

Gdańsk, 16 września 2019

Dr hab. Grzegorz Graff, prof nadzw PG
Politechnika Gdańska
Wydział Fizyki Technicznej
i Matematyki Stosowanej
80-233 Gdańsk
ul. Narutowicza 11/12

**Recenzja rozprawy doktorskiej
magistra Jerzego Ellerta
p.t. "Dynamiczna ocena asymetrycznych cech
kardiologicznych ciągów czasowych"**

Zjawisko asymetrii rytmu serca, polegające na nierównomiernym udziale zwolnień i przyspieszeń, jest interesującym obszarem badawczym od kilkunastu lat. Pierwsze prace dotyczące tej tematyki, autorstwa Przemysława Guzika i Jarosława Piskorskiego, pojawiły się w latach 2006-2007. Obecnie zespół prowadzony przez tych uczonych prowadzi szeroko zakrojone, systematyczne badanie tego fizjologicznego fenomenu przy zastosowaniu różnorodnych metod badawczych. Dużym atutem prowadzonych badań jest ich interdyscyplinarny charakter, w skład zespołu wchodzi zarówno lekarze, jak i fizycy i inżynierowie, zaś zastosowanie metod matematycznych opartych na dynamice nieliniowej pozwala na kompleksowy opis badanego zjawiska. Autor rozprawy miał okazję uczestniczyć w tym wielkim wyzwaniu naukowym jako członek zespołu, czego efektem jest przedłożona praca doktorska.

Główną metodą użytą przez doktoranta do badania asymetrii rytmu serca są tzw. Poincaré plots, czyli wykresy Poincaré. Stanowią one graficzne przedstawienie odstępów RR w postaci par punktów na płaszczyźnie o współrzędnych (RR_n, RR_{n+1}) . W takim wykresie punkty nad prostą $y = x$ (linią identyczności) odpowiadają za zwolnienia, zaś pod prostą - za przyspieszenia rytmu serca. Do badania asymetrii stosowane są różne miary, należą do nich użyte w pracy wielkości $SD1$ i $SD2$. Pierwsza z nich, określająca odległości punktów z wykresu Poincaré od linii identyczności, odpowiedzialna jest za tzw. asymetrię krótkoterminową i w jej terminach wyraża się indeks $C1_d$, opisujący znormalizowany wkład zwolnień w zmienności krótkoterminowej, który funkcjonuje w literaturze pod nazwą *Guzik index*. Indeks ten ma swój odpowiednik $C1_a$ dla przyspieszeń w zmienności krótkoterminowej. Drugą



miarą rozpatrywaną w pracy jest $SD2$ i towarzyszące jej analogiczne parametry odpowiadające za obecność zwolnień i przyspieszeń w ramach zmienności długoterminowej. Rozważany jest też parametr zbudowany z obu poprzednich wielkości, opisywany przez odpowiednie sumy, odpowiadający za zmienność całkowitą.

Wysoko ocenić należy trafność wyboru tematyki rozprawy i jej wartość naukową. Przede wszystkim praca ma oryginalny charakter, gdyż autor poszerza badanie zjawiska asymetrii o aspekty dynamiczne (osób zdrowych, dorosłych). Jak do tej pory analizy asymetrii skupione były na rozważaniu pełnego sygnału EKG, obejmującego kilkunastominutowe odcinki czasowe, lub dłuższe nagrania, w ramach których porównywano zapisy podobnej długości pochodzące od różnych podmiotów. Głównym nowym pomysłem opracowanym w ramach rozprawy jest opisanie dynamiki zmian, jakie dokonują się w asymetrii rytmu serca w ramach pojedynczych zapisów. W tym celu 24 godzinne nagrania holterowskie podzielone zostały na rozłączne 5 minutowe okna, w których osobno obliczano wspomniane wyżej parametry. Metoda fragmentaryzacji użyta w pracy, a polegająca na podziale zapisu pochodzącego od danego pacjenta na wiele części, umożliwia również weryfikację istotności statystycznej obecności asymetrii dla pojedynczego pacjenta.

Uzyskane wyniki są interesujące: okazuje się, że asymetria jest zjawiskiem bardzo dynamicznym, zmieniającym się w czasie. W dużym stopniu jej ekspresja uzależniona jest od cech osobniczych. Jednocześnie jednak przez większość doby jest ona wyraźnie zauważalna i może być scharakteryzowana użytymi przez autorami narzędziami. Dodać należy, że chodzi o wszystkie wspomniane powyżej rodzaje asymetrii, przy czym zasługą doktoranta jest również potwierdzenie obecności asymetrii długoterminowej, która była dotąd mniej zbadana. Podkreślić należy, że obliczenia zawarte w rozprawie dokonane zostały przy użyciu autorskiego oprogramowania napisanego w języku Python, służącego do obliczania deskryptorów asymetrii. Oprogramowanie to jest powszechnie dostępne on-line, dzięki czemu może być wykorzystane przez wszystkich zainteresowanych zagadnieniami asymetrii. Wyniki opisane w ramach rozprawy moim zdaniem zasługują na publikację w bardzo dobrych czasopismach. Zgodnie z informacją zawartą w bibliografii, część otrzymanych rezultatów stanowi podstawę artykułu [82]: *Testing heart rate asymmetry in long, nonstationary 24-hours RR-intervals time series*, której mgr Ellert jest współautorem.

Rozprawa napisana jest klarownie i z dużą starannością, nieliczne literówki i powtórzenia są nie do uniknięcia i nie wpływają na lekturę pracy. Autor wyczerpująco przedstawia aktualny stan wiedzy w zakresie asymetrii

Cieły

rytmu serca i jasno wyszczególnia wyniki, jakie udało mu się uzyskać. Fizjologiczne podłoże fenomenu asymetrii wciąż oczekuje na pełne wyjaśnienie. Doktorant wskazuje na jego silne związki z oddychaniem, ale jednocześnie przytacza przekonujące argumenty, że muszą istnieć jeszcze inne mechanizmy odpowiedzialne za asymetrię. Asymetria stanowi więc wciąż zagadkę i jawi się jako interesujące pole do dalszych badań. W szczególności tworzenie statystyk dla serii zwolnień i przyspieszeń jest jedną z metod stosowaną do opisu asymetrii, którą autor referuje w pracy. Metodą pokrewną, ale bardziej subtelną, jest badanie tzw. wzorców permutacyjnych, określających nie tylko zwolnienia i przyspieszenia, ale też inne możliwości w ramach kilku następujących po sobie odstępów RR o ustalonej długości. Z pewnością ciekawe byłoby zbadanie, analogiczne do przeprowadzonego w rozprawie, dynamicznych własności entropii permutacyjnej opartej na wzorcach. Ponadto najnowsze wyniki zespołu, którego autor jest członkiem, wskazują, że asymetria dotyczy nie tylko odstępów RR , ale też innych parametrów, takich jak na przykład zmienność skurczowego ciśnienia tętniczego, czy też zmienność przewodzenia przedsionkowo-komorowego.

O ile nie mam zastrzeżeń do doboru źródeł, to trochę pochopnym wydaje mi się sformułowanie ze wstępu rozprawy zgodnie z którym “zastosowanie teorii chaosu w dziedzinie badania rytmu serca jest bardzo wątpliwe” przytoczone na podstawie pozycji [30] datowanej na rok 2001. Kwestia ta jest wciąż dyskutowana, o czym świadczy na przykład numer specjalny czasopisma *Chaos*, pod redakcją L. Glassa z 2009 r zatytułowany *Introduction to Controversial Topics in Nonlinear Science: Is the Normal Heart Rate Chaotic?*, a także wiele publikacji, które ukazały się w ciągu ostatnich lat.

Na zakończenie chciałbym podkreślić potencjalne znacznie diagnostyczne deskryptorów zmienności rytmu serca opisujących asymetrię. Z przeprowadzonych dotąd badań zespołu prof. Guzika wynika, że znacząco różnią się one u osób zdrowych i, na przykład, u pacjentów z cukrzycą typu pierwszego, lub chorych z obturacyjnym bezdechem sennym. To kolejny obszar obiecujących przyszłych badań, ukazujących zależności pomiędzy zaburzeniami asymetrii a stanami patologicznymi.

Podsumowując, bardzo pozytywnie oceniam recenzowaną pracę. Autor wykazał się umiejętnością prowadzenia badań naukowych i uzyskał wartościowe rezultaty. Stwierdzam, że rozprawa mgr. Jerzego Ellerta, spełnia wszystkie wymagania stawiane rozprawom doktorskim i wnoszę o dopuszczenie jej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Cezary Crely