

dr hab. Katarzyna Buszko, prof. UMK  
Kierownik Katedry Biostatystyki i Teorii Układów Biomedycznych  
Wydział Farmaceutyczny,  
Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy,  
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

### **Recenzja rozprawy doktorskiej**

**pt. „Nieliniowa analiza zmiennych fizjologicznych w ocenie adaptacji do wysiłku fizycznego”**

**mgr inż. Małgorzaty Żebrowskiej**

Pani mgr inż. Małgorzata Żebrowska złożyła dysertację doktorską pt. "Nieliniowa analiza zmiennych fizjologicznych w ocenie adaptacji do wysiłku fizycznego". Temat podjęty przez Doktorantkę jest interdyscyplinarny i obejmuje dwie dyscypliny: dyscyplinę nauk fizycznych oraz dyscyplinę nauk medycznych. W zakresie nauk fizycznych temat dotyczy nieliniowych metod analizy sygnałów, które ciągle jeszcze są niedostatecznie docenione w naukach biomedycznych, w ocenie funkcjonowania układu krążeniowo-oddechowego zarówno u osób zdrowych, sportowców, jak i pacjentów cierpiących na schorzenia tego układu.

Jako główny cel pracy Pani mgr Małgorzata Żebrowska wskazuje zbadanie możliwości stosowania metod nieliniowych, w szczególności entropii, do oceny wielkości i kierunku sprzężenia pomiędzy układem krążenia a układem oddechowym w trakcie wysiłku fizycznego, a tym samym do oceny adaptacji tych układów do wysiłku fizycznego. Postawiony w ten sposób cel pozwala Doktorantce na wniesienie wkładu w badania nad rozumieniem mechanizmów interakcji układu krążeniowo-oddechowego podczas wysiłku fizycznego. Zagadnienia te są obecnie obszernie dyskutowane wśród naukowców zajmujących się zespołem przewlekłego zmęczenia oraz powikłaniami sercowo-naczyniowymi po infekcji SARS-COV19. Ponadto możliwość wnikliwej oceny adaptacji organizmu do wysiłku fizycznego ma ogromne znaczenie w dostosowaniu do potrzeb pacjenta odpowiedniej rehabilitacji kardiologicznej i wpisuje się w dynamicznie rozwijającą się medycynę spersonalizowaną. W ostatnich latach znacznie wzrosła świadomość społeczna korzystnego wpływu wysiłku fizycznego na stan zdrowia człowieka. Zatem tworzenie narzędzi pozwalających na indywidualną ocenę adaptacji do wysiłku fizycznego a następnie jego optymalizację w planie treningów dotyczy nie tylko sportowców, lecz ciągle rosnącej grupy zwolenników systematycznej aktywności fizycznej. Podjęcie takiego tematu rozprawy doktorskiej przez Panią mgr Małgorzatę Żebrowską jest uzasadnione a otrzymane wyniki badań mają niewątpliwie wpływ na rozwój dyscypliny nauk fizycznych i nauk medycznych.

Przedstawiona do recenzji praca złożona jest z 7 głównych rozdziałów, bibliografii, trzech załączników oraz zestawienia osiągnięć naukowych Doktorantki.

Rozdział I stanowi Wstęp, w którym Pani mgr Małgorzata Żebrowska wnikliwie i bardzo precyzyjnie przedstawiła medyczny kontekst badań nad oceną adaptacji do wysiłku fizycznego

oraz problemy i wyzwania, jakie stawia przed badaczem analiza testów wysiłkowych (CPET). Doktorantka wskazuje możliwości, jakie stwarza wykorzystanie metod fizycznych w analizie wyników CPET w zakresie wsparcia lekarzy w ocenie i interpretacji sygnałów rejestrowanych w trakcie testu. Doktorantka precyzyjnie formułuje cel rozprawy jako zaadoptowanie metod nieliniowych i wielowymiarowych do analizy danych pozyskanych w CPET, które mają służyć kompleksowej ocenie dynamiki szybkich reakcji adaptacyjnych organizmu do wysiłku fizycznego.

W Rozdziale 2 Doktorantka koncentruje się na przedstawieniu fizjologicznych podstaw adaptacji do wysiłku fizycznego. W kolejnych podrozdziałach zwięźle, a zarazem wyczerpująco, przedstawia rolę układu krążenia, układu oddechowego i układu mięśniowego oraz ich interakcję w procesie adaptacji do wysiłku fizycznego.

Rozdział 3 poświęcony jest opisowi badania ergospirometrycznego. Doktorantka przedstawia protokoły badania stosowane w praktyce klinicznej oraz omawia w wyczerpujący sposób sygnały pomiarowe rejestrowane w trakcie próby wysiłkowej. W rozdziale 4 Doktorantka opisuje obecny status stosowania testów CPET w diagnostyce medycznej, problemy z wykorzystaniem wyników badania w charakterze parametrów dyskryminacyjnych i ograniczenia w ich właściwej interpretacji dokonywanej niezależnie na jednowymiarowych markerach. W rozdziale opisane są również ograniczenia, jakie niesie sama metoda pomiaru i charakter danych, które są poddawane analizie. Przez Doktorantkę są one przedstawiane jako wyzwania, z którymi chce i potrafi się zmierzyć, a nie jako piętrzące się trudności. Potrzeba wsparcia, a być może w dalszej perspektywie, oparcia interpretacji badań wysiłkowych i sprzężenia krążeniowo oddechowego na analizach nieliniowych, wielowymiarowych jest uzasadniona i konieczna. W tym rozdziale zostały precyzyjnie zdefiniowane cele i hipotezy badawcze dysertacji. Doktorantka planuje skoncentrowanie swoich badań na wykorzystaniu dwuwymiarowej entropii transferu w ujęciu symbolicznym do oceny wielkości oraz kierunku sprzężenia między parametrami oddechowymi oraz krążeniowo-oddechowymi w krótkoczasowej adaptacji do wysiłku fizycznego. Stawia ona hipotezę o możliwości wykrywania wymienionych wyżej sprzężeń w testach o różnej intensywności i różnych rodzajach aktywności fizycznej. Kolejna hipoteza, którą chce zweryfikować Doktorantka, to zmniejszenie sprzężenia między parametrami układu oddechowego oraz krążeniowo-oddechowego na skutek akumulacji wysiłku indukowanego podwójną próbą z niewystarczającym odpoczynkiem.

W rozdziale 5 Doktorantka przedstawia teoretyczne podstawy narzędzi matematycznych, które wykorzystuje w analizie sygnałów rejestrowanych w teście wysiłkowym. W kolejnych podrozdziałach omawia twierdzenie Takensa, entropię transferu w ujęciu symbolicznym, szczegółowo omawia procedurę symbolizacji sygnału biomedycznego. Doktorantka w wyczerpujący i zadawalający sposób uzasadnia wybór metod matematycznych do analizy sygnałów z testu CPET.

Rozdział 6 został poświęcony prezentacji symulacji numerycznych. Pomysł przetestowania algorytmu opracowanego dla sygnałów z eksperymentu na sygnałach generowanych z modelu jest bardzo dobry. Pozwala on Doktorantce na ocenę wrażliwości opracowanej metody na



niestacjonarność, nieliniowość, szum i długość sygnału w kontrolowanych i dobieranych parametrach modelu warunkach.

W rozdziale 7 Pani Doktorantka przedstawia wyniki analiz entropii transferu w ujęciu symbolicznym dla danych CPET pochodzących z dwóch eksperymentów: dwukrotnego powtarzanego maksymalnego i submaksymalnego badania wysiłkowego, gdzie głównym celem eksperymentów była ocena przydatności dwuwymiarowej entropii transferu do wykrywania sprzężeń między sygnałami oddechowymi oraz do oceny zmian sprzężeń pomiędzy sygnałami rejestrowanymi w obydwu próbach.

W opisie eksperymentów podane zostały szczegółowe protokoły badania i przygotowanie uczestników do badania. Doktorantka raportuje wyniki wstępnej obróbki danych, którą zaproponowała na podstawie wyników symulacji numerycznych. Przedstawia wynik testowania ASTE i PSTE na danych przetasowanych w odniesieniu do oryginalnych sygnałów. Test potwierdza zasadność stosowania metod symbolicznych entropii transferu do danych CEPT. Doktorantka wykazała, że zastosowanie algorytmu adaptacyjnego do analizy sprzężeń pomiędzy rejestrowanymi parametrami oddechowymi pozwala na stwierdzenie występowania obniżenia wartości przepływu informacji w powtórnej próbie wysiłkowej w zakresie 3 z 6 analizowanych sprzężeń. Powyższego wyniku nie odtwarza analiza sprzężeń metodą PSTE. Przedstawione badanie submaksymalne z włączoną rejestracją EKG wnosi dodatkową wartość poznawczą przez analizę sprzężeń z układów oddechowego i krążeniowego. Ponadto jest to szczególnie wartościowy element rozprawy ponieważ Doktorantka samodzielnie realizowała każdy z etapów eksperymentu od przygotowania dokumentacji, opracowania protokołu badania, po przeprowadzenie eksperymentu i analizę wyników. W omawianym eksperymencie Doktorantka nie odnotowała istotnego zmniejszenia ASTE i PSTE podczas dwóch prób dla rejestrowanych parametrów oddechowych. Podobny wniosek został przedstawiony dla analizy zmian sprzężenia pomiędzy parametrem sercowym (HR) a parametrami oddechowymi. Doktorantka przedstawia również wskaźniki kierunkowości sprzężeń wyznaczone metodą ASTE i PSTE, które dla ASTE pozwalają na wnioskowanie o dominującym przepływie informacji z układu krążenia do układu oddechowego w pierwszej próbie. Natomiast w próbie drugiej Doktorantka odnotowała dominujący przepływ informacji z układu oddechowego do układu krążenia. Badania metodą PSTE nie potwierdziły powyższych obserwacji, co Doktorantka właściwie komentuje koniecznością dalszych badań z uwzględnieniem wrażliwości PSTE na długość próbki.

W rozdziale 7 Pani Doktorantka opisuje wyniki badań przeprowadzonych na danych pozyskanych z bazy danych udostępnionych przez Laboratorium Fizjologii Wysiłku i Wydolności Człowieka Uniwersytetu w Maladze. Inspiracją do testowania narzędzi, jakie stworzyła Doktorantka na tej właśnie bazie, jest chęć sprawdzenia zaproponowanych metod na sygnałach rejestrowanych przy teście wysiłkowym na bieżni. Wyniki analiz wskazują na dominujący przepływ informacji z układu oddechowego do układu krążenia, co, jak zauważa Doktorantka, potwierdza występowanie mechanizmu oddechowej arytmii zatokowej.

Rozdział 8 zawiera podsumowanie wniosków z przeprowadzonych badań wraz z własną oceną realizacji celów rozprawy i weryfikacji postawionych hipotez badawczych. Doktorantka

przedstawia wyczerpującą i wnikliwą dyskusję dotyczącą otrzymanych wyników, w której odnosi się do literatury. Pracę kończy opis możliwych perspektyw rozszerzenia badań nad opracowanymi metodami oraz ich wykorzystaniem w badaniach klinicznych, co również osobiście rekomenduję i życzę Doktorantce realizacji tych planów.

W takiej analizie przedstawionej mi do recenzji dysertacji moją uwagę zwróciły pewne kwestie, które wymagają doprecyzowania i wyjaśnienia. Myślę też, że mogą być pomocne w kolejnych projektach realizowanych przez Doktorantkę.

W danych z eksperymentu pierwszego do analizy włączono 13 z 15 zapisów, ale interesujące byłoby rozwinięcie informacji na temat przyczyn wykluczenia zapisów od 2 badanych. Na stronie 53 wspomniany jest problem zróżnicowania w stopniu zdolności osób badanych do wykonywania testów. Czy rozważana była ocena tego zróżnicowania przed badaniem? Czy Autorka rozważała uwzględnienie wpływu na wyniki płci, BMI i wieku badanych?

W pracy warto byłoby zamieścić informacje na temat kryteriów naboru kandydatów do eksperymentu oraz informacji na temat sposobu weryfikacji kryterium dotyczącego stanu zdrowia.

W eksperymencie przeprowadzonym przez Doktorantkę do analizy włączono 20 osób. W jaki sposób zdecydowano o wyborze takiej liczebności grupy, czy przeprowadzono analizę liczebności próby, czy też badanie miało charakter pilotażowy? W opisie protokołu do badania własnego (str. 75) Doktorantka wspomina o testowych próbach do ustalenia protokołu badania. Interesuje mnie na czym polegały te próby i na jakiej grupie były przeprowadzane.

W rozdziale 7 wydzieliłabym podrozdział dotyczący analizy statystycznej, w którym należałoby zamieścić krótkie uzasadnienie korzystania z testów nieparametrycznych oraz informację o założonym poziomie istotności  $\alpha$ . Zakładam, że założono  $\alpha=0.05$ , ale w Tab.7-16 zamieszczono wynik  $p=0.0448$  a w tekście nie jest on wymieniony jako statystycznie istotny. Na stronie 87 Doktorantka wskazuje, że zmniejszenie wartości entropii transferu otrzymała jedynie dla sprzężenia HR-VE. Podobnie w tabeli 7-18 dla sprzężenia HR-VCO<sub>2</sub> wpisano  $p=0.0487$ , ale w tekście ten wynik nie jest rozważany jako statystycznie istotny.

Dobłą praktyką w analizach statystycznych jest przeprowadzanie analizy mocy badania. Czy Doktorantka przeprowadzała takie obliczenia? W opisie metod statystycznych powinna znaleźć się informacja na temat wykresów pudełkowych: czy wykresy są dla mediany czy dla średniej oraz jaki jest zakres ramek i wąsów.

Tabele, w których zamieszczane są wyniki porównań z testu Wilcoxa (7-5, 7-6, 7-7, 7-8, 7-13, 7-16) są mało czytelne, w opisie mamy informację, że porównywana jest ASTE między punktami P1 i P2, zatem w nagłówkach tabeli powinny pojawić się symbole punktów czasowych i ASTE z indeksem dolnym informującym o kierunku sprzężenia. W obecnej postaci można odczytać, że porównywany jest np.VE z FE02. Nazwę „wartość testu” zastąpiłabym pojęciem „wartość statystyki testowej”. Nie ma potrzeby przedstawiania wartości  $p$  z dokładnością do 4 miejsc po przecinku.



Ogólnie rekomendowałabym ostrożność w interpretacji braku różnic istotnych statystycznie, co nie dowodzi, że nie ma zmniejszonego sprzężenia określonych zmiennych w populacji (wnioski str. 85). Na stronie 88 Doktorantka używa sformułowania „istotna większość uczestników”, rozumiem jednak, że przedmiotem porównań nie była liczba uczestników, u których nastąpiło zmniejszenie sprzężeń.

Wszystkie wymienione powyżej uwagi i sugestie absolutnie nie wpływają na moją bardzo wysoką ocenę merytoryczną dysertacji, są jedynie wskazówkami do wykorzystania i uwzględnienia w kolejnych pracach naukowych.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa mgr Małgorzaty Żebrowskiej została prawidłowo zredagowana pod względem formalnym. Dysertacja ma prawidłowy układ rozdziałów i podrozdziałów. Wszystkie treści prezentowane są bardzo zwięzłe a jednocześnie ukazują wnikliwą analizę zagadnień podejmowanych w dysertacji. Każdy rozdział jest przemyślany i zawiera informacje i treści spójne i związane z celem pracy. Doktorantka załączyła również załączniki, które uzupełniają opis protokołów doświadczeń. Uzupełniłabym jednak listę załączników o spis tabel i rycin.

Bibliografia pracy zawiera 97 źródeł z czego 23 zostały opublikowane w ostatnich 5 latach. Pozycje bibliografii zostały właściwie dobrane do prezentowanych zagadnień. Odwołania do wszystkich wymienionych źródeł znajdują się w tekście dysertacji. Praca jest napisana bardzo poprawnie pod względem językowym -nie znalazłam błędów językowych, gramatycznych ani interpunkcyjnych. Tekst jest napisany profesjonalnym językiem naukowym, zrozumiałym, wolnym od kolokwializmów.

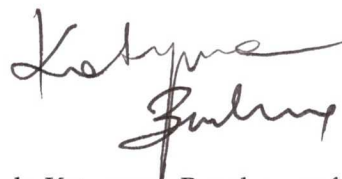
Podsumowując przedstawione powyżej rozważania, stwierdzam, że bardzo wysoko oceniam rozprawę doktorską mgr inż. Małgorzaty Żebrowskiej. To bardzo interesujący temat, wyczerpująco opracowany pod względem teoretycznym z absolutnie wyjątkową częścią praktyczną opartą na trzech różnych eksperymentach. Eksperyment zaproponowany przez Panią mgr Małgorzatę Żebrowską był dobrze zaplanowany i przeprowadzony. Właściwie postawione hipotezy statystyczne zostały zweryfikowane dobrze dobranymi narzędziami analitycznymi. Dyskusja wniosków jest rzetelna pogłębiona i wyczerpująca. Praca niewątpliwie wnosi istotny wkład do badań nad nieinwazyjnymi metodami oceny adaptacji do wysiłku fizycznego w oparciu o nieliniowe analizy zmiennych fizjologicznych.

Przedstawiona dysertacja pokazuje, że Pani mgr Małgorzata Żebrowska zdobyła wszystkie umiejętności niezbędne do prowadzenia samodzielnej pracy naukowej. Potrafi postawić problem badawczy i zaproponować jego rozwiązanie z uwzględnieniem wielu aspektów problemu. Potrafi zaproponować własne rozwiązania, umiejętnie wybiera piśmiennictwo i w syntetyczny sposób przedstawia jego zawartość. Nie mam wątpliwości, że potrafi pracować w interdyscyplinarnym zespole naukowym, czego dowodzi część dysertacji oparta na współpracy z Katalońskim Narodowym Instytutem Wychowania Fizycznego. W rozprawie uwagę zwraca fakt, że poza wiedzą z nauk fizycznych i umiejętnością programowania, Pani mgr Małgorzata Żebrowska opanowała medyczną nomenklaturę i posiada szeroką wiedzę z podstaw fizjologii wysiłku fizycznego.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska mgr inż. Małgorzaty Żebrowskiej pt. „Nieliniowa analiza zmiennych fizjologicznych w ocenie adaptacji do wysiłku fizycznego” spełnia wszystkie ustawowe wymagania stawiane rozprawom doktorskim zgodnie z Ustawą o Stopniach Naukowych i Tytule Naukowym oraz o Stopniach i Tytule w Zakresie Sztuki z dnia 14 marca 2003 r oraz Ustawą Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce z dnia 20 lipca 2018 r. Wnoszę tym samym o jej przyjęcie i dopuszczenie do publicznej obrony.

Jednocześnie wnioskuję o wyróżnienie rozprawy doktorskiej mgr inż. Małgorzaty Żebrowskiej. Wniosek uzasadniam wysokim poziomem merytorycznym pracy, znaczącym wkładem w rozwój dyscypliny nauk fizycznych i nauk medycznych. Przedstawione badania mają również duży potencjał do rozwoju i wykorzystania w obszarze nieliniowych analiz sygnałów, jak i w szeroko pojętych badaniach medycznych.

Bydgoszcz 20.12.2023



dr hab. Katarzyna Buszko, prof. UMK