

Prof. dr hab. Danuta Makowiec
Instytut Fizyki Teoretycznej i Astrofizyki
Uniwersytet Gdański

Gdańsk, 30 grudnia 2016

**Recenzja rozprawy doktorskiej
mgr inż. Jana Gierałtowskiego pod tytułem:**

Wieloskalowa analiza właściwości fraktalnych rytmu serca człowieka

Tematyka pracy, cele i tezy pracy

Ruch Browna $B(t)$ — błądzenie przypadkowe o niezależnych i stacjonarnych przyrostach o rozkładzie Gaussa, charakteryzuje dobrze znany inwariant: proces $B(t)$ oraz proces przeskalowany $s^{1/2}B(t/s)$ dla dowolnej skali s mają identyczne rozkłady prawdopodobieństwa. Własność ta odnajduje się w ułamkowych ruchach Browna $B_H(t)$ z $0 < H < 1$ (ogólnieniu ruchu Browna) jako identyczność rozkładów procesów $B_H(t)$ oraz $s^H B(t/s)$. Przekłada się to także na szczególne własności funkcji autokorelacji przyrostów procesu $\delta B_H(t)$ — potęgowe malenie korelacji $C(\tau) = \langle \delta B_H(t)\delta B_H(t+\tau) \rangle \propto \tau^{-\gamma}$ z wykładnikiem $\gamma = 2 - 2H$ dla $H > 0.5$, co oznacza występowanie długozasięgowych korelacji. Dlatego też procesy te stały się naturalnymi kandydatami dla modelowania sygnałów rzeczywistych o tzw. długozasięgowych korelacjach, pojawiających się w teorii turbulencji, modelowaniu rynku akcji, danych medycznych czy geofizycznych. A ponieważ dodatkowo krzywa $B_H(t)$ ma geometryczny wymiar fraktalny $D = 2 - H$, to własności te nazywa się fraktalnymi.

Własności fraktalne serii opisujących odstępy czasowe pomiędzy kolejnymi skurczami serca, tak zwanych serii interwałów RR, dostrzeżone zostały już w roku 1982 w pracy Kobayashi i Musha (IEEE Trans. Biomed. Eng. 29, 456–457) jako fluktuacje $1/f$ rytmu serca. W latach 90-siątych po pracy Penga z współautorami (Phys. Rev. Lett. 70, 1343(1993)) nastąpił lawinowy rozwój badań nad długozasięgowymi korelacjami w rytmie serca.

Praca serca jest nadzorowana nieustannie przez autonomiczny układ nerwowy — z jego częścią sympatyczną przyspieszającą rytm skurczów serca i częścią wagalną, zwalniającą ten rytm. Zaburzenia tej wzajemnie przeciwstawnej regulacji mogą implikować niewłaściwą dystrybucję krwi w organizmie, co w konsekwencji może prowadzić do stanów chorobowych. Nie dysponujemy prostymi metodami umożliwiającymi nieinwazyjny pomiar aktywności układów sympatycznego, a w szczególności wagalnego. Dlatego też pośrednie metody, bazujące na przeświadczeniu iż zmiany w rytmie serca odpowiadają zmianom we wzajemnej aktywności obu układów, zyskały wielką uwagę. Przegląd metod zarówno

klasycznych, opartych na statystycznych własnościach serii RR, jak i tych nowych wynikających z technik wypracowanych w badaniach nad układami złożonymi, zbiera wspólne opracowanie grupy naukowców powstałe w 1996 roku zwane *Task Force* (Eur. Heart J. 17, 354–381).

Kolejny impet badaniom fraktalnym nadało multifraktalne uogólnienie własności skalujących serii. Bazą dla multifraktalnej charakterystyki sygnału jest tak zwana funkcja rozdziału $R(q, s)$ i jej własności skalujące odniesione do fluktuacji kumulowanych zgodnie z rozmiarem fluktuacji. Nowy parametr q rozdziela, a jednocześnie inaczej zbiera, zależności pomiędzy niewielkimi zmianami w sygnale, od zależności, którym podlegają duże zmiany. Funkcja rozdziału i jej własności wynikają bezpośrednio z rozważań równowagowej termodynamiki. W szczególności oznacza to, że formalizm ten stosuje się do układów stacjonarnych i znormalizowanych. Zaproponowano szereg metod umożliwiających analizę multifraktalną w seriach niestacjonarnych. Jedną z nich jest multifraktalna analiza odtrendowanych fluktuacji (MF-DFA), gdzie funkcja rozdziału $F(q, s)$ jest wariancją sygnału lokalnie wielomianowo odtrendowanego. Metoda ta jest stosowana w wielu analizach serii RR i rozwijana przez doktoranta Jana Gierałtowskiego.

Fundamentem analizy multifraktalnej są własności skalujące funkcji rozdziału. Dlatego też każdorazowo obecność skalowania musi być udowodniona. Często skalowanie w serii ogranicza się jedynie do pewnych skal i zmienia się wraz ze zmianą skali. Mówimy wówczas o sygnałach z punktem/punktami zwrotnymi (crossovers) czy też dalej fraktalami wieloskalowymi - główny temat rozprawy doktorskiej Jana Gierałtowskiego. W każdym przypadku skalowanie musi oznaczać występowanie zależności potęgowej funkcji rozdziału w kilku (co najmniej dwóch) skalach.

Wśród naukowców opis fraktalny budził i nadal budzi zastrzeżenia. Przede wszystkim brakuje wiarygodnych metod estymacji wykładników skalowania. Możliwości DFA wykrycia właściwych korelacji w krótkich seriach, czy też dla małych skal, są ograniczone. DFA systematycznie ponad estymuje szumy antypersystentne. Wiele prac proponuje zestawy przepisów, tzw. reguły kciuka, posługiwania się daną metodą by umożliwić usystematyzowanie błędów. Przykładowo *Introduction to multifractal detrended fluctuation analysis in Matlab* opracowanie Espena Ihlena (Frontiers in Physiology 3, 144 (2012), poz. [56] rozprawy) jest tego typu propozycją. Taką próbą jest także używanie dwóch indeksów skalowania DFA w charakterystyce rytmu serca: wykładnika α_1 opisującego skalowanie w obrębie 4-11 uderzeń serca oraz α_2 opisującego korelacje w zakresie od 16 do 64 uderzeń serca (wg autorów popularnego pakietu do badania zmienności rytmu serca *Kubios*) czy od 50 do 200 jak to jest przyjęte w znanej analizie fraktalności serii nocnych (Schumann et al. SLEEP 33(7),943-955 (2010)).

Ponadto nadal nie mamy bezpośredniej interpretacji fizjologicznej uzyskiwanych wyników. W przypadku rytmu serca uważa się, że skale, przy których skalowanie jest obecne w seriach RR, można łączyć z różnymi wpływami układu autonomicznego. Niemniej trzeba pamiętać, że na rytm serca — jego zmiany, mają też wpływ inne czynniki (dystrybucja hormonów, swoista zmienność węzła zatokowo-przedsionkowego — naturalnego

rozzrusznika serca, wewnętrzna struktura tkanki mięśnia sercowego), przez co jasna identyfikacja skal czasowych, na których operują układy sympatyczny i wagalny przestaje być jednoznaczna.

Zawartość pracy

Praca składa się z sześciu rozdziałów poprzedzonych streszczeniem i spisem treści oraz jest uzupełniona o dodatek z wykazem skrótów i bibliografię.

Rozdział pierwszy rozprawy zbiera uzyskane wyniki oraz przedstawia uzasadnienie wyboru tematu. Zawiera również krótkie wprowadzenie podstawowych pojęć z elektrofizjologii serca oraz sposobu pomiaru własności elektrycznych serca.

Rozdział drugi to przedstawienie problemu fraktalności (w tym metody DFA) i oceny tej własności w seriach. Jest tu zaprezentowany dość rozległy opis zmagani Autora ze znanymi kłopotami problemu skalowania, zakończony zestawem zasad Autora korzystania z metody DFA (podrozdział 2.4 str. 34-41). W podrozdziale 2.7 Autor rozprawy dyskutuje szczególnie wpływ stacjonarności serii na wyniki metody MF-DFA czym uzasadnia konieczność wprowadzenia multiskalowej analizy własności fraktalnych serii. Rozważania zamyka definicja stacjonarności fraktalnej serii (str. 48).

W rozdziale trzecim Autor prezentuje metodę wieloskalowej analizy multifraktalnej czyli metodę wyliczania i reprezentowania wartości funkcji $h(q, s)$ zbierającej eksponenty skalujące funkcji odtrendowanych fluktuacji $F(q, s)$. Poprawność reprezentacji testowana jest na wybranych seriach monofraktalnych o widmie $\propto f^{-\beta}$ dla $\beta = 0, 1$ i 2 . Przeprowadzono także analizy na seriach o znanych własnościach multifraktalnych: deterministycznej kaskadzie dwumianowej i stochastycznym ciągu o rozkładzie Cauchy'ego. Do badań włączono sygnał interwałów RR z zapisu nocnego EKG młodego człowieka jako przedstawiciela sygnałów o własnościach multifraktalnych związanych z korelacjami a nie strukturą rozkładu wartości. Rozważania nad własnościami serii kaskady dwumianowej zostały poszerzone — zmieniono deterministyczne zależności występujące w małych skalach na szum losowy. Jest tu też propozycja miary odległości pomiędzy powierzchniami $h(q, s)$. Autor także bada wpływ długości serii oraz zaszumienia sygnału.

Rozdział czwarty rozpoczyna aplikacyjną część rozprawy. Autor referuje kolejno wyniki prac inżynierskich Pani Kokosińskiej, Panów Ciuchcińskiego i Solińskiego (których Doktorant był opiekunem) oraz efekty swojej współpracy z Profesorem Dirkiem Hoyer z Jeny. W rozdziale tym Pan Gieriałtowski dyskutuje problemy i sukcesy analizy fraktalnej w odniesieniu do serii interwałów RR. Przedstawia także zbiory badanych sygnałów RR. W oparciu o posiadane sygnały w rozdziale piątym poprzez Rysunek 26 Autor proponuje swój wzorzec multifraktalności rytmu serca człowieka zdrowego.

W sekcji 2 rozdziału piątego pojawiają się nowe narzędzia (wieloskalowa entropia) i nowe metody oceny współzależności (współczynnik korelacji rang Spearmana), które Autor

wykorzystuje do oceny rozwoju zmienności rytmu serca w sercach płodów, Rysunek 31. Wskazał na dwa obszary istotnej korelacji wartości $h(q, s)$ z wiekiem płodu: wartość $h(q, s) = 1.5$ ujemnie korelująca się przy q ujemnym i przy skalach opisujących własności poniżej 100 interwałów RR, oraz wartość $h(q, s) = 1$ o dodatniej korelacji z wiekiem płodu dla dużych dodatnich q i skalach powyżej 100 interwałów RR. Zaproponowane zostały odpowiednie modele liniowej predykcji własności multifrakalnych w oparciu o wiek płodu. Wyniki otrzymane tymi samymi metodami dla serii potasowanych okazały się identyczne z tymi uzyskanymi dla białego szumu.

Analiza fraktalna rytmu serca w trakcie snu została przeprowadzona oddzielnie dla części sygnałów odpowiadającej fazie REM i części odpowiadającej fazie NREM. Zgodnie z uznaną fizjologią snu w fazie NREM wyłączone są centralne ośrodki nadzorujące pracę serca. Natomiast faza REM pojawia się przy aktywności układu nerwowego porównywalnej z normalną dzienną aktywnością. Autor referuje swoje wyniki z dwoma uzasadnionymi zastrzeżeniami metodologicznymi. A mianowicie, metoda MMA nie stosuje się do tak krótkich serii jakimi operowano przy ocenie fazy REM oraz zastosowano zwykle sklepanie dalekich sobie w czasie odcinków odpowiadających tym samym fazom.

W sekcji 5.4 Doktorant referuje wyniki modelowania nocnego rytmu interwałów RR. Proponuje również model własny - zmieniający periodyczny układ faz snu z modelu Kantelhardta na sekwencję stochastycznych zmian rządzonych macierzą przejść o dobrze fenomenologicznie uzasadnionych własnościach.

W rozdziale szóstym Doktorant podsumowuje swoje doświadczenie zebrane w pracy z metodą wieloskalowej analizy własności multifrakalnych.

Ocena merytoryczna przedstawionych treści

Nieprawdziwe jest stwierdzenie Autora (strona 45) iż przed nim nikt wcześniej nie badał zmian wykładnika skalowania przy zmianie skali. Problem ten był podnoszony w każdej pracy od początku stosowania metody. Przytoczę tu jedynie dwie swoje prace: z 2009 roku (poz. [56] rozprawy) oraz pracę z 2010 roku (wspólną z profesorem Andrzejem Fulińskim, z Acta Phys. Pol. B 41, 1025–1050). Obie skoncentrowane są na tym temacie. Autor zaproponował kompleksową i atrakcyjną wizualnie prezentację tej zależności.

Błędne jest także przeświadczenie Pana Gierałtowskiego wyrażone na stronie 11 o braku wskazań na bezpośrednie przyczyny fraktalności w sygnale. Wszystkie wspomniane przez Autora prace zawierają dyskusję tego problemu i wskazują na korelacje długozasięgowe jako podstawowe źródło fraktalności sygnałów. To czego nie wiemy, to nie znamy fizjologicznych źródeł tych długozasięgowych zależności, patrz Sassi et al. (poz. [32]). Z tego też powodu (braku fizjologicznego uzasadnienia) wynika mniejsze zainteresowanie badaczy zakresem VLF — podstawowym zakresem skal dostępnymi metodami fraktalnymi. Natomiast w interesujących fizjologicznie zakresach HF czy LF (niedostępnych dla analiz multifrakalnych) z powodzeniem pracuje indeks α_1 .

Rozdział pierwszy i drugi znacznie zyskałyby na przejrzystości, gdyby Autor zapoznał się z opracowaniem Jana Kantelhardta *Fractal and Multifractal Time Series* (arXiv:0804.0747v1). W obecnej sytuacji podrozdział 1.5 jest nieudaną (w moim odczuciu naiwną) próbą umocowania fizyki układów złożonych wśród nowoczesnych metod badawczych.

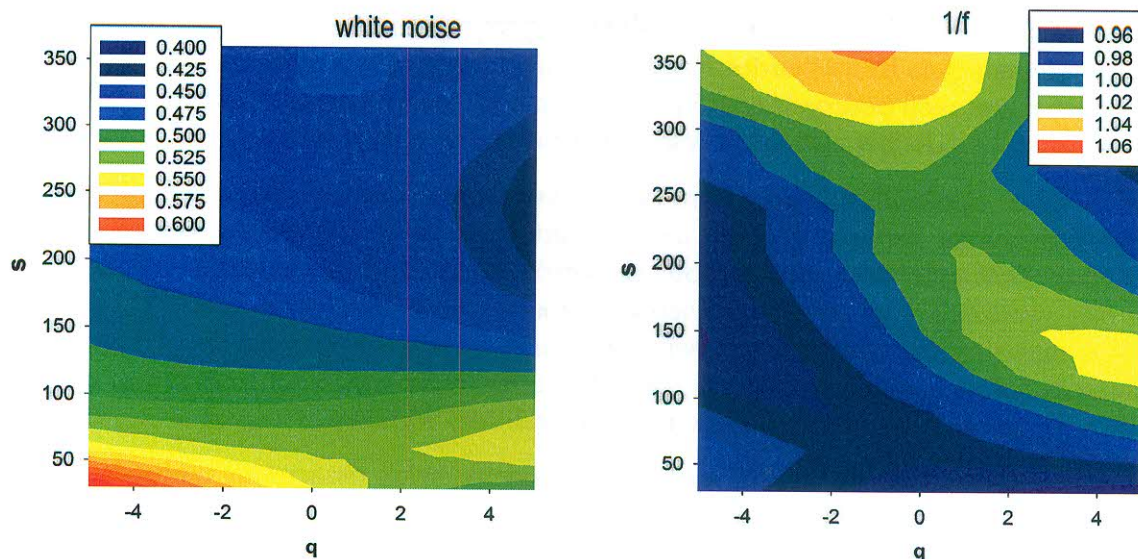
Za właściwe wprowadzenie do rozprawy uważam podrozdział 1.6. Nie zgadzam się z wyrażoną tu opinią Autora, iż o roli metod fraktalnych w ocenie zmienności rytmu serca decyduje ilość cytowań pracy zespołu ekspertów Sassi et al. (poz. [32]). W mojej opinii niepowodzenie tych metod odzwierciedla rozczarownie środowiska medycznego wobec braku znalezienia bezpośredniego związku wyników z elektrofizjologią serca. Dlatego tak ważne są dalsze badania stabilności różnych estymatorów własności fraktalnych oraz wysiłki podejmowane w celu uzyskiwania powtarzalności wyników.

W rozprawie funkcje rozdziału, bazowe dla jakichkolwiek oszacowań multifraktalnych, są przedstawione zaledwie na dwóch rysunkach 8 i 19. Dodatkowo jak się ma formuła (11) do (13)? Powyższe fakty mogłyby sugerować powierzchowne traktowanie tematu multifraktalności.

Prezentacja testów poprawności metody MMA jest niekompletna. Obejmuje pojedyncze przebiegi szczególnie dobranych serii. I tak Rysunek 10 pracy ma poświadczać monofraktalność analizowanych serii, czyli stałość skalowania niezależnie od wykładnika q i skali s . Jako że interpretacja wykresów z Rysunku 10 nie jest dla mnie oczywista, sięgnęłam po dane oryginalne, umieszczone przez Autora na portalu PHYSIONET. Wynik swojej analizy prezentuję na poniższym rysunku. Jak z niego widać spodziewane płaskie powierzchnie $h(q, s) = 0.5$ czy $h(q, s) = 1.0$ w wielu punktach (q, s) znacznie odbiegają od teoretycznego przebiegu. W pierwszym przypadku różnica $\max_{\{(q,s)\}} h(q, s) - \min_{\{(q,s)\}} h(q, s) = 0.6319 - 0.4153 > 0.2$, co zgodnie z uwagą ze strony 44, zaprzecza monofraktalności serii. Autor tam bowiem uznał wartość 0.2 za „próg monofraktalności” serii.

Przedstawione zależności odnoszą się do pojedynczych serii. Nie wiadomo zatem, które z obserwowanych odstępstw przetrwa uśrednianie po zespole statystycznym.

Badania wpływu długości serii przedstawiono jako średnie z eksperymentów Monte Carlo. Rezultatom obliczeń (prezentowanych na stronach 73-77) brak jest oceny błędu tej średniej. Bez wiedzy co do rozkładu wyników dla danego (q, s) trudno ocenić wpływ długości serii. Pojawia się magiczna wartość $d = 0.065$ rozgraniczająca to, co ma być uważane jako takie samo, od tego co ma być uważane za różne. Jej wartość nie jest oparta na teście naukowym — przynajmniej nie jest on zaprezentowany w rozprawie. Odpowiednie tabele znalazłam natomiast w pracy [1], w której to wyniki takiego testu zostały zaprezentowane. Analogicznie jest z rozważaniami opisującymi sygnał z szumem. Bez zapoznania się z Sekcją VI.E, artykułu [1] czytelnik rozprawy nie ma szansy zrozumieć w jaki sposób Autor testuje i jak ocenia wpływ szumu. W szczególności, gdy „dodawanie zaszumienia” — jak pisze Autor w rozprawie, było częściowo realizowane multiplikatywnie. Zestaw wzorów (17) na obliczenie odległości pomiędzy powierzchniami $h(q, s)$ jest nie do odczytania jeśli nie spojrzysz się do pracy oryginalnej.



Rysunek 1: Powierzchnia Hursta $h(q, s)$ dla błędzenia losowego (lewy) oraz dla sygnału o widmie $1/f$ (prawy). Wszystkie dane użyte do sporządzenia wykresów pobrane zostały z Physionetu, gdzie Autor zdeponował swoją implementację programu MMA wraz z testowymi wyliczeniami.

Stąd wynika moja wątpliwość: czy oceniam rozprawę doktorską czy raczej przewodnik po pracach Doktoranta?

Serie o znanych własnościach służą często jako testy poprawności stosowanych metod, są to tzw. testy surogatów. Autor zaproponował bardzo ciekawy zestaw testów pozwalających sprawdzić istotę multifraktalnego podejścia — rozdzielenie skal dużych zmian od małych zmian. Jest to seria kaskady dwumianowej zaburzanej systematycznie białym szumem. W mojej opinii jest to ważny wynik recenzowanej pracy.

Niestety test przedstawiany na stronach 95-96 jest daleki od znanej mi metodologii naukowej. Uważam, że tego typu rozważania nie powinny znaleźć się w rozprawie doktorskiej.

Wyniki prezentowane na Rysunkach 26 i 27 to średnie. Są to wyniki testu przesiewowego. Przedstawiona klasyfikacja jest, jak sam Autor stwierdza, intuicyjna. Chociaż nie musi tak być bowiem łatwo ją związać z dobrze znanymi własnościami funkcji matematycznych wykorzystywanych w obliczeniach funkcji rozdziału $F(q, s)$ i jej pochodnej $h(q, s)$. Przykładowo, przy dużych $|q|$ ujawnia się znany efekt linearyzacji. Czy był rozważany? Także i tu brakuje dyskusji nad istotnością prezentowanych średnich. Czy były prowadzone testy istotności różnicy zarówno przy doborze obszarów 1, ..., 6, jak i przy ocenie różnic pomiędzy grupami chorych?

Wyniki obliczeń dla rytmu serca płodu są obarczone dużą indywidualną zmiennością, jak pisze Autor na str. 112. Wymusiło to stosowanie innej metody budowania reprezentacji wyników grupy. Podejście, iż niezależnie co znaczą uzyskane wartości $h(q, s)$, ważne, że się korelują z wiekiem płodu, jest dość często stosowane w naukach biologicznych, gdzie ciągle

brakuje wiedzy co do mechanizmów generujących dane zjawisko. Niemniej oszacowania zyskałyby na wiarygodności, gdyby je konsekwentnie uzupełnić o błędy uśredniania.

Doktorant pogubił się przy interpretacji wartości wykładnika Hursta na stronie 113. Punkt $H = 1$ jest granicznym punktem tego wykładnika. Można go interpretować z dołu, czyli przyjąć, iż wartości badanego szumu są skorelowane z $\gamma = 0$ a więc najsilniej jak to tylko jest możliwe. Można też do $H = 1$ dochodzić z góry. Wówczas własności fraktalne wartości serii odpowiadają granicznemu błędzeniu losowemu B_{0+} . Natomiast $H = 1.5$ oznacza, że badany proces jest ruchem Browna a więc wysumowanym białym szumem. Biały szum charakteryzuje wykładnik Hursta $H = 0.5$.

Myślę, że wysokie wartości podstawowych indeksów wagalnych standardowej analizy zmienności rytmu serca: RMSSD i pNN50, a także ogólnej zmienności SDNN, otrzymane dla serii REM wynikają z metody przygotowania sygnałów, to jest sklejenia odległych w czasie (cykl nocny zdrowego człowieka to średnio 90 minut) fragmentów serii. Statystyka powinna być obliczana oddzielnie dla każdego fragmentu.

Bardzo interesujący jest zaprezentowany w ostatnim rozdziale model rytmu serca w czasie odpoczynku nocnego. Zaproponowana tablica przejść, mocno osadzona w odczytanej rzeczywistej strukturze snu, jest niezwykle cenna. Recenzowana praca nie zawiera tej tablicy, a szkoda. Chętnie poznałabym „kuchnię” tych analiz. Rozprawa nie zawiera także innych elementów modelu, takich jak sposobów uzyskiwania serii — prezentuje jedynie wyniki.

Generalnie w rozprawie niewiele znalazłam informacji na temat metod uzyskiwania wyników. Domyślam się, że większość obliczeń była prowadzona w środowisku Matlab z zachowaniem najwyższych standardów staranności. Domyślam się też, że do wielu szacowań stosowano samodzielnie opracowane funkcje. Tym bardziej Doktorant powinien chcieć się pochwalić posiadanymi umiejętnościami. Czy statystyka wyników także była analizowana przez funkcje Matlab- a? Jakież?

Redakcja pracy

Męczące jest czytanie pracy z powodu zastosowanego formatowania tekstu. Mam tu na myśli nieuzasadnione odstępki w treści rozdziałów przed rysunkami.

Często powtarzające się emocjonalne (na przykład część 2.7) uwagi na temat zmagania Autora z tematem, uważam, że są nie na miejscu (część 2.2 jest zbędna). Liczne przeskokki w treści i powtórzenia nie poprawiają czytelności pracy. Praca zawiera odsyłacze do literatury niedostępnej - prac inżynierskich czy magisterskich.

Rysunki rozdziału pierwszego są niestaranne. Niewłaściwie dobrane skale czynią prezentowane własności nieczytelnymi.

Rzuty zależności przedstawione na rysunkach 3D też są mało czytelne. Brakuje skali wartości kolorów, aby było można wyniki te odczytać ilościowo.

Histogramy z Rysunków 36 i 37 mają źle dobrane skale, co zaciemnia własności prezentowanych rozkładów.

Opisy tabel są niewłaściwie umieszczone — pod tabelami zamiast nad tabelami.

Zwyczajowo podziękowanie umieszcza się przed rozprawą, a nie jako część rozprawy.

W publikacjach książkowych, jaką jest rozprawa doktorska, spodziewamy się bibliografii o układzie alfabetycznym a nie w kolejności cytowania. Autor ponadto nie stosuje jednolitego opisu kolejnych pozycji. Na przykład pozycje [33], [44], [47] czy [48] są opisane w inny sposób niż pozostałe.

Pozycje [9], [14], [29], a także [108]–[111] są błędnie opisane (brak nazwisk autorów albo jedynie ich inicjały).

Podsumowanie

W mojej ocenie rozprawa doktorska zawiera szereg uchybień oraz niestaranności. Niemniej dorobek publikacyjny mgr inż. Jana Gierałtowskiego jest znaczący i wypełnia zwyczajowe wymogi. Dlatego, łącząc oba dokonania Doktoranta, stwierdzam, że przedstawiona do recenzji praca spełnia warunki określone w artykule 13 ust.1 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. *O stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki*. Wnoszę zatem o dopuszczenie mgr inż. Jana Gierałtowskiego do dalszych etapów postępowania w przewodzie doktorskim.

