Dr hab. n. med. Jerzy Sacha
Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Opolu
Al. Witosa 26
45-401 Opole

Recenzja rozprawy doktorskiej

Imię i nazwisko kandydata: Mateusz Soliński

Tytuł rozprawy doktorskiej: „Wpływ krótkoczasowych zmian persystentności szeregów interwałów czasowych RR na zmienność rytmu serca"

Promotor: prof. dr hab. Jan Jacek Żebrowski

Analiza zmienność rytmu serca (HRV) ma długą historię, ale pomimo tysięcy publikacji, wciąż jest pasjonującym tematem badawczym zarówno dla klinicystów, fizjologów jak i fizyków, i matematyków. Z prawdziwym zainteresowaniem przyjąłem do recenzji pracę mgr inż. Mateusza Solińskiego dotyczącą specyficznych form krótkoterminowej zmienności rytmu serca, a sam temat uważam za ważny i obiecujący zarówno pod względem poznawczym jak i klinicznym.

Przedłożona mi do oceny rozprawa doktorska nie ma typowego dla prac w medycynie układu, gdzie zwykle rozdziela się wyraźnie wyniki uzyskane w ramach pracy z dyskusją wyników innych autorów i wcześniejszych prac doktoranta. Zastosowany przez mgr inż. Solińskiego sposób prezentacji stwarza spore wyzwanie dla recenzenta, gdyż niejednokrotnie pojawiają się wątpliwości czy dany materiał jest częścią pracy, czy stanowi część wcześniejszych jego publikacji, czy też pochodzi z innych źródeł – przykładem może tu być Tabela 5.2. Dodatkowo, w wyszczególnionej przez autora części jako dyskusja, pojawiają się rezultaty obliczeń, których wcześniej nie prezentowano w sekcji „wyniki" – dla przykładu Tabela 6.4. Taki sposób argumentacji w dyskusji jest raczej niespotykany w pracach naukowych – oryginalne dane powinny stanowić część wynikową, natomiast dyskusja jest komentarzem wyników w oparciu o prace innych autorów i wcześniejsze własne publikacje.

Autor określił zjawisko, którym zajmował się w pracy, jako U-kształtne wzorce w rytmie serca. Choć fenomen chwilowych przyśpieszeń rytmu serca w trakcie snu, związany prawdopodobnie ze wzbudzeniem (arousal), był wcześniej opisywany (Rysunki 5.5 i 5.6 w niniejszej pracy), przypisanie mu szczególnej nazwy oddaje naturę zjawiska i dodatkowo prowokuje innych badaczy zwiększając szansę na dalszą eksplorację.

We wprowadzeniu, zostały przybliżone zjawiska persystentności i zmienności rytmu serca oraz podstawowe metody analizy HRV. Dla porządku, RMSSD nie jest jak pisze autor średnią kwadratową różnic między kolejnymi odstępami RR, ale pierwiastkiem tej średniej, natomiast SDANN jest odchyleniem standardowym średnich odstępów RR w 5-minutowych oknach pomiaru.

W pracy zostały określone 4 główne cele: (i) opisanie różnic populacyjnych dotyczących charakterystycznych przyspieszeń rytmu serca zwanych U-kształtnymi wzorcami, (ii) wskazanie fizjologicznych źródeł persystentnych epizodów obserwowanych w szeregach czasowych RR na bazie danych polisomnograficznych, (iii) analiza wpływu występowania U-kształtnych wzorców na

właściwości HRV, (iv) stworzenie modelu zmian persystencji w szeregach czasowych RR obserwowanych w danych rzeczywistych.

Używając różnych metod, doktorant przeprowadził analizę zmienności rytmu serca w oparciu o zapisy EKG pochodzące z dwóch zestawów danych: (i) zapisy holterowskie 65 zdrowych osób wykonane w dwóch polskich ośrodkach (materiał określony jako IK+GUMED), oraz (ii) zapisy polisomnograficzne 500 uczestników programu Sleep Heart Health Study (SHHS). Autor nie precyzuje, jak długie zapisy EKG były analizowane, co ma kluczowe znaczenie w ocenie parametrów niskoczęstotliwościowych i nieliniowych. Nie ma również informacji, w jaki sposób wypełniane były (czy w ogóle) luki po usuniętych artefaktach i pobudzeniach niezatokowych. W przypadku drugiego zestawu danych (SHHS), częstotliwość próbkowania zapisów EKG wynosiła 125 Hz, co dla badań zmienności rytmu serca jest niskim parametrem (umożliwia detekcję różnic w odstępach RR $\geq$16 ms) – jeżeli chodzi o materiał IK+GUMED, brak jest informacji o częstotliwości próbkowania zapisów EKG. Wśród metod statystycznych, została wybrana liniowa korelacja Pearsona, jednakże parametry zmienności rytmu serca, w szczególności pochodzące z widma mocy, zwykle wykazują rozkład skośny, stąd ich korelacja powinna być badana za pomocą nieliniowej metody Spearmana.

Doktorant dokładnie zdefiniował U-kształtne wzorce w rytmie serca, natomiast nie przedstawił żadnego reprezentatywnego przykładu zapisu EKG z takim wzorcem – jedynie Rysunek 5.1 przedstawia skompresowany zapis EKG, który jednak nie daje możliwości dokładnej analizy. Nie do końca jasne jest użycie określenia persystencji dla tych wzorców – sam kształt oraz wzmianka o asymetryczności dość dobrze opisują zjawisko.

Ilość U-kształtnych wzorców ujemnie koreluje z wiekiem oraz ich ilość rośnie tuż przed przebudzeniem. Osoby z prawidłową masą ciała mają większą ilość U-kształtnych wzorców niż osoby z nadmierną masą, podobnie mężczyźni w porównaniu z kobietami oraz osoby bez nadciśnienia w porównaniu z chorymi na nadciśnienie. W analizie regresji wielokrotnej, wiek płeć i BMI były niezależnie związane z ilością U-kształtnych wzorców (R^2=0,217) – autor nie podaje współczynników regresji dla poszczególnych zmiennych niezależnych, co uniemożliwia porównanie siły ich związku z wzorcami.

Według Rysunku 5.1, zmiana częstości rytm serca była opóźniona w stosunku do U-kształtnych wzorców. Taka prezentacja danych jest jednak myląca, gdyż U-kształtne wzorce są de facto reprezentacją chwilowego rytmu serca (w formie odstępów RR) – jak słusznie doktorant stwierdza, rytm serca w bazie SHHS był prawdopodobnie określany w szerszym oknie pomiarowym, co jest przyczyną braku korespondencji z U-kształtnymi wzorcami. Zatem, chwilowy rytm serca i U-kształtne wzorce są tożsamym zjawiskiem.

W analizie współwystępowania U-kształtnych wzorców z innymi zjawiskami związanymi ze snem wykazano, że większość tych wzorców (73,9%) była związana ze incydentami wzbudzenia, jednakże z drugiej strony, epizody wzbudzenia rzadko współistniały z U-kształtnymi wzorcami (6,1%), co świadczy, że dodatkowe czynniki muszą determinować związek między tymi dwoma fenomenami. Ważną obserwacją jest fakt, że U-kształtne wzorce rzadko występowały podczas epizodów bezdechu zarówno obturacyjnego jak i centralnego, a zatem nie są one manifestacją zmian

w rytmie serca indukowanych bezdechem, co w połączeniu z ich częstszym występowaniem u zdrowych, młodych osób z prawidłową masą ciała sugeruje, że jest to raczej marker zdrowia a nie patologii. Wystąpienie U-kształtnych wzorców wiąże się ze zmianą amplitudy zespołów QRS, jednakże w pracy brak choćby jednego przykładu zapisu EKG, który by to obrazował.

Na Rysunku 5.9 przedstawiono przykład zmian fal mózgowych odpowiadających pobudzeniu korowemu w trakcie U-kształtnego wzorca. Wielka szkoda, że nie przeprowadzono analizy związku tych dwóch fenomenów dla całego materiału SHHS. Taka analiza dałaby podstawy do formułowania propozycji potencjalnych mechanizmów powstawania U-kształtnych wzorców. Stąd, zaproponowany na Rysunku 5.10 mechanizm pochodzenia tych wzorców oparty jest bardziej na hipotezach niż dowodach płynących z wyników pracy.

W części poświęconej wpływowi U-kształtnych wzorców na parametry zmienności rytmu serca, wykazano, że usunięcie tych wzorców z szeregu odstępów RR spowodowało wzrost średniego interwału RR. Jednakże autor podaje, że wzrost ten wynosił -0,51% (95%CI: -0,6% – -0,43%) – ujemny procent świadczy o spadku, a nie o wzroście.

Największy wpływ U-kształtne wzorce miały na komponent VLF w widmie mocy i ich usunięcie powodowało spadek wartości tego komponentu o 20%. Pojawia się pytanie, z jaką częstotliwością pojawiają się te wzorce w szeregu odstępów RR. Komponent VLF obejmuje zakres częstotliwości 0,003-0,04 Hz, stąd jeżeli U-kształtne wzorce występują z taką częstotliwością, mogą generować falę, która zwiększa wartość komponentu VLF. W mojej ocenie, obserwacja, że wielkość komponentu VLF w istotnym stopniu zależy od U-kształtnych wzorców jest jedną z najważniejszych w tej rozprawie doktorskiej. W wielu badaniach komponent VLF, okazał się mieć najsilniejszą moc prognostyczną spośród wszystkich parametrów widmowych HRV – wysoka jego wartość wiązała się z lepszym rokowaniem, a autorzy tych prac, nie bardzo potrafili wytłumaczyć mechanizm tego zjawiska. Jeżeli faktycznie mają w tym udział U-kształtne wzorce, byłby to istotny krok naprzód do zrozumienia znaczenia rokowniczego VLF. Jest to tym bardziej istotne, że U-kształtne wzorce w niniejszej pracy wiązały się raczej z korzystnymi rokowniczo charakterystykami badanych (osoby młodsze, bez nadwagi i otyłości, niechorujący na nadciśnienie). Niechybnie aspekt ten wymaga dalszych badań.

Tabela 6.1 prezentuje współczynniki Pearsona dla korelacji między ilością U-kształtnych wzorców i parametrami zmienności rytmu serca. Pojawia się tu, podnoszona wcześniej wątpliwość, czy parametry zmienności wykazują rozkład normalny i czy ich relacje z ilością U-kształtnych wzorców są liniowe czy nieliniowe.

W kwestii multifraktalnej analizy (MMA), doktorant prezentuje przykładowe powierzchnie Hursta dla pojedynczych przypadków oraz uśrednioną powierzchnię dla 65 zdrowych osób (populacja IK+GUMED). Dodatkowo, dla tychże osób, została pokazana powierzchnia różnic dla danych oryginalnych oraz danych z usuniętymi U-kształtnymi wzorcami – analiza statystyczna wykazała istotność tych różnic dla większości punktów na powierzchni Hursta. Doktorant nie podaje jednak żadnych wartości p dla testów statystycznych, brak również tabeli (najlepiej w postaci macierzy), która prezentowałaby szczegóły różnic dla całej powierzchni – pozwoliłoby to na identyfikację które

zakresy q i s są najbardziej wrażliwe na U-kształtne wzorce. Wielka szkoda, że autor nie przeprowadził podobnych obliczeń dla danych pochodzących z SMMS. Duża grupa 500 uczestników z różnym stopniem występowania U-kształtnych wzorców pozwoliłaby potwierdzić obserwacje dokonane na bazie IK+GUMED.

W aspekcie multifraktalności, w pracy pojawia się stwierdzenie, że źródłem multifraktalności szeregów czasowych może być m.in. szeroki (urozmaicony) rozkład wartości próbek szeregu i w tym przypadku, potasowanie próbek nie niszczy właściwości multifraktalnych. Jeżeli potasowanie próbek nie niszczy właściwości multifraktalnych, to można mieć wątpliwości w kwestii wartości takiej analizy. Inaczej mówiąc, w jaki sposób kompletnie przypadkowa sekwencja elementów ma mieć strukturę multifraktalną? W kwestii wyników MMA uzyskanych w niniejszej pracy, uważam za bardzo rozsądne rozważania autora na temat problemu pozornej lub wręcz fałszywej multifraktalności szeregów czasowych.

W części dotyczącej modelowania zmienności rytmu serca, doktorant przedstawił przekonywujące modele szeregów czasowych zawierających symulowany U-kształtny wzorzec i mniejsze zmiany rytmu serca. Jedyna uwaga dotyczy faktu, że częstotliwość fal Mayera wynosi około 0,1 Hz, a nie jak podaje autor 0,25 Hz (str. 64, ostatni wers).

Podsumowując, większość zdefiniowanych w niniejszej pracy celów została zrealizowana. Pewien niedosyt dotyczy drugiego celu (wskazanie fizjologicznych źródeł U-kształtnych wzorców na bazie danych polisomnograficznych), gdyż brak jest statystycznej analizy związku zmian fal mózgowych odpowiadających pobudzeniu korowemu z U-kształtnymi wzorcami w populacji SHHS. Dałaby to wartościowe informacje na temat etiologii wzorców. Brak również konsekwencji w przeprowadzaniu niektórych analiz zarówno w grupie IK+GUMED jak i SHHS, przykładem może być tu brak wyników MMA w grupie SHHS.

Powyższe uwagi nie umniejszają istotnie wartości pracy, którą oceniam jako bardzo ważną w kwestii poznania istoty zmienności rytmu serca. W wielu aspektach praca jest nowatorska, podnosi aspekty do tej pory nie rozważane w pracach naukowych. Co więcej, aspekty te, jak np. wpływ U-kształtnych wzorców na komponent VLF, mają ogromne znaczenie zarówno poznawcze jak i praktyczne w klinicznym zastosowaniu analizy zmienności rytmu serca.

Całokształt dokonań doktoranta w postaci przedłożonej mi do recenzji rozprawy doktorskiej odznacza się zatem wysokim poziomem poznawczym. Po zapoznaniu się z całością rozprawy stwierdzam, że mgr inż. Mateusz Soliński posiada umiejętności konieczne do zaplanowania i przeprowadzenia badań naukowych, analizy ich wyników i wyciągnięcia wniosków.

Recenzowana rozprawa doktorska mgr inż. Mateusza Solińskiego spełnia warunki określone w Art. 187 ust. 1-4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj. Dz. U. 2018 poz. 1668), i wnioskuję do Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Fizyczne o dopuszczenie mgr inż. Mateusza Solińskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

08/02/2022
.....
data sporządzenia recenzji

.....
podpis recenzenta