

Warszawa, dn. 3 styczeń 2024 r.

Prof. Janusz Szczepański  
Instytut Podstawowych Problemów Techniki PAN  
Zakład Informatyki i Nauk Obliczeniowych

### **Recenzja Rozprawy Doktorskiej**

**Tytuł: Nieliniowa analiza zmiennych fizjologicznych w ocenie adaptacji do wysiłku fizycznego**

Autorka: mgr inż. Małgorzata Żebrowska

Promotor: Prof. dr hab. Jan Jacek Żebrowski *Politechnika Warszawska*

Promotor pomocniczy: dr inż. Monika Petelczyc

Niniejsza Recenzja została przygotowana w odpowiedzi na pismo z dnia 29 września 2023 r. **Przewodniczącego Rady Naukowej Dyscypliny: Nauki Fizyczne**, Politechniki Warszawskiej Pana prof. dr hab. inż. Tomasza Wolińskiego.

## I. WSTĘP

Autorka rozprawy doktorskiej Pani mgr inż. Małgorzata Żebrowska jest, według bazy WoS, współautorem 3 ciekawych artykułów w dobrych czasopismach: **Frontiers in Physiology** (kwartył Q2); **EPL** (kwartył Q3) oraz **Frontiers in Neurosciences** (kwartył Q3), z których 2 są tematycznie blisko związane z treścią Rozprawy. W szczególności potwierdza to dobre podstawy i wiedzę Doktorantki w obszarze tematyki doktoratu.

Sercowo-płucny test wysiłkowy (Cardiopulmonary Exercise Testing – **CPET**), którego analizie, najogólniej rzecz ujmując, poświęcona jest Rozprawa, jest bardzo ważnym elementem wykorzystywanym nie tylko w celach naukowych, ale również w codziennej praktyce klinicznej. Pozwala on na jednoczesną i zintegrowaną ocenę odpowiedzi układu krążenia, oddechowego a nawet nerwowego, mięśni szkieletowych i metabolizmu na **wysiłek fizyczny**.

**Celem Rozprawy doktorskiej** jest weryfikacja przydatności i rozwój wybranych metod analizy sygnałów nieliniowych do oceny przystosowania układu sercowo-naczyniowego i oddechowego do wysiłku fizycznego **w oparciu o pomiar przepływu informacji** pomiędzy danymi CPET. W pracy zbadano zastosowanie metody **dwuwymiarowej entropii transferu w ujęciu symbolicznym**, pozwalającej na ilościową ocenę wielkości oraz kierunku sprzężenia pomiędzy układami.

## II. ZAWARTOŚĆ i OCENA ROZPRAWY

Rozprawa składa się z 8 Rozdziałów oraz obszernej Bibliografii zawierającej 97 pozycji. Po **Wstępie**, w którym scharakteryzowano problematykę Rozprawy, cel Rozprawy, w kolejnych rozdziałach [1. – 4.] zawarto:

**Rozdział 2.** podstawowe informacje dotyczące fizjologii wysiłku w szczególności adaptacji (krótka czasowej) do wysiłku fizycznego, omawiając kolejno poszczególne układy: krążenia, oddechowy oraz mięśniowy.

**Rozdział 3.** opis procedury (CPET) standardowej oceny adaptacji do wysiłku fizycznego nazwanej badaniami ergospirometrycznymi. Pomiary dokonywane w trakcie badania, w ogólności obejmują:

- zużycie tlenu, stężenie tlenu, stężenie dwutlenku węgla,
- produkcję dwutlenku węgla,
- wentylację minutową,

- zapis EKG,
- ciśnienie tętnicze,
- oksymetrię,
- inne parametry.

Sygnały pomiarowe to m. in.: wentylacja minutowa, zużycie tlenu, wydalanie dwutlenku węgla, rytm serca.

W **Rozdziale 4** dokonano interesującego przeglądu literatury dotyczącej problemu oceny sprzężenia krążeniowo-oddechowego, zwracając uwagę na ograniczenia standardowych metod w **szczególności związane z ich interpretacją** oraz zdefiniowano dokładniej problemy badawcze Rozprawy. Podkreślono, że kluczowe w badaniach są sprzężenia krążeniowo-oddechowe (CRC - CardioRespiratory Coupling). W szczególności istotne są:

- niemiarowość zatokowa oddechowa,
- sprzężenie krążeniowo-wentylacyjne,
- synchronizacja objętości wyrzutowej oddechu.

**Cel rozprawy określono zatem następująco:**

„Celem niniejszej rozprawy jest weryfikacja stosowalności i adaptacja wybranych metod z nieliniowej analizy sygnałów do oceny dynamiki szybkich reakcji adaptacyjnych obserwowanych w trakcie wysiłku fizycznego. **Wybrana metoda powinna umożliwić interpretację** danych pozyskiwanych w trakcie badań wysiłkowych.”

Jako narzędzie określające wielkość oraz kierunek sprzężenia między zmiennymi oddechowymi oraz krążeniowo-oddechowymi w celu oceny krótko-czasowej adaptacji do wysiłku fizycznego zaproponowano (i zweryfikowano) **dwuwymiarową entropię transferu w ujęciu symbolicznym (STE)**.

W ramach realizacji badań weryfikowano hipotezę o możliwości wykrywania sprzężeń z zastosowaniem STE między zmiennymi układu oddechowego oraz krążeniowo-oddechowego podczas testów (**dwa rodzaje eksperymentów**) o dwóch różnych intensywnościach wysiłku oraz dwóch różnych rodzajach wykonywanych ćwiczeń.

**Rozdział 5** poświęcony został wprowadzeniu i opisowi zastosowanej Metodologii.

Podstawowe zadanie z punktu widzenia celów Rozprawy to zastosowanie metodologii umożliwiającej wyciągnięcie wniosków (chodzi przede wszystkim o interpretację) odnośnie stanu układu w oparciu o pomiary sygnałów, co przekłada się mówiąc najogólniej na głębszą analizę sygnałów czasowych (pomiarów, próbek). Doktorantka na wstępie przypomina **Twierdzenia Takensa** (które będzie stosowała) o zanurzaniu, poświęcone zagadnieniu rekonstrukcji układu

dynamicznego z ciągu pomiarów wykonanych za pomocą jednowymiarowych obserwacji. Klasyczne wyniki z tej dziedziny orzekają (z punktu widzenia matematycznego), że dla „typowej” trajektorii układu dynamicznego, dowolny stan początkowy układu jest jednoznacznie wyznaczony poprzez „observable” określoną na przestrzeni stanów/pomiarów, o ile ilość pomiarów (próbek) przekracza dwukrotnie wymiar (**D**) przestrzeni fazowej. Dwa parametry, które trzeba wyznaczyć w dalszej części Rozprawy, odgrywają kluczową rolę, z punktu widzenia analizy nieliniowej danych w tym podejściu, mianowicie: opóźnienie czasowe Takensa (**tau**) i wymiar zanurzenia (**m**).

W Rozprawie do wyznaczania opóźnienia czasowego zastosowano metodę pierwszego minimum Informacji Wzajemnej Libert & Schuster [60], Physics Letters A, 1989, wykorzystując funkcję *timeLag* z biblioteki *nonlinearTSeries* języka R. W kolejnym podrozdziale [5.2] Doktorantka wprowadza wielkości bazujące na pojęciach z Teorii Informacji takie jak: Entropia Transferu (TE), miara Kullbacka–Leiblera odległości pomiędzy zmiennymi losowymi oraz Informacja Wzajemna, które będą wykorzystywane w dalszej części Rozprawy. **Kluczowe dla Rozprawy jest zastosowanie Symbolicznej Entropii Transferu** [Staniek&Lehnertz, Physical Review Letters 2008] **opisanej wzorem (5.4) bazującej na metryce Kullbacka-Leiblera**. W celu oceny **asymetrii** przepływu informacji między Y i X zastosowano naturalną formułę (5.5). Transfer Entropii bada się dla dwóch systemów: systemu X determinowanego tylko przez swoją przeszłość  $q(x_t|x_{t-1})$  oraz systemu determinowanego także przez proces napędowy Y ( $p(x_t|x_{t-1},y_{t-1})$ ).

W tym miejscu warto zauważyć, że zaproponowana w pracy Staniek&Lehnertz [67], Physical Review Letters 2008, **Symboliczna Entropia Transferu (STE)** powstała na bazie TE **zależy w sposób istotny od digitalizacji** (dyskretyzacji, kodowania) pomiarów. W pracy proces kodowania nazywany jest „**symbolizacją sygnału**” (podobnie jak w cytowanej w Rozprawie literaturze).

Podrozdział [5.3] poświęcony jest właśnie sposobowi „**symbolizacji**” sygnałów. Doktorantka pisze, że kluczową rolę w tej metodzie symbolizacji odgrywają dwa czynniki: i) liczba przyjętych symboli ***k* które posłużą do digitalizacji**; ii) algorytm wyznaczania punktów segmentacji ***P* związanej z digitalizacją**. Wydaje się, że istotny powinien być również sposób określenia długości przedziałków („binów”), na który rozbijany jest zakres wartości sygnałów. Tym bardziej, że jak zaznaczono w Rozprawie: „W niniejszej pracy wybór punktów segmentacji *P* opiera się na funkcji gęstości prawdopodobieństwa”. W Rozprawie przedstawiono algorytm optymalizacyjny (zaproponowany w Xie, Gao [71], Chaos, 2019) związany z właściwym doбором liczby zastosowanych symboli ***k*, który zmodyfikowano adaptując go do specyfiki sygnałów CPET**.

Kolejny etap to określenie/oszacowanie wymiaru zanurzenia Takensa ***m***. W Rozprawie do tego oszacowania wykorzystano metod zaproponowaną w pracy Cao [72], Physica D 1997.

Na tym etapie symbolizacji ważne jest właśnie określenie długości sekwencji symboli (słów) -  $m$ . Ta sekwencja odzwierciedla wzorce czasowe podane w oryginalnych danych. Zdefiniowane słowo o długości  $m$  jest przesuwane wzdłuż symbolizowanego szeregu czasowego o określony krok (moving window). Zgodnie z wynikami z pracy Xie, J [71], Chaos 2019, parametr  $m$  powinien być taki sam dla obydwu sygnałów przy obliczaniu dwuwymiarowego STE. W Rozprawie do analizy wybierano mniejszy wymiar uzyskany dla pary sygnałów po redukcji trendu. **Redukcja trendu nie była zastosowana w oryginalnej pracy [71]. Pomysł zastosowania redukcji trendu wiąże się z faktem, że** sygnały rejestrowane podczas CPET są niestacjonarne, o czym świadczy występowanie trendów mogących wpływać na końcowe wyniki estymatorów entropii Xiong, W [81], Physical Review E 2017. Tutaj warto dodać, że entropia w ujęciu Shannonowskim jest zdefiniowana dla procesów stochastycznych stacjonarnych. Jeśli stosować to pojęcie dla procesów niestacjonarnych to milcząco zakłada się w pewnym sensie przynajmniej lokalną stacjonarność (quasi-stacjonarność). Warto dodać, że w przypadku układów dynamicznych definiuje się entropię topologiczną i entropię metryczną związane z „rozdrabnianiem” przestrzeni fazowej przez dane odwzorowanie zadające dynamikę.

**Biorąc pod uwagę specyfikę analizowanych danych, w pracy zostały zaproponowane dwie potencjalne metody stosowane w celu usunięcia trendu: funkcja liniowa w przesuwanym oknie oraz empiryczną dekompozycję modów.**

Druga metoda „symbolizacji” sygnału [5.5] rozważana w Rozprawie to metoda permutacyjna (podejście permutacyjne) zaproponowana w artykule (Xie [71], Chaos 2019). Tutaj symbole są definiowane poprzez zmianę kolejności wartości amplitud szeregów czasowych w oknie o długości równej wymiarowi zanurzenia.

**Rozdział 6** poświęcony jest symulacjom numerycznym w celu weryfikacji skuteczności zastosowanego algorytmu symbolicznej entropii transferu. Do weryfikacji zdecydowano się wykorzystać **słynny układ równań Lorentza** składający się z dwóch dwukierunkowo sprzężonych oscylatorów Lorenza:  $L_1$ - sterującego - równanie (6.1) oraz  $L_2$  – odpowiadającego - równanie (6.2). Do rozwiązania układu równań stosowano algorytm Runge-Kutta 4-rzędu dostępny w bibliotece *SciPy* języka *Python* 3.7. Badane były sprzężenia pomiędzy oscylatorami. W podrozdziale 6.1 podjęto próbę analizy działania metody **adaptacyjnej** symbolicznej entropii transferu (ASTE) na sygnałach  $x_1$  oraz  $x_2$  próbkowanych nierównomiernie (realizowanego poprzez losowe pomijanie pewnej części pomiarów) pochodzących z układu Lorentza (6.1) oraz (6.2) zaszumienia, które generowano z rozkładu normalnego dla zakresu od 0 do 90 dB dla obydwu szeregów czasowych.

W podrozdziale 6.3 dla rozważanego modelu Lorentza sprawdzono poziomy sprzężeń mierzone wartościami osiągniętymi dla metod ASTE oraz PSTE dla  $c = 0$  (**bez sprzężenia**) do  $c = 6$ .

Założono, że wielkość parametr  $c$  decyduje o wielkości sprzężenia. Uzyskane wyniki pokazały, że metoda ASTE (Rys. 6-5) wykrywa sprzężenie między sygnałami  $x_1$  oraz  $x_2$ . Wartości ASTE zmieniają się w zakresie od 1,27 do 1,59 w przypadku  $x_1 \rightarrow x_2$  oraz od 1,10 do 1,37 dla  $x_2 \rightarrow x_1$ . W przypadku przepływu od  $x_1$  do  $x_2$  wartości ASTE zwiększają się wraz ze zwiększaniem sprzężeniem  $c$ . W przypadku przepływu od  $x_2$  do  $x_1$  zwiększanie wartości ASTE nie jest obserwowane. Dlaczego, jaka jest interpretacja ?

Badania metodą ASTE dla modelu Lorentza pokazały jej wrażliwość na nierównomierne próbkowanie w sygnałach nieliniowych i niestacjonarnych oraz konieczność wstępnego przetwarzania sygnału (interpolacja sygnału) w celu ujednoczenia interwałów czasowych pomiędzy sąsiednimi próbkami. Ponadto, przeprowadzone wnioskowanie wpływa bezpośrednio na wstępne przetwarzanie danych podczas stosowania STE do danych CPET i świadczy o braku potrzeby wygładzania sygnałów za pomocą filtrów dolnoprzepustowych i innych podobnych technik. Uzyskane podczas testu niezerowe wartości entropii transferu dla równań Lorentza z  $c = 0$  świadczą o konieczności wykonania testu na tasowanych danych (w celu porównania) przed przystąpieniem do interpretacji wartości STE dla danych CPET.

W **Rozdziale 7** przeprowadzono badania transferu entropii w ujęciu symbolicznym już dla danych *eksperymentalnych CPET*. **Eksperyment 1** dotyczył projektu wykonanego we współpracy z zespołem fizjologów z **Katalońskiego Narodowego Instytutu Wychowania Fizycznego**. Dane pomiarowe (15 osób) oraz zaprojektowany protokół posłużyły do zweryfikowania hipotez badawczych dotyczących **wykrywania sprzężenia metodą dwuwymiarowej entropii transferu w ujęciu symbolicznym** pomiędzy zmiennymi układu oddechowego zarejestrowanymi podczas **maksymalnego testu wysiłkowego** oraz pomiędzy wentylacją (VE), frakcją wydychanego tlenu (FEO<sub>2</sub>) oraz frakcją wydychanego dwutlenku węgla (FECO<sub>2</sub>) podczas wysiłku indukowanego podwójną próbę z niewystarczającym odpoczynkiem. Przeprowadzony test udowodnił wiarygodność/skuteczność metody entropii transferu w ujęciu symbolicznym, zarówno w przypadku **adaptacyjnym**, jak i **permutacyjnym**, do oceny wielkości sprzężenia.

Do weryfikacji wykorzystano dane oryginalne i dane potasowane. Algorytmy wykrywały istotnie niższą wartość przepływu informacji między danymi potasowanymi, niż danymi oryginalnymi. Mając na uwadze, że dane potasowane w wyniku przestawiania próbek sygnału nie niosą informacji zawartej w danych oryginalnych, możliwym jest wnioskowanie o **zasadności stosowania ASTE oraz PSTE w celu rozróżnienia poziomu przepływu informacji między**

danymi rejestrowanymi podczas badań wysiłkowych z protokołem maksymalnego obciążenia.

**Eksperyment 2** dotyczył projektu wykonanego przez Doktorantkę w **Pracowni Wysiłku Fizycznego na Wydziale Fizyki Politechniki Warszawskiej**. W badaniu wzięło udział 20 zdrowych osób (11 kobiet, 9 mężczyzn) ze średnią wieku około 28 lat. Dane pomiarowe oraz zaprojektowany protokół posłużyły do zweryfikowania hipotez badawczych dotyczących **wykrywania sprzężenia metodą dwuwymiarowej entropii transferu w ujęciu symbolicznym** pomiędzy zmiennymi układu oddechowego i układu krążenia zarejestrowanymi podczas **submaksymalnego testu wysiłkowego** oraz wpływu akumulacji wysiłku indukowanej podwójną próbą z niewystarczającym odpoczynkiem na zmniejszenie poziomu sprzężenia między wentylacją (VE), frakcją wydychanego tlenu (FEO<sub>2</sub>), frakcją wydychanego dwutlenku węgla (FECO<sub>2</sub>), zużyciem tlenu (VO<sub>2</sub>), wydalaniem dwutlenku węgla (VCO<sub>2</sub>) oraz rytmem serca (HR).

W ramach wstępnego przetwarzania każdy z analizowanych sygnałów został interpolowany metodą liniową do częstotliwości próbkowania 1 Hz. Postępowanie było analogiczne do procedury zastosowanej w Eksperymencie 1. **Natomiast do usunięcia trendu zaproponowano dwa narzędzia: metodę dopasowania funkcji liniowej w ruchomym oknie oraz empiryczną dekompozycję modów EMD, Wu Z, [84], PNAS (2007).**

Uzyskane wyniki wskazują, że dla wszystkich par sygnałów źródłowych i docelowych wartość **ilorazu  $ASTE_{tas95}/ASTE$  jest istotnie mniejsza od 1**, co dowodzi, że poziom entropii transferu wyznaczony z danych oryginalnych jest istotnie wyższy niż z danych tasowanych. Podobną analizę wykonano dla PSTE. W tym przypadku również dla wszystkich analizowanych par sygnałów w badanej grupie uczestników uzyskano **wartości PSTE istotnie wyższe niż  $PSTE_{tas95}$** .

**Rozdział 8** stanowi dyskusja, w której podkreślono znaczenie badań z zastosowaniem testów CPET, oraz konieczność wprowadzenia nowych metod analizy takich pomiarów pozwalających na ich lepszą i głębszą interpretację. Podkreślono, że przeprowadzone analizy potwierdziły, że **zaproponowana metoda adaptacyjnej i permutacyjnej entropii transferu z wykorzystaniem Twierdzenia Takensa i proponowanych sposobów symbolizacji** (m. in. doboru parametrów) wykrywa sprzężenia między zmiennymi układu oddechowego i układu krążenia zarejestrowanymi podczas maksymalnego testu wysiłkowego i submaksymalnego testu wysiłkowego. Potwierdzono również, że akumulacja wysiłku indukowana podwójną próbą z niewystarczającym

odpoczynkiem ma wpływ na zmniejszenie poziomu sprzężenia między wentylacją VE oraz rytmem serca HR.

### III. UWAGI I PYTANIA DYSKUSYJNE

- Podobną metodologię można w zasadzie zastosować **w innych problemach wymagających analizy kierunkowych sprzężeń dla innych systemów fizycznych, biologicznych** – czy Doktorantka rozważała taką możliwość?

- **W pracy pojawia się wiele stwierdzeń dotyczących wielkości przepływu informacji: duży, mały. Kiedy przepływ informacji jest „duży” ? Zachodzi pytanie do jakiej wielkość/wartości odnoszone są otrzymane wyniki liczbowe? Czy nie byłaby potrzebna normalizacja otrzymanych wartości sprzężeń?**

- W rozprawie znajduje się stwierdzenie: „W takich przypadkach rekomendowane jest wyznaczanie opóźnienia czasowego na podstawie tzw. informacji wzajemnej. Metoda ta pozwala określić, na zasadzie probabilistyki, w jakim stopniu dwie wartości tej samej zmiennej, mierzone w różnych momentach czasu, są ze sobą powiązane [55].” - nasuwa się **pytanie jak estymowana jest Informacja Wzajemna ?**

- W pracy zauważono: „W tym celu zastosowano sygnały  $x_1$  oraz  $x_2$  z modelu sprzężonego oscylatora Lorenza o indeksach próbek  $[10000:10000+N]$ , gdzie  $N$  było wartością z zakresu od 50 do 3000 z krokiem 50. **Analiza uzyskanych wyników pozwala stwierdzić, że wartości ASTE wzrastają stopniowo od 0,13 do ok. 1,57 przy wydłużaniu analizowanych sygnałów od 50 do 500 próbek (Rys. 6-6).** Dla dłuższych zapisów metoda wykrywa sprzężenia na podobnym poziomie niezależnie od liczby próbek. Spodziewana asymetria przepływu między  $x_1$  oraz  $x_2$  zostaje zachowana przy zapisach dłuższych niż 500 próbek.”

Jaka jest przyczyna takiego zachowania ASTE ?

- W Rozprawie pojawiają się terminy procesy, komponenty? Co to są za obiekty z punktu widzenia matematycznego, trajektorie układów dynamicznych, trajektorie procesów stochastycznych?

- Na poziomie definiowania/wprowadzania pojęć/wielkości dobrze byłoby określić dla jasności wywodów do jakich przestrzeni należy dana wielkość.



- jakie estymatory entropii stosowano w Rozprawie ?

Wspomniane powyżej uwagi krytyczne mają charakter dyskusyjny bądź związane są ze sposobem prezentacji (nieprecyzyjne niektóre zapisy matematyczne) nie wpływają na fakt, że Rozprawa zawiera propozycję obiecującej oryginalnej metodologii, która okazuje się być skuteczna w praktycznych zastosowaniach.

## V. PODSUMOWANIE I OCENA KOŃCOWA

Recenzowana Rozprawa doktorska stanowi bardzo interesujące opracowanie metody, bazującej na zaawansowanych pojęciach i twierdzeniach z układów dynamicznych i Teorii Informacji, do badania przepływu informacji oraz kierunku sprzężeń między układami odpowiedzialnymi w szczególności za adaptacje organizmu do wysiłku fizycznego. Punktem wyjścia dla metodologii były prace opublikowane w renomowanych czasopismach fizycznych takich jak m.in.: Physical Review Letters, Physica D, Physics Letters A, Chaos, Physical Review E. W założeniach i metodyce Rozprawy widać logikę i konsekwencję w osiągnięciu założonego celu. Uzyskane wyniki dla danych eksperymentalnych pokazały skuteczność opracowanych metod.

Biorąc zatem pod uwagę osiągnięte wyniki Rozprawy oraz aktywność i dorobek naukowy Doktorantki, który oceniam pozytywnie (wykazuje się ona już pewną samodzielnością w prowadzeniu badań naukowych) stwierdzam, że przedstawiona do oceny Rozprawa doktorska spełnia wymagania stawiane przez odpowiednią Ustawę i wnoszę jednocześnie o dopuszczenie rozprawy do publicznej obrony.

