

dr hab. Jarosław Piskorski, prof. UZ
Instytut Fizyki
Wydział Fizyki i Astronomii
Uniwersytet Zielonogórski
Ul. Szafrana 4a
65-516 Zielona Góra

Zielona Góra, 22.11.2021

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Tytuł rozprawy: **Multifraktalne wzorce rytmu serca i ich interpretacja na podstawie analizy asymetrii**

Autorka rozprawy: mgr inż. Dorota Kokosińska

Promotor rozprawy: prof. dr hab. Inż. Jan Jacek Żebrowski

Struktura pracy

Przedłożona praca doktorska obejmuje 140 stron. Składa się z ośmiu rozdziałów, aneksu, bibliografii, wykazu rysunków, wykazu tabel oraz listy publikacji, materiałów konferencyjnych i wystąpień. Praca poprzedzona jest abstraktem w języku polskim oraz angielskim. Bibliografia zawiera 95 prawidłowo dobranych pozycji literaturowych.

Cele pracy

Przedłożona praca doktorska dotyczy badania multifraktalnych własności szeroko rozumianego rytmu serca w kontekście asymetrii tego rytmu. Praca jest interdyscyplinarna, łącząc ze sobą fizykę, medycynę oraz dziedziny obliczeniowe. Cele tej pracy są również interdyscyplinarne. Autorka po pierwsze stara się uogólnić monofraktalną metodę ADFA (asymmetric detrended fluctuation analysis) do multifraktalnej AMMA (asymmetric multiscale multifractal analysis), podobnie jak wcześniej zrobiono to z metodą DFA (detrended fluctuation analysis), rozszerzając ją do MMA (multiscale multifractal analysis). Jest on na tyle ogólny, że wyniki można potencjalnie zastosować w wielu obszarach, zarówno teoretycznych jak i doświadczalnych. Cel ten jest więc z całą pewnością typowy dla nauki ścisłej jaką jest fizyka. Drugim bardzo ważnym celem jest stworzenie metody przesiewowej, pozwalającej na odróżnienie osób z różnymi schorzeniami kardiologicznymi od osób zdrowych, przy użyciu

automatycznych kryteriów zastosowanych jedynie do pewnej transformacji szeregów odstępów NN. Jest to cel praktyczny, typowy dla nauk medycznych oraz zdrowia publicznego.

Interdyscyplinarny charakter pracy oznacza, że Autorka musiała nauczyć się współpracować zarówno z fizykami jak i medykami. Osoby zajmujące się tego typu badaniami wiedzą, że ta współpraca nie zawsze jest łatwa. Podkreślić warto, że wyniki zawarte w dysertacji dowodzą, że Autorka bardzo dobrze poradziła sobie z tą trudnością.

Zawartość merytoryczna pracy

Metody MMA i AMMA zostały przedstawione w pierwszej części pracy. Autorka wychodzi od analizy fluktuacji z odjętym trendem (lub, jak przetłumaczono to w dysertacji, analizy odtrendowanych fluktuacji), czyli DFA, opisuje właściwości tego typu analizy, oraz przedstawia jej uogólnienie do przypadków asymetrycznego (ADFA) oraz multifraktałnego, czyli MMA. Kolejnym krokiem, który jest oryginalnym i bardzo ważnym wkładem Autorki, jest rozszerzenie MMA oraz ADFA do AMMA, czyli do analizy dającej możliwość odrębnego potraktowania trendów przyspieszających i zwalnających. Autorka na tej podstawie buduje powierzchnie Hursta i definiuje metody porównywania tych powierzchni dla przyspieszeń rytmu serca, zwolnień, oraz dla powierzchni bez rozróżnienia typu trendu.

Opisane powyżej metody MMA oraz AMMA zostały zastosowane do niefiltrowanych szeregów odstępów NN należących do sześciu zbiorów – jeden pochodził od osób zdrowych, pozostałe od osób z różnymi schorzeniami układu sercowo-naczyniowego.

Autorka stawia sobie cel praktyczny odróżnienia nagrań pochodzących od osób chorych od nagrań pochodzących od osób zdrowych przy pomocy nowo zdefiniowanych parametrów, innymi słowy stara się zbudować modele predykcyjne wykorzystujące te parametry. Punktem odniesienia są standardowe metody analizy zmienności rytmu serca, takie jak średni odstęp NN, odchylenie standardowe, RMSSD, pNN50 i LFu/HFu. Metody te są wykorzystane do porównań pomiędzy grupami chorych i zdrowych osób przy użyciu najprostszych testów statystycznych, czyli testu t oraz testu Wilcoxa. Jedynym użytecznym parametrem w tej analizie okazał się parametr LFu/HFu, który w kolejnych rozdziałach jest wykorzystany jako punkt odniesienia dla nowatorskich metod zaproponowanych przez Autorkę. W tym momencie można by się zastanowić, czy do zbioru przetestowanych standardowych deskryptorów nie byłoby warto dodać któregoś deskryptora asymetrii rytmu serca. Nie jest to jednak zarzut – Autorka miała pełne prawo wykorzystać jedynie najbardziej powszechne metody analizy HRV.

W tym momencie warto zwrócić uwagę na dojrzałość naukową Autorki. Często spotykamy prace, w których autorzy proponują metody predykcyjne, jednak nie podają dla nich żadnego punktu odniesienia. W tej pracy doktorantka podeszła do problemu bardzo uczciwie: zdefiniowała pewne parametry HRV, a następnie postawiła sobie za cel stworzenie modelu, który jest wyraźnie lepszy od wartości predykcyjnej dla tych parametrów.

Następnie dla wszystkich nagrań stworzono powierzchnie Hursta (podejście MMA), na których z kolei zdefiniowano szereg miar. Miary te oparte zostały po pierwsze na średniej kartezyjskiej odległości analizowanego nagrania od średniej powierzchni Hursta wyznaczonej

dla analizowanego zbioru osób zdrowych, a po drugie na geometrycznych właściwościach badanych powierzchni (te zostały nazwane kryteriami zaawansowanymi).

Wszystkie te kryteria, łącznie z powierzchnią odniesienia (czyli średnią powierzchnią dla osób zdrowych) są empiryczne. Opisane kryteria posłużyły do zbudowania empirycznego modelu odróżniającego analizowane grupy. Jeżeli dobrze zrozumiałem tę część rozprawy doktorskiej, do zdefiniowania kryteriów użyto zbioru uczącego, a do jego walidacji wykorzystano zbiór testowy. Zaskakujący jest wynik: cechy takie jak czułość czy NPV dały lepsze rezultaty dla zbioru testowego niż dla zbioru uczącego. Jest to dość nietypowy, choć nie niemożliwy, wynik, gdyż w przypadku zbioru uczącego mamy możliwość swobodnego optymalizowania parametrów modelu w celu ekstremalizacji interesujących nas cech modelu. Dla grupy w której stwierdzono migotanie przedsionków, zastosowano dodatkowe kryteria i ponownie w grupie testowej uzyskano wyniki lepsze niż dla grupy uczącej. Jeszcze raz chcę podkreślić, że takie wyniki nie są niemożliwe. Inną metodą walidacji zastosowaną w pracy jest walidacja krzyżowa – w tym przypadku wyniki są zdecydowanie bardziej spójne, co pozwala przypuszczać, że podział na zbiór treningowy i testowy mógł być dość nietypowy. Moim zdaniem ta część pracy udowadnia wysoką biegłość Autorki w budowaniu modeli predykcyjnych oraz ich interpretowaniu.

W kolejnym podrozdziale uzyskane wyniki porównano z opisanymi wcześniej rezultatami dla LFu/HFu.

Następnym elementem przedstawionej dysertacji jest generalizacja zarówno analiz jak i modelu predykcyjnego do przypadku asymetrycznego, czyli takiego, w którym uzyskano odrębne powierzchnie Hursta dla zwolnień i przyspieszeń, a następnie porównywano je między sobą oraz ze średnią powierzchnią Hursta dla przypadku bez podziału na trendy zwalniające i przyspieszające. Autorka bardzo szczegółowo opisuje cechy zaproponowanej przez siebie metody oraz odnosi je do parametrów zdefiniowanych dotychczas w pracy oraz do innych, uznanych wyników.

Metody te zostały zastosowane do opisanych wcześniej zbiorów danych. Autorka zinterpretowała uzyskane wyniki w kontekście charakterystyki szumu pozostałego po odtrendowaniu oraz skontrastowała te wyniki ze znanymi cechami szeregów czasowych, które są powszechnie używane jako punkt odniesienia do tego typu analiz. Analiza AMMA po raz kolejny pokazuje, że różnice pomiędzy przyspieszeniami i zwolnieniami rytmu serca są systematyczne i dają dodatkową informację o szeregu czasowym odstępów NN. Chciałbym podkreślić, że ta część pracy jest wyjątkowo wartościowa. Autorka wykazuje się znakomitą znajomością teoretycznego aspektu analizy szeregów czasowych i z dużą biegłością posługuje się odpowiednimi pojęciami. Ta część pracy z całą pewnością może być podstawą do dalszych analiz, wykonywanych zarówno przez Autorkę, jak i przez czytelników jej artykułów.

W kolejnym kroku Autorka ponownie stosuje przedstawioną wcześniej metodę do zbudowania modelu predykcyjnego, tym razem przy użyciu AMMA. Uzyskane wyniki są słabsze niż we wcześniejszym rozdziale, co może oznaczać konieczność lepszego modelu empirycznego „od zera”. Autorka nie ucieka od tego problemu, co po raz kolejny dowodzi jej dużej dojrzałości naukowej.

Uwagi krytyczne

Jak podkreśliłem do tej pory wielokrotnie, przedstawiona praca jest wartościowa, a Autorka wykazuje się dużą biegłością w stosowaniu oraz interpretowaniu metod analizy szeregów czasowych. Praca ma jednak moim zdaniem kilka mankamentów, które postaram się przedstawić poniżej.

Pierwszą z wad, na które muszę zwrócić uwagę jest zaskakująca niedbałość wykazana przez Autorkę w pierwszej części pracy. Przedstawiając część teoretyczną pracy (strony 24 do 31) doktorantka gubi indeksy we wzorach, opuszcza lub myli opisy zmiennych i nie domyka nawiasów. W szczególności, moim zdaniem wzory 12-14 należałoby napisać od nowa i lepiej wyjaśnić tok rozumowania Autorki. Dodatkowo, część tę należy ocenić należy jako wyjątkowo krótką i ubogą.

Również w pierwszej części pracy Autorka używa nazw typu „61 nocnych zapisów HRV”, co jest ewidentnym błędem. Jak wspomniałem, tego typu uchybienia są zaskakujące, biorąc pod uwagę wysoką jakość pozostałych części rozprawy doktorskiej. Podejrzewam tutaj problemy techniczne, które spowodowały użycie którejś z wcześniejszych, wstępnych wersji zamiast ostatecznego tekstu.

Mówiąc o niedbałości nie sposób nie wspomnieć o błędzie w tytule pisma (bibliografia), w którym Autorka zamieściła swoje najważniejsze artykuły.

Drugim mankamentem jest całkowity brak opisu aspektu obliczeniowego pracy, to znaczy narzędzi, którymi Autorka się posłużyła. Nie mamy informacji o tym, czy praca została zrealizowana przy użyciu wybranego języka programowania, czy jakiegoś gotowego pakietu do obliczeń numerycznych / symbolicznych.

Inne uwagi

Uwagi przedstawione w punkcie powyżej należy traktować jako krytykę, uwagi przedstawione w tym punkcie, to bardziej zaproszenie do dyskusji. Żeby podkreślić ten aspekt postaram się je przedstawić w postaci pytań.

- 1) Pojęcia takie jak „fraktalność”, „multifraktalność”, „skalowanie” czy „wykładnik Hursta” powstały w pewnym kontekście naukowym, w celu badania konkretnych obiektów. Każde z nich ma ograniczenia w stosowalności oraz możliwości interpretacji. Z drugiej strony, każda z tych wielkości ma definicję operacyjną, pozwalającą na ich obliczenie dla dowolnego zbioru danych. Czy zdaniem Autorki wyniki uzyskane dla szeregu odstępów NN mogą być interpretowane bez zastrzeżeń, dokładnie w ten sam sposób jak wyniki uzyskane dla układów, dla których wielkości te oryginalnie zostały zdefiniowane?
- 2) Autorka sama zauważa w dysertacji, że medycy mają dobre metody diagnozowania dysfunkcji sercowo naczyniowych. W szczególności odróżnienie osoby z migotaniem przedsionków od osoby zdrowej nie następuje żadnej trudności wyszkolonej osobie. Z drugiej strony stratyfikacja osób chorych, np. po przebytych zawałach serca, według ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych (np. kolejnego zawału lub zgonu) jest bardzo trudna i jest przedmiotem badań od bardzo wielu lat.

Badania te w odniesieniu do szeregu odstępów NN czy RR odniosły do tej pory bardzo umiarkowany sukces. Jak w tym kontekście należy interpretować parametry takie jak czułość czy specyficzność opisane w niniejszej pracy? Jakie badanie praktyczne lub teoretyczne mogą mieć modele przedstawione w ocenianej pracy doktorskiej?

Ponownie chciałbym podkreślić, że powyższe dwa punkty nie stanowią krytyki – gdyby praca była gorsza, nie można byłoby tego typu pytań zadawać.

Podsumowanie

Pracę oceniam wysoko. Przedstawione wyniki stanowią oryginalny wkład Doktorantki w rozwój nauki, w szczególności obszaru badań nad zmiennością rytmu serca. Doktorat poparty jest publikacjami w prestiżowym piśmie (Physiological Measurement wydawanym przez Institute of Physics Publishing) oraz wieloma wystąpieniami konferencyjnymi. Doktorantka wykazała się dojrzałością naukową, krytycyzmem, umiejętnością stawiania problemów naukowych, umiejętnością dobierania metod badawczych lub w przypadku ich braku, stworzenia własnych. Praca podejmuje ważne zagadnienia i stara się rozwiązać ważne problemy. Z całą pewnością wyniki otrzymane podczas pracy nad doktoratem posłużyć mogą Autorce jako punkt wyjścia do dalszej kariery naukowej.

Podsumowując stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa mgr inż. Doroty Kokosińskiej spełnia wymogi o stopniach i tytule naukowym z dnia 14 marca 2003 r. (art. 13 ust. 1 i ust. 2) wraz z późniejszymi zmianami, a w szczególności Ustawą Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce z 20 lipca 2018 roku. Wnoszę również o przyjęcie tej dysertacji i dopuszczenie jej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Janusz Kokosiński