

Warszawa, dn. 18.10.2024 r.

Prof. dr hab. inż. Gerard Cybulski
Instytut Metrologii i Inżynierii Biomedycznej
Wydział Mechatroniki
Politechnika Warszawska
ul. św. A. Boboli 8
02-525 Warszawa

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Tytuł rozprawy : **Sieci sprzężeń w układzie sercowo-naczyniowym człowieka – metody analizy wielowymiarowych danych i modelowanie sieci przepływu informacji**

Wydział Matematyki, Fizyki i Informatyki

Autor rozprawy : **mgr Dorota Anna Wejer**

Promotor rozprawy : **dr hab. Marcin Marciniak, prof. UG**

Promotor pomocniczy: **dr n. med. Beata Iwona Graff**

Podstawa formalna opracowania recenzji rozprawy doktorskiej

Podstawę formalną opracowania recenzji rozprawy doktorskiej Pani mgr Doroty Anny Wejer pt.: „**Sieci sprzężeń w układzie sercowo-naczyniowym człowieka – metody analizy wielowymiarowych danych i modelowanie sieci przepływu informacji**”, której promotorem jest **dr hab. Marcin Marciniak, prof. UG** i promotorem pomocniczym **dr n. med. Beata Graff** stanowi pismo datowane **08.07.2024** przez Pana **dr. hab. Marka Jana Józefowicza**, Przewodniczącego Rady Dyscypliny Nauki fizyczne Uniwersytetu Gdańskiego, w którym powiadomił mnie, że ww. Rada Naukowa powołała mnie na recenzenta tej rozprawy.

Znaczenie tematyki pracy

Recenzowana rozprawa doktorska dotyczy zastosowania nowoczesnych metod analizy wielowymiarowych sygnałów rejestrowanych w układzie krążenia podczas badania czynnościowego jakim jest test pochyleniowy a także ocena wzajemnych sprzężeń pomiędzy sygnałami oddechowym, ciśnienia tętniczego oraz charakteryzującym zmienność rytmu serca

u człowieka. Badanie wymienionych relacji ma istotne znaczenie nie tylko ze względu na wartości poznawcze identyfikacji mechanizmów regulacyjnych w układzie krążenia ale posiada również wymiar praktyczny. Ocena złożoności i sprzężeń charakteryzujących układ sercowo-naczyniowy może mieć znaczenie diagnostyczne we wczesnym wykrywaniu niektórych procesów chorobowych objawiających się upośledzeniem sprawności regulacji podstawowych parametrów charakteryzujących układ krążenia. Celem takich działań jest umożliwianie predykcji wyniku testu lub wczesnej identyfikacji zaburzeń procesów fizjologicznych. Przykładowo, dysponowanie narzędziem do określenia cech sygnału odróżniających pacjentów doznających omdleń od osób zdrowych umożliwiłoby skrócenie długotrwałego testu pionizacyjnego do zaledwie kilku minut rejestracji w pozycji horyzontalnej, co niewątpliwie przełożyłoby się na zwiększenie liczby badanych osób, u których można by zastosować odpowiednie działania terapeutyczne. Zatem Doktorantka zajęła się tematem istotnym z punktu widzenia poznawczego oraz aplikacyjnego. Opracowała i zilustrowała możliwości zastosowania technik, które pozwalają ocenić dynamiczne własności różnorodnych oddziaływań w złożonym systemie układu sercowo-naczyniowego człowieka. W pracy Doktorantka wprowadziła metody symbolizacji sygnałów i połączyła je z analizy sprzężeń metodą entropii transferu (transfer entropy) do oceny dynamiki zmian wielkości charakteryzujących czynność układu krążenia warunkach fizjologicznych i patologicznych.

Struktura i zawartość rozprawy

Rozprawa doktorska mgr. Doroty Wejer jest 85 stronicowym opracowaniem składającym się z 3 rozdziałów obejmujących wprowadzenie (zawierające omówienie układów nieliniowych i metod analizy występujących w nich zależności oraz opis fizjologicznych podstaw modelowania sprzężeń w układzie sercowo-naczyniowym człowieka), opis 4 oryginalnych publikacji naukowych zawierający omówienie badań stanowiących podstawę tej pracy, dołączone kopie prac oraz podsumowanie osiągnięć.

W Rozdziale 1 Autorka zawarła krótkie wprowadzenie, w którym przedstawiła motywację do zajęcia się tematyką, które warto zacytować ze względu na wyrażenie jej w bardzo osobisty sposób, a którego nie spotkałem w innych pracach: „W przedstawionej pracy łączę swoje dwie największe fascynacje: potrzebę zrozumienia skomplikowanej dynamiki układów fizjologicznych ludzkiego ciała oraz stosowanie fizycznych metod analizy do systemów biologicznych”. Następnie Doktorantka przedstawiła cel pracy, który sformułowała jako „(...) przedstawienie nowoczesnych metod analizy wielowymiarowych danych związanych z

układem sercowo-naczyniowym”. W podrozdziale 1.1. pt. „Układy nieliniowe oraz metody analizy występujących w nich zależności” Autorka omówiła, z niemałym talentem dydaktycznym i popularyzatorskim, zagadnienia dotyczące układów nieliniowych i ich własności, stosowania rozkładu gęstości prawdopodobieństwa w analizie przebiegów biologicznych, definicję entropii i miar entropowych „bazujące na gęstości prawdopodobieństwa” oraz opisała znaczenie i ograniczenia wynikające ze stosowania wzorców dynamicznych metodach nieliniowych opisujących systemy biologiczne. W podrozdziale 1.2. zatytułowanym „Fizjologiczne podstawy modelowania sprzężeń w układzie sercowo-naczyniowym człowieka” Autorka opisała w syntetyczny sposób budowę układu sercowo-naczyniowego, aktywność układu sercowo-naczyniowego związaną z pobudzeniem autonomicznego układu nerwowego podczas testu pionizacyjnego oraz aktywność układu sercowo-naczyniowego spowodowaną nadciśnieniem tętniczym.

Rozdział 2 zawiera opis czterech publikacji, które weszły w skład cyklu tworzące trzon rozprawy doktorskiej

Pierwsza z tych prac to recenzowana publikacja konferencyjna z 2015 roku (37th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society –EMBC- konferencja organizowana pod auspicjami IEEE), zatytułowana "*Causal relationships in the variability of cardiovascular system evoked by orthostatic stress by transfer entropy*", w której Doktorantka jest pierwszym z 3 współautorów. Najważniejszym osiągnięciem tej pracy jest zaproponowanie zastosowania entropii transferu (transfer entropy) do analizy dynamicznych interakcji w układzie sercowo-naczyniowym w odpowiedzi na test pochyleniowy. Dzięki tym narzędziom Doktorantka, wraz ze współpracownikami, pokazała dynamiczne zmiany w „(...) systemie sterującym od dominującej roli ciśnienia krwi na początku testu pochyleniowego, przez dominację rytmu serca w drugiej fazie testu, aż po ponowną dominację ciśnienia krwi w ostatniej fazie testu pochyleniowego”.

Druga publikacja zatytułowana „*Complexity of cardiovascular rhythms during headup tilt test by entropy*”, to wynik zespołowej pracy pięciu Autorów (Doktorantka jest wymieniona na pierwszym miejscu) zamieszczona w 2017 roku w prestiżowym czasopiśmie *Physiological Measurement* (wydawany przez Institute of Physics), czasopiśmie o bardzo dobrych wskaźnikach bibliometrycznych (2-Year Impact Factor: 2.3, 5-Year Impact Factor: 2.6, Immediacy Index: 0.6, Citescore: 5.5). Do października 2024 praca ta była cytowana 13 razy. W tym artykule przedstawione są badania dotyczące różnic w regulacji sercowo-naczyniowej pomiędzy osobami zdrowymi a pacjentami z omdleniem spowodowanym odruchem

wazowagalny na prowokację testem pionizacyjnym. W pracy zostały użyte trzy znane typy wzorców wykorzystywanych do symbolizacji sygnałów kardiologicznych: porządkowe, permutacyjne i deterministyczne a także zaproponowano nowy typ wzorców (wzorce dynamiczne). z zamierzeniem badania zmian dynamicznych w sygnale. Zaproponowano również nową metodę symbolizacji polegającą na ocenie lokalnych zmian w sygnale w zależności od przyjętej rozdzielczości.

Trzecia publikacja (Doktorantka jest na drugim miejscu wśród czterech współautorów, pierwszym była Pani Profesor Danuta Makowiec) zatytułowana "*Dynamical Pattern Representation of Cardiovascular Couplings Evoked by Head-up Tilt Test*" została opublikowana w 2018 roku w czasopiśmie Entropy (MDPI) o wysokich wskaźnikach bibliometrycznych (Impact Factor in 2023: 2.1, 5-Year Impact Factor in 2023: 2.2).

Głównym celem tej pracy była ocena wpływu różnych metod symbolizacji na efektywność analizy dynamiki układu sercowo-naczyniowego podczas pionizacji u osób zdrowych. W badaniach przedstawionych w tym artykule opisano przeprowadzoną symbolizację sygnałów przy zastosowaniu globalnej jednorodnej kwantyzacji oraz kwantyzacji lokalnej dla danego segmentu sygnału. Dla skwantyzowanych w ten sposób sygnałów zastosowano trzy zestawy wzorców: porządkowe, deterministyczne i dynamiczne. Dokonano również porównania oryginalnych rozkładów prawdopodobieństwa występowania wzorców w sygnałach fizjologicznych z rozkładami prawdopodobieństwa uzyskania wzorców w sygnałach, w których zastosowano losowe przestawienie wartości. W wyniku porównania tych rozkładów stwierdzono, że badane sygnały fizjologiczne niosą więcej informacji o układzie niż sygnały losowe. Dla sygnałów wzorców wyznaczono wartości entropii Shannona oraz wartości entropii transferu między sygnałami wzorców rytmu serca oraz sygnałami wzorców uzyskanych z zapisu skurczowego ciśnienia tętniczego. Wyniki tych badań wykazały, że dynamiczna symbolizacja sygnałów jest bardziej czuła na rzeczywiste interakcje między skurczowym ciśnieniem krwi (SBP) a odstępami RR opisującymi rytm serca, szczególnie po zastosowaniu testu pionizacyjnego. Dzięki badaniu entropii transferu autorzy publikacji mogli stwierdzić, że "(...) w około 60% przypadków po zmianie pozycji ciała dynamiczna symbolizacja spójnie wykrywała wpływ sygnału ciśnienia skurczowego na sygnał RR, co nie zawsze było widoczne przy użyciu symbolizacji deterministycznej".

Czwarta publikacja to dwustronicowe doniesienie czterech współautorów (Doktorantka jest wymieniona na pierwszym miejscu), zamieszczone w materiałach prestiżowej, tematycznej konferencji - 11th Conference of the European Study Group on Cardiovascular Oscillations (ESGCO) 2020, zatytułowane "*The data-based model of interaction between the respiratory*

and cardiovascular systems". W tej pracy opisano model interakcji między układem oddechowym a sercowo-naczyniowym, analizując wpływ faz oddechu wpływają na zmiany odstępów RR, skurczowego ciśnienia tętniczego oraz rozkurczowego ciśnienia tętniczego. Opracowano własny program komputerowy, który automatycznie rozpoznaje fazy oddechu w sygnale pochodzącym z pasa oddechowego. Przeprowadzone badania pokazały, że dynamika badanych parametrów zależy od fazy oddychania, ale nie przebiega odmiennie u osób zdrowych i pacjentów z nadciśnieniem. Zaproponowany model został przygotowany jako podstawa do prowadzenia kolejnych prac obejmujących badania zależności między układem sercowo-naczyniowym a układem oddechowym.

Rozdział 3 zawiera krótkie podsumowanie publikacji, po którym zamieszczono zawierającą 34 pozycje bibliografię.

W kolejnej części pracy zamieszczono kopie publikacji wchodzących w skład cyklu. Praca zawiera również części zwyczajowo umieszczane w rozprawach doktorskich: Streszczenie w języku polskim oraz angielskim (Abstract), Oświadczenie autora rozprawy doktorskiej iż przedłożona praca doktorska została wykonana samodzielnie, nie narusza praw autorskich, interesów prawnych i materialnych innych osób oraz Profil autorki (obejmujący m.in. listę publikacji, odbyte wykłady na konferencjach, staże naukowe, osiągnięcia organizacyjne).

Uważam, że rozprawa została przygotowana prawidłowo pod względem formalnym, chociaż wolałbym aby obszernie fragmenty zawarte w rozdziale Podsumowanie (który pełni również rolę miejsca gdzie Doktorantka odnosi się do wyników), znalazły się w odrębnym, nieistniejącym w pracy, rozdziale Dyskusja. Podczas weryfikacji bibliografii nie znalazłem pominięcia którejkolwiek z pozycji.

Ocena ogólna i znaczenie uzyskanych wyników

Rozprawa doktorska mgr. Doroty Anny Wejer ma charakter interdyscyplinarny. Obejmuje ona zagadnienia z pogranicza nauk fizycznych, matematyki, inżynierii biomedycznej oraz medycyny, o czym pośrednio świadczy również zespół współautorów uprawiających wymienione dziedziny i dyscypliny nauki.

Do najważniejszych osiągnięć Doktorantki zaliczyłbym wymienione niżej dokonania.

1. Zaproponowanie nowej metody symbolizacji polegającej na badaniu lokalnych zmian w sygnale w zależności od przyjętej rozdzielczości. Doktorantka pokazała, że złożoność sygnałów, badana za pomocą entropii Shannona, w przypadku przebiegów ciśnienia skurczowego była wyższa w spoczynku u pacjentów z omdleniami odnotowanymi w wywiadzie niż u zdrowych osób, a po zastosowaniu testu pochylenia relacja ta się odwracała,

i entropia dla sygnału ciśnienia skurczowego u zdrowych osób była wyższa niż u pacjentów z zespołem wazowagalnym. Doktorantka zauważyła też, że złożoność sygnałów RR zmniejszała się po pochyleniu w obu grupach, ale redukcja była silniejsza u pacjentów z zespołem wazawagalnym. Osiągnięto zatem istotny cel badawczy, którym jest doskonalenie metod umożliwiających odróżnianie pacjentów od osób zdrowych na podstawie oceny miar złożoności sygnałów. Ta obserwacja, oczywiście po wielokrotnej weryfikacji może prowadzić do powstania narzędzi umożliwiających predykcję wyniku testu pionizacyjnego. Należy podkreślić, że takie rozróżnienie nie byłoby możliwe przy zastosowaniu jedynie metod liniowych.

2. Opracowanie narzędzi umożliwiających identyfikację momentów czasowych testu pionizacyjnego, w których oddziaływanie serca na układ naczyniowy jest dominujące, i tych, w których dominuje oddziaływanie naczyń krwionośnych na czynność serca, w obrębie wzajemnych powiązań pętli odruchu z baroreceptorów.

Warto podkreślić, że w dorobku Doktorantki znajduje się współautorstwo 13 publikacji w czasopiśmie z listy Web of Science (w tym 8 w regularnych periodykach a 7 opublikowanych jako materiały konferencyjne). W 6 z 13 prac Doktorantka występuje jako pierwszy współautor). Indeks h dla Doktorantki wynosi 5, a prace były cytowane 83 razy. Wskaźniki te oceniam jako wysokie i mam nadzieję, na dalszy intensywny rozwój naukowy Doktorantki.

Z niektórych fragmentów pracy wywnioskowałem, że Doktorantka ma talent dydaktyczny do klarownego formułowania definicji i problemów naukowych oraz potrafi opisywać tematy naukowe w sposób przystępny także dla niespecjalistów. Potwierdzenie tej tezy można znaleźć w dobrym dorobku popularyzatorskim Doktorantki.

Spostrzeżenia oraz uwagi krytyczne dotyczące pracy

Rozprawę doktorską Pani mgr Doroty Wejer oceniam bardzo dobrze pod względem podjętej tematyki i zaangażowania w poszukiwanie metod badania trudnych do jednoznacznej oceny zjawisk fizjologicznych i patofizjologicznych. Nie mam zasadniczych zastrzeżeń co do wybranych metod badawczych, sposobu zbierania danych od pacjentów, oryginalności i naukowego znaczenia przedstawionego materiału. Po zapoznaniu z pracą mam również przekonanie, że Doktorantka prezentuje odpowiedni poziom wiedzy w dyscyplinie, w której przedstawiła pracę oraz wystarczający w dyscyplinach pokrewnych, która to wiedza była niezbędna do przedstawienia osiągnięć. Jednak z recenzenckiego obowiązku wymienię kilka niedostatków pracy.

Po pierwsze, trzonem rozprawy doktorskiej są cztery publikacje współautorskie i szkoda, że oświadczenie o wkładzie Doktorantki w poszczególne prace oraz oświadczenia wszystkich żyjących współautorów nie zostały włączone do tekstu rozprawy (np. zaraz po Oświadczeniu Doktorantki - str. 79 - o nienaruszaniu „(...) praw autorskich, interesów prawnych i materialnych innych osób”. Wymienione oświadczenia zostały jednak dołączone do dokumentacji otrzymanej razem z rozprawą. Ponadto, wkład Doktorantki został opisany w publikacji zamieszczonej w czasopiśmie Entropy (pozycja Doktorantki to 2 miejsce w zespole czteroosobowym). Udział Doktorantki w tej pracy został określony w sposób następujący: „Dorota Wejer contributed analysis tools, performed the data experiments and estimates, interpreted the data, and critically revised the manuscript”, i uznaję go za znaczący. W pozostałych pracach, Doktorantka jest na pierwszym miejscu jako współautor. Kolejność współautorów nie jest alfabetyczna, nie ma adnotacji o równym współudziale, zatem założyłem, że Jej wkład jest największy i znaczący. W tym zestawieniu prac ze współautorstwem na pierwszym miejscu, szczególną rolę odgrywa publikacja w Physiological Measurement, którą uznaję za najcenniejszą.

Po drugie, nie mając zastrzeżeń do treści przedstawionej pracy, moje wątpliwości budzi sformułowanie tytułu, które uważam za zbyt ogólne, w stosunku do zawartości. „Sieci sprzężeń w układzie sercowo-naczyniowym człowieka – metody analizy wielowymiarowych danych i modelowanie sieci przepływu informacji” to, w mojej opinii, określenie odpowiednie dla wniosku habilitacyjnego ewentualnie profesorskiej monografii, jednak w obu przypadkach, po doprecyzowaniu zakresu i usunięciu powtórzenia słowa „sieci” a nie dla doktoratu, w którym Doktorantka podaje kilka wybranych interesujących i bardzo atrakcyjnych przykładów możliwych zastosowań narzędzi matematycznych do analizy wielowymiarowych danych uzyskanych z przebiegów fizjologicznych.

Po trzecie, cel pracy został sformułowany bardzo ogólnie: „(...) przedstawienie nowoczesnych metod analizy wielowymiarowych danych związanych z układem sercowo-naczyniowym”. A przecież można było zacytować cele każdej z prac tworzących zestawienie, co podkreśliłoby znaczenie podjętych wyzwań i dałoby okazję do bardziej rozszerzonego podsumowania w części rozprawy będącej w istocie przewodnikiem po pracach.

Z obowiązku recenzenckiego chciałbym też wskazać na kilka innych niedopatrzeń i niezręczności dostrzeżonych w pracy, które pozwoliłem sobie dalej opisać. W niektórych rozprawach doktorskich (a także starannie opracowanych monografiach) pojawiają się spisy: oznaczeń i skrótów, tabel i rysunków. Autorka przyjęła powszechnie stosowaną konwencję,

według której wyjaśnienie skrótu następuje gdy pojawi się on po raz pierwszy, po czym jest on stosowany bez kolejnych objaśnień. Wykaz skrótów, którego brak jest w tej pracy, zazwyczaj pomaga czytelnikowi w zapoznaniu się z treścią opracowania. Ponadto, być może coś przeoczyłem, ale nie dostrzegłem również tytułu w języku angielskim. Zauważyłem też sformułowanie żargonowe („barorefleks” - str. 16) będące kalką z języka angielskiego, zamiast „odruch z baroreceptorów, chociaż zauważyłem, że w niektórych polskich publikacjach takie sformułowanie pojawia się.

Wniosek końcowy

Uważam, że przedstawiona mi do opiniowania rozprawa stanowi potwierdzenie umiejętności Doktorantki w wyborze tematyki i sformułowaniu problemu badawczego, starannego doboru i przejrzenia piśmiennictwa, wyborze narzędzi do przeprowadzenia niezbędnych analiz, które uzupełniła o własne, oryginalne rozwiązania. Autorka poprawnie sformułowała również wnioski z badań. Wykazała się zatem naukową dojrzałością oraz umiejętnościami poznawania obszarów badawczych z innych dyscyplin naukowych. Przejawiało się to, między innymi, w przyswojeniu wiedzy i opanowaniu nomenklatury medycznej, niezbędnej do owocnej pracy zespołowej ze środowiskiem zajmującym się analizą rytmu serca. Wymienione w poprzednich częściach recenzji moje uwagi krytyczne nie dyskredytują tej pracy, a są jedynie zapisem stanu faktycznego dotyczącego strony formalnej lub zaleceniami jakich mogę udzielić w zakresie przygotowywania oraz sposobu prezentowania kolejnych publikacji w dalszych etapach pracy naukowej.

Konkludując, stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa mgr Doroty Wejer, spełnia wymagania Ustawy o stopniach i tytule naukowym z dnia 14 marca 2003 (art.13 ust.1 i ust.2) wraz z późniejszymi zmianami. **Wnoszę również o przyjęcie tej dysertacji i dopuszczenie jej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**

