać szeregi pod względem „nieodwracalności”, tzn. „nieodwracalność” szeregu x jest większa niż szeregu y jeśli indeks bardziej odbiega od 50% dla szeregu x . Trzeba uczciwie przyznać, że końcowe wnioski pracy mają właśnie taki charakter (przebiegi EEG osób zdrowych wykazują większy poziom nieodwracalności). Jednak dla celów diagnostycznych kryterium powinno przyjmować postać: 1) dla poziomu nieodwracalności większego od p_1 przebieg nie wskazuje na istnienie schorzenia, 2) dla poziomu nieodwracalności mniejszego od p_2 przebieg wskazuje na stan chorobowy, 3) poziom nieodwracalności pomiędzy p_2 i p_1 nie pozwala na postawienie diagnozy. Oczywiście takie doskonałe kryterium nie jest zwykle możliwe do skonstruowania, ale można się pokusić o stworzenie kryterium mniej doskonałego, które poszczególnym diagnozom przypisuje pewne prawdopodobieństwa.

Przy omawianiu indeksu Guzika (wzór (3.5)) autorka pisze: „[w] kontekście nieodwracalności w czasie wniosków z otrzymanych wartości G% (tzn. indeksu Guzika) są identyczne z uzyskanymi dla P% (indeksu Porty)”. Jaki jest więc sens używania obu tych indeksów, a do tego jeszcze ich kombinacji w postaci indeksu D (wzór (3.6))/? Czy nie wystarczy jeden? NB. teza o identyczności tych indeksów nie ma żadnego uzasadnienia matematycznego, a sama autorka wydaje się jej przeczyć przy omawianiu konkretnych wyników. Na stronie 64. pisze bowiem: „Dla indeksu Porty stopień nieodwracalności w czasie jest większy u osób zdrowych. Średni indeks Guzika dla obu grup wskazuje na zbliżony stopień nieodwracalności”. Tak więc, jak widać, indeksy Porty i Guzika nie prowadzą do identycznych wniosków. W czytaniu i zrozumieniu tekstu nie pomagają również konkretne sformułowania, np. (str. 24), „W tym przypadku istnieje wartość indeksu różna od 0 świadczą o nieodwracalności w czasie badanego sygnału, lecz jest nią w przeciwieństwie do P% i G%, 0”. Czego dotyczy pierwsza występująca w powyższym zdaniu „wartość”? W jaki sposób „wartość indeksu różna od 0” może być równa 0?

Nieodwracalności w czasie procesów fizycznych autorka poświęciła wstępny fragment rozdziału 2. pracy. Zawiera on kilka poprawnych stwierdzeń dotyczących procesów nieodwracalnych w ujęciu termodynamicznym. (choć we wzorze (2.4) nie ma żadnych „czynników”, są tylko śladniki). Zaprezentowane rozumowania są jednak dalece niekonkluzywne. Nie dają bowiem żadnych wskazań dotyczących związków wspomnianych wyżej „indeksów nieodwracalności w czasie szeregow czasowych” z jakkolwiek nieodwracalnością procesów fizycznych.

Podsumowując omawianie tych fragmentów rozprawy stwierdzam, że czytelnikowi należą się odpowiedzi na następujące fundamentalne pytania:

1. Jak jest definicja „nieodwracalności w czasie szeregow czasowych”?
2. Jaki jest związek używanych w pracy „indeksów nieodwracalności w czasie szeregow czasowych” z termodynamiką fizycznych procesów nieodwracalnych? To, że taki związek istnieje zostało w rozprawie zasugerowane ale pozostało niewyjaśnione. Przy braku takiego wyjaśnienia nie jest jasne dlaczego mowa jest o „nieodwracalności”.
3. Czy wszystkie zaprezentowane w rozprawie indeksy poziomu nieodwracalności charakteryzują w takim samym stopniu ten poziom? Jeśli tak, to po co stosuje się je równolegle do tych samych danych? Jeśli nie, to czy można wśród nich wyróżnić „lepsze” i „gorsze” pod jakimś względem?

Brak precyzji w definicjach i wzorach jest poważnym mankamentem pracy.

1. Rozdział 3.1 pracy rozpoczyna dwie definicje: średniej (3.1) i odchylenia standardowego (3.2). Formalnie są one, oczywiście, poprawne. Jednak niejasne jest, co oznacza wielkość μ opisana jako „wartość oczekiwana”. Wartość oczekiwana czego? Czy μ ma jakiś związek z wartością średnią ze wzoru (3.1)? Często wartość średnią dla próby oznacza się tak jak we wzorze (3.1), tzn. $\bar{X}$ rezerwując litery greckie dla wielkości obliczanych dla całej populacji. Czy tak jest w tym wypadku? Jeśli tak, to co jest tutaj populacją?

2. W ostatnim akapicie strony 26. zawarta jest nieudana próba zdefiniowania pojęcia grafu. Otóż, według autorki, graf to zbiór składający się z dwóch podzbiorów: wierzchołków V i krawędzi E . Definicja ta nie ma sensu. W jej świetle każda para zbiorów definiuje graf. Grafem byłby więc np. zbór składający się z klawiszy klawiatury mojego komputera (nazwanych wierzchołkami V) i autobusów miejskich w Warszawie (nazwanych przeze mnie krawędziami E), co raczej słabo odpowiada intuicjom związanym z grafem. Dla poprawnej definicji grafu wymagamy czegoś więcej od zbioru krawędzi E . Np. aby był on relacją dwuargumentową w zbiorze V , tzn. podzbiorem iloczynu kartezjańskiego $V \times V$, lub, co na jedno wychodzi, zbiorem par (v, u) elementów V – w tym ostatnim wypadku można też zażądać, aby pary były uporządkowane, co prowadzi do definicji grafu skierowanego.
3. W rozdziale 3.3.6 autorka używa pojęcia „odwróconego sygnału EEG”. Pojęcie to nie jest nigdzie zdefiniowane. W stosunku do czego sygnał jest „odwrócony”? Skąd się takie sygnały biorą?. Czy to, że obliczona w opisany w pracy sposób mediana jest ujemna jest definicją, czy kryterium „odwrócenia sygnału EEG”?
4. Na stronie 45 pracy autorka prowadzi rozważania dotyczące „stacjonarności sygnału”. Pojęcie to nie zostało zdefiniowane ani opisane w rozprawie. Nie jest więc jasne na czym polega „usuwanie trendu z wykorzystaniem wielomianu trzeciego stopnia”, gdzie odrzucano zapisy, dla których powyżej 10% całkowitej liczby okien nie spełniało kryterium stacjonarności”. Jakie to kryterium?
5. W dalszym fragmencie akapitu na stronie 45., nie ma już mowy o „niestacjonarności sygnału”. Autorka płynnie przechodzi do omówienia „zależności uzyskiwanych wartości KLD od poziomu korelacji dalekozasięgowych”. Wydaje się więc, że te zależności mają jakiś związek z „niestacjonarnością sygnału”. Jeśli tak, to w pracy zdecydowanie brakuje wyjaśnienia jaki to związek.
6. W tym samym akapicie, na str. 46. znaleźć można takie sformułowanie: „...przeszłe wartości mają wpływ na stan obecny w dłuższym horyzoncie czasowym. Zdefiniowany jest on poprzez równanie 5.1. Nie jest dla mnie jasne, czy ta definicja dotyczy „stanu obecnego”, czy „dłuższego horyzontu czasowego”. Jednak nawet ta informacja nie pomoże w zrozumieniu, o co chodzi we wzmiankowanym wzorze (5.1), tzn.

$$A(B)(1-B)^d X_n = U_n$$

Zgodnie z dalszymi wyjaśnieniami z rozprawy $A(B) = 1 - \sum_{l=1}^m A_l L^l$, co nie jest zrozumiałe, gdyż lewa strona zależy od B , a prawa od B nie zależy. Wielkości A_l , L oraz m nie zostały zdefiniowane, podobnie jak U_n w samym wzorze (5.1). Z dalszych wyjaśnień wynika, że B jest operatorem opóźnienia, co jeszcze bardziej utrudnia zrozumienie, dlaczego A zależy od argumentu B . Dalsze wyjaśnienia dotyczące wzoru (5.1) są jeszcze bardziej niezrozumiałe. Otóż $A(B)$ okazuje się być wielomianem z „biegunem” w punkcie $B = -\rho^2$, a ρ „opisuje amplitudę oscylacji stochastycznej”. Co to jest „biegun wielomianu”? Czy A jest wielomianem od zmiennej operatorowej B ? Jeśli B jest operatorem opóźnienia, to co oznacza, że przyjmuje on wartość $-\rho^2$? O jaką „oscylację stochastyczną” tutaj chodzi?

7. Co oznacza, że jakiś sygnał jest „wysoce przewidywalnym procesem stochastycznym?” (str. 46).

Dodatkowym mankamentem są błędy redakcyjne i językowe, z których istotny jest przede wszystkim opisany w p. 2. poniżej.

1. Rysunek 5.1 (B) – tytuł powinien brzmieć „Wykres funkcji z szumem o niskim poziomie”
2. Odnosnik bibliograficzny nr [129] nie pozwala na identyfikację cytowanej pozycji. Wątpliwe, aby autorem pracy „ITS Toolbox: A Matlab toolbox for the practical computation of Information Dynamics Luca Faes” był niejaki I.T.S.Toolbox. Podejrzewam, że autorem jest raczej wspomniany Luca Faes, ale nie udało mi się zidentyfikować odpowiedniej publikacji. Jest to o tyle ważne, że w opisie wzorów (5.4) i (5.5) napisano, że „pozostały jak w [129]”. Praktyczna niemożliwość sprawdzenia, jakie są to wartości powoduje, że wzory te nie przynoszą jakiegokolwiek informacji związanej z badaniami opisywanymi w pracy.
3. Mankamenty językowe w rodzaju: „trend po podziale na okna będzie lepiej dopasowany do lokalnych zmian, zamiast próbować uchwycić całość sygnału” (str. 50), „druga z miar jest bardziej stabilna, a dla KP jest lepsza w porównaniu z osobami zdrowymi” (str. 101), czy też przegrana potyczka z imiesłowem w zdaniu „analizując szeregi czasowe amplitud zespołów QRS, jedynymślnie wszystkie cztery indeksy asymetrii wykazały większą nieodwracalność” nie ułatwiają lektury pracy.

Stosunkowo duża liczba zastrzeżeń różnej wagi opisanych powyżej stawia recenzenta w trudnej sytuacji. Niewątpliwie bowiem, autorce nie udało się przekazać w rozprawie wielu istotnych faktów dotyczących teoretycznych i metodologicznych podstaw przeprowadzonych przez nią badań. W pracach o charakterze interdyscyplinarnym (a taki charakter ma omawiana rozprawa, gdyż łączy nauki medyczne i fizyczne), wymagana jest szczególna dbałość o jednoznaczny i dokładny opis używanych pojęć. W przeciwnym wypadku nie można liczyć na zrozumienie wywodu, gdy czytelnik nie będzie dorównywał autorowi w znajomości obu dziedzin. To co zrekonstruuje na podstawie niekompletnych opisów fizyk, może się okazać niedostępne dla medyka i *vice versa*. Nie ulega wątpliwości, że autorce omawianej dysertacji nie udało się takiej dbałości dochować.

Przejdźmy jednak do jasniejszych stron pracy. Należy stwierdzić, że autorka umiejętnie wykorzystowała dostępne jej dane (zapisy EKG) do udowodnienia tezy, że na za pomocą odpowiednich indeksów (Porty, Guzika, Ehlersa i podobnych) oraz metod statystycznych bazujących na entropiach Kullbacka-Leiblera i Jensena-Shannona można skutecznie konstruować kryteria różnicowania między chorymi i zdrowymi, a także w pewnym stopniu określać rodzaj schorzenia. Za szczególnie ciekawe należy uznać wykorzystanie w tym kontekście metod statystycznych zastosowanych do tzw. grafów widoczności. Niezależnie od tego, czy wykorzystane wskaźniki mają jakikolwiek związek z jakimkolwiek rozumianą „nieodwracalnością”, wyniki są konkretne i mają potencjał w zastosowaniach praktycznych.

Tak więc, mimo szeregu zastrzeżeń skłaniam się do opinii, że praca pani mgr inż. Małgorzaty Andrzejewskiej-Ozimek pt. *Nieodwracalność w czasie w ocenie stanu układu krążenia człowieka* spełnia w dostatecznym stopniu warunki stawiane rozprawom doktorskim. Ufając, że wszystkie wątpliwości i zastrzeżenia, które zgłosiłem w recenzji zostaną wyjaśnione na dalszych etapach postępowania, składam wniosek o dopuszczenie do nich pani mgr inż. Małgorzaty Andrzejewskiej-Ozimek



Warszawa, 12.05.2025

prof. dr hab. Marek Kuś

Centrum Fizyki Teoretycznej PAN

