

Gdańsk, 18 sierpnia 2023

Prof. dr hab. Grzegorz Graff
Politechnika Gdańska
Wydział Fizyki Technicznej
i Matematyki Stosowanej
80-233 Gdańsk
ul. Narutowicza 11/12

**Recenzja rozprawy doktorskiej
mgr inż. Joanny Aftyki
p.t. "Analiza metodami nieliniowymi
regulacji sercowo-naczyniowej pacjentów po udarach mózgu"**

Udar mózgu stanowi obecnie jedną z głównych przyczyn śmiertelności, a najczęściej dotyka on osoby starsze. Badania nad udarem są zatem szczególnie ważne w związku z postępującym starzeniem się społeczeństwa. Tematyce studiów nad udarem z perspektywy teorii układów złożonych poświęcona jest recenzowana rozprawa. Dotyczy ona analizy zmienności rytmu serca (HRV) u pacjentów po przebytych udarach przy użyciu różnorodnych miar, przede wszystkim nieliniowych. Główne badania przeprowadzone w ramach doktoratu dotyczą dwóch kwestii, z których pierwszą jest analiza zmian w zależności od lokalizacji ogniska udarowego w półkulach mózgu, a drugą predykcja przebiegu udaru.

Rozprawa napisana została pod kierunkiem prof. dr. hab. inż. Jana Jacka Żebrowskiego, a funkcję promotora pomocniczego sprawowała dr inż. Monika Petelczyc. Praca wydana została w formie książkowej, liczy 93 strony i zawiera następujące części: podziękowania, streszczenie w języku polskim i angielskim, 10 rozdziałów zasadniczej części, bibliografię oraz spis rysunków i tabel.

Rezultaty opisane w rozprawie zostały przedstawione w cyklu trzech publikacji w uznanych czasopismach. Prace mają charakter zespołowy, ale pierwszym autorem każdej z nich była doktorantka.

- [1] J. Aftyka, J. Staszewski, A. Dębiec, A. Pogoda-Wesołowska, A. Kowalska, A. Jankowska, J. Żebrowski, *The hemisphere of the brain in which a stroke has occurred visible in the heart rate variability*, Life 12 no. 10, (2022) 1659.
- [2] J. Aftyka, J. Staszewski, A. Dębiec, A. Pogoda-Wesołowska, J. Żebrowski,

Heart rate variability as a predictor of stroke course, functional outcome, and medical complications: A systematic review, *Frontiers in Physiology* 14, (2023) 1115164.

[3] J. Aftyka, J. Staszewski, A. Dębiec, A. Pogoda-Wesołowska, J. Żebrowski, *Can HRV Predict Prolonged Hospitalization and Favorable or Unfavorable Short-Term Outcome in Patients with Acute Ischemic Stroke?*, *Life* 13, no 4, (2023), 856.

Oprócz wymienionych powyżej dwóch głównych celów, doktorantka zajmuje się również kwestią porównania efektywności stosowania miar nieliniowych i tradycyjnych metod liniowych. Wyższość tych pierwszych potwierdzona została na przestrzeni ostatnich dwóch dekad w wielu analizach, dotyczących różnego rodzaju schorzeń, a autorka zweryfikowała tę tezę w prowadzonych przez siebie badaniach dotyczących udarów.

Natomiast dwa pozostałe problemy badawcze i ich rozstrzygnięcie znalezione przez doktorantkę stanowią cenny i oryginalny wkład do studiów nad problematyką udarów.

Pierwszym z tych zagadnień jest zbadanie, czy zmienność rytmu serca uzależniona jest od lokalizacji ogniska udarowego. Analiza dotyczyła chorych z niedokrwiennym udarem mózgu podzielonych na dwie podobne grupy w zależności od tego czy udar wystąpił w lewej czy też w prawej półkuli. Do porównania użyto zarówno standardowych metod liniowych w dziedzinie czasu i częstotliwości, jak i nieliniowych, a mianowicie: miar asymetrii rytmu serca: (Indels Guzika i Porty), Entropię Próby (Sample Entropy) oraz współczynniki α_1 i α_2 związane z badaniem fraktalności rytmu serca.

Głównym wynikiem tej części pracy była ciekawa obserwacja, że Sample Entropy jako jedyny z badanych parametrów jest w stanie rozróżnić te dwie grupy. Wynik ten uważam za godny uwagi i dalszych analiz. Metody entropowe posiadają olbrzymi potencjał i sadzę, że wcześniej czy później znajdą swoje miejsce w praktyce klinicznej. Nieco zbyt optymistyczne wydaje mi się wprawdzie sugestia autorki, zawarta w *Dyskusji*, iż zastąpić one mogą techniki obrazowania medycznego, ale z pewnością mogą stanowić dodatkowy ważny instrument diagnostyczny. Obserwacja doktorantki dokonana w tej części pracy wspiera hipotezę, że pacjenci z udarem lewej półkuli posiadają zwiększoną aktywność układu przywspółczulnego, podczas gdy udar prawej półkuli związany jest z podwyższoną aktywności układu współczulnego.

W drugiej części pracy doktorantka konstruuje nową autorską miarę, której celem jest predykcja przebiegu udaru i wyznaczenie prognozowanego czasu hospitalizacji.

Zaproponowany w rozprawie wskaźnik oparty jest na dynamice symbolicznej i zdefiniowany jest jako długość najdłuższego słowa składającego się z identycznych symboli występującego w zapisie EKG (po zamianie odstępów RR na symbole). Miara ta dość dobrze różnicuje pacjentów z niekorzystnym przebiegiem udaru, a także tych z dłuższą hospitalizacją. Ogólnie występowanie długich słów wskazywało na korzystne rokowania i krótszą hospitalizację. Autorka wskazuje również na średni rytm serca i Sample Entropy jako inne parametry przydatne na tym polu badań.

Ta część pracy ma duży potencjał praktyczny, stworzenie nowych standardów dotyczących predykcji przebiegu udaru stanowi kwestie niezwykle istotną z klinicznego punktu widzenia.

Podkreślić należy, że cała praca ma charakter interdyscyplinarny, badania prowadzone były w ścisłej współpracy z lekarzami (neurologami), którzy nie tylko brali udział w przygotowaniu i edycji danych, ale również w dyskusjach związanych z interpretacją uzyskanych wyników.

Kilka słów o konstrukcji pracy: rozprawa napisana jest przejrzysto, materiał jest dobrze uporządkowany i zredagowany. Zdarzają się nieliczne literówki, co z obowiązku recenzenta odnotowuję, których nie wychwyciły edytorzy tekstu (jak np. *dobry* zamiast *doby* na str. 23). Mam również uwagę dotyczącą zapisu ciągów, zwykle używany przez autorkę zapis $\{0, 0, 0\}$ oznacza zbiór (składający się z jednego elementu), natomiast ciąg trzejelementowy składający z się z trzech zer zapisuje się jako $(0, 0, 0)$.

Dobór literatury w rozprawie uważam za trafny, autorka wykazuje się sporą wiedzą w temacie. Jej pogłębione studia literaturowe zaowocowały interesującym przeglądowym artykułem [2] i wartościową dyskusją w rozprawie dotyczącą aktualnego stanu wiedzy w temacie rozprawy.

Poniżej przedstawiam listę pytań, uwag i komentarzy, dotyczących różnych aspektów rozprawy (również przyszłych badań), co do których liczę na komentarz doktorantki w trakcie obrony pracy.

- W badaniach dotyczących lateralizacji udarów zastosowano nieco inną metodologię dotyczącą edycji pobudzeń ektopowych (usunięcie) niż przy predykcji udarów (zastąpienie przez średnią). Z czego to wynikało?
- Sample Entropy była jedyną miarą entropijną zastosowaną w obu częściach. Czy inne miary entropijne jak Approximate Entropy, Fuzzy Entropy, czy zwykła entropia Shannona były brane pod uwagę przy ustalaniu wyboru metody?
- W rozprawie badane były długie zapisy, obecnie trwają intensywne

badania weryfikujące czy możliwe jest wnioskowanie z krótkich bądź ultrakrótkich zapisów EKG. Czy zdaniem autorki metody oparte na entropii mogłyby być wykorzystane w prowadzonych w rozprawie badaniach dla bardzo krótkich szeregów czasowych.

- Półkule mózgu stanowią duże obiekty, w których znajdują się różne struktury, interesujące było dokonanie bardziej szczegółowych porównań pacjentów z udarami w różnych częściach lewej lub prawej półkuli.
- Kryterium "najdłuższego słowa" okazało się bardzo użytecznym, jednakże, wszystkie najdłuższe słowa ułożone były w przedziale RR o długości mniejszej niż $0,95 * \text{meanNN}$. Nasuwa się pytanie, czy użycie większej liczby symboli niż 4 nie prowadziłyby do jeszcze lepszych wyników? W pracy Kurths et al. (Chaos 1994), w której autorzy wprowadzają użytą przez doktorantkę metodę symbolizacji, wzmiankuje się, że 4 jest pewnym minimum. Ponadto dyskusji wymaga według mnie wybór parametru a we wzorze (12), który w pracy ustalony jest na $a=0,05$, podczas gdy w artykule Kurths et al. postuluje się $a=0,1$.

Ogólnie możliwe byłoby też po prostu wprowadzenie parametru: ilość kolejnych odstępów RR w zakresie mniejszym niż np. $0,9 * \text{meanNN}$. Prowadziłoby to oczywiście do skrócenia długości najdłuższych słów, ale być może ujawniło jeszcze dalej idące różnice między badanymi grupami.

- W rozprawie znajduje się interesująca dyskusja porównująca wyniki autorki z pojawianiem się tzw. "U-kształtów" w zapisach nocnych. Charakterystyki związane z przyspieszeniami i zwolnieniami nie są w "U-kształtach" jednakowe. Stąd kolejne moje pytanie: czy w badaniach udarów przydatne byłyby statystyki zwolnień i przyspieszeń (można by analogicznie jak w pracy rozpatrywać tylko najdłuższe ciągi). Metoda ta z sukcesem wykorzystana została na przykład do badania ryzyka zgonu po zawale serca (Guzik et al doi:10.1016/j.jelectrocard.2011.08.006).

Konkludując, nader pozytywnie oceniam przedstawioną rozprawę doktorską. Autorka przedstawiła w niej oryginalne rozwiązanie, bardzo ważnego z praktycznego punktu widzenia, problemu naukowego, jakim jest charakterystyka pacjentów po udarze mózgu.

Praca, w mojej opinii, spełnia z naddatkiem wszystkie wymagania określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo i szkolnictwie wyższym i nauce. Z przyjemnością wnoszę o jej dopuszczenie do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Ponadto, biorąc pod uwagę wartościowość uzyskanych wyników, ich interdyscyplinarny charakter i praktyczny potencjał, wnioskuję o wyróżnienie rozprawy.

Anna Cieli

