

dr hab. Katarzyna Buszko, prof. UMK

Katedra Biostatystyki i Teorii Układów Biomedycznych

Wydział Farmaceutyczny,

Collegium Medicum im .L. Rydygiera w Bydgoszczy,

Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Recenzja rozprawy doktorskiej

pt: „Symetryczne i niesymetryczne parametry złożoności w wykrywaniu i różnicowaniu stanów fizjologicznych i patologicznych”

mgra inż. Bartosza Biczuka

Pan mgr inż. Bartosz Biczuk złożył rozprawę doktorską zatytułowaną „Symetryczne i niesymetryczne parametry złożoności w wykrywaniu i różnicowaniu stanów fizjologicznych i patologicznych”. Praca została złożona w dziedzinie nauk fizycznych w dyscyplinie fizyka. Temat rozprawy oraz podjęte badania i analizy mają bardzo szeroki kontekst zastosowań metod analizy szeregów czasowych i modeli matematycznych w badaniach medycznych. W związku z tym praca ma charakter interdyscyplinarny. Podjęty temat rozprawy obejmuje zagadnienia analizy zmienności, złożoności i asymetrii rytmu serca, które wzbudzają zainteresowanie i inspirują kardiologów, neurologów i fizjologów współpracujących z fizykami od wielu lat. Dzieje się tak ponieważ wymienione metody poszerzają możliwości diagnostyki i predykcji zdarzeń sercowo-naczyniowych w oparciu o dane pozyskiwane z powszechnie stosowanego w diagnostyce badania EKG. Rozwijane intensywnie w ostatnich latach algorytmy oparte o uczenie maszynowe i możliwość przetwarzania dużych zbiorów danych na niespotykaną dotąd skalę pozwala na zwiększenie dokładności i trafności w różnicowaniu pomiędzy stanami fizjologicznymi a zagrażającymi życiu i zdrowiu stanami patologicznymi. Połączenie tych możliwości z budowaniem modeli predykcyjnych pozwala na skuteczne monitorowanie pacjentów i przeciwdziałanie skutkom pojawiających się patologii w funkcjonowaniu układu sercowo-naczyniowego i autonomicznego układu nerwowego. Pan mgr Bartosz Biczuk w swojej pracy w perfekcyjny sposób wykorzystał wszystkie wspomniane wyżej okoliczności w badaniach nad migotaniem przedsionków i zaburzeniami snu.

Doktorant wyznaczył sobie kilka zasadniczych celów pracy. Należy do nich analiza literatury w zakresie wykorzystania HRV i miar złożoności do badań nad snem, zbudowanie modelu pozwalającego na zbadanie teoretycznych rozkładów serii monotonicznych uwzględniających asymetrię, analiza relacji pomiędzy ADFA i deskryptorami serii monotonicznych, ocena predykcyjnych możliwości miar entropicznych w analizie i detekcji faz snu i zaburzenia migotania przedsionków oraz opracowanie metodologii i oprogramowania umożliwiającego wykorzystanie sygnałów komercyjnych do badań naukowych.

Rozprawa złożona jest ze wstępu i siedmiu rozdziałów. Rozbudowany wstęp w wyczerpujący sposób przedstawia kontekst pracy oraz jej zawartość.

W rozdziale 1 Doktorant przedstawił podstawy elektrofizjologii, elektrokardiografii i polisomnografii, które są niezbędne do zrozumienia motywacji Doktoranta i celów pracy jakie postawił. Rozdział drugi jest poświęcony opisowi metod matematycznych wykorzystanych przez Doktoranta w dalszych analizach. W rozdziale tym zostały przedstawione podstawy teoretyczne i definicje parametrów stosowanych w analizie zmienności rytmu serca w domenie czasowej oraz w domenie częstotliwościowej. W rozdziale przedstawione zostały w sposób wnikliwy i wyczerpujący pojęcia i definicje związane ze zjawiskiem asymetrii rytmu serca. Doktorant omówił również najbardziej znane i najczęściej stosowane parametry entropijne, takie jak entropia przybliżona i entropia z próby. W omawianiu i definiowaniu tych miar uwagę zwraca jasno objaśniona przez Doktoranta koncepcja entropii w teorii informacji i termodynamice, jakże często nieprawidłowo przedstawiana w publikacjach.

W kolejnym rozdziale Doktorant opisuje modele regresji logistycznej, modele GEE (uogólnione równania estymujące) oraz metodę XGBoost, wymienione modele zostały wykorzystane przez Doktoranta w algorytmach uczenia maszynowego. Metody uczenia maszynowego służą Doktorantowi do budowy modeli predykcyjnych w oparciu o przedstawione wcześniej miary. W tym rozdziale Doktorant przedstawia bardzo obszerne studium literaturowe dotyczące analiz HRV, złożoności i HRA w badaniach nad snem. Podsumowuje obecny stan wiedzy w tym zakresie i wskazuje przestrzeń do własnych analiz.

Rozdział trzeci poświęca Doktorant opisowi materiałów badawczych, bardzo dokładnie opisuje przygotowanie sygnałów do analizy. To bardzo ważna część pracy badawczej, dobrze przygotowane dane do analizy są fundamentem poprawnego wnioskowania.

W rozdziale czwartym zostały jasno i dokładnie przedstawione cele pracy.

Piąty rozdział dysertacji zawiera opis wyników uzyskanych przez Doktoranta w toku realizacji założonych celów badawczych. W rozdziale wyróżniono pięć sekcji, a każda poświęcona jest wskazanemu określone celowi. W pierwszej sekcji Doktorant skoncentrował się na opisie wyników badań nad własnościami entropii z serii monotonicznych i ich zastosowania do detekcji asymetrii. Doktorant wykazał, że parametry HRA i parametry entropiczne serii monotonicznych w przypadku deterministycznego sygnału nie wykrywają asymetrii. Natomiast w przypadku sygnału z szumem asymetrycznym są skuteczne w jej wykrywaniu. Przedstawione w tej sekcji oryginalne teoretyczne analizy oparte na procesach generowanych przez zmodyfikowaną funkcję Weierstrassa z asymetrycznym szumem są bardzo dobrą i cenną podstawą do prowadzenia badań z eksperymentalnymi szeregami. W sekcji drugiej Doktorant przedstawia wyniki porównań ADFA z metodami opartymi na seriach monotonicznych w zakresie wykrywania asymetrii rytmu serca. Wykazuje, że zarówno deskryptory HRA oparte na seriach monotonicznych jak i wskaźniki ADFA są zbieżne w ocenie i detekcji asymetrii. Długie serie monotoniczne istotnie korelują z parametrami ADFA a ich asymetria może być uznana za predyktory kierunku i siły asymetrii ADFA. W sekcji trzeciej Doktorant prezentuje wyniki zastosowania deskryptorów entropijnych i wariacyjnych szeregów RR do klasyfikacji faz snu i detekcji przejść pomiędzy nimi. Zaproponowane przez Doktoranta modele pokazują, że miary HRV, metryki HRA i entropia są wartościowymi

narzędziami do detekcji faz snu i przejść pomiędzy tym fazami, na co wskazują dobre wartości parametrów oceniających ich wydajność. Otrzymane wyniki potwierdzają wnioski Doktoranta sformułowane po studium literaturowym i są potwierdzeniem tego, że integracja tych trzech miar we właściwie dobranym narzędziu statystycznym połączona z uczeniem maszynowym daje szerokie możliwości wykorzystania w dalszych badaniach naukowych. Stosunkowo łatwy dostęp do analizowanych parametrów, które bazują na zapisie EKG daje perspektywę ich wykorzystania w mobilnych urządzeniach monitorujących sen, które z kolei mogłyby umożliwiać analizę zaburzeń snu w warunkach domowych. Sekcja czwarta przedstawia wyniki zastosowania miar entropicznych do detekcji migotania przedsionków. Jest to świadoma kontynuacja wcześniejszych badań zespołu. Zastosowane modele regresji logistycznej wskazują jako potencjalne parametry do predykcji AF: pRR3.25%, pRR30% i H. Najlepszymi wskaźnikami detekcji AF okazują się pRR3.25% i pRR30%. Miary entropii asymetrycznej nieznacznie zwiększają dopasowanie modeli, ale jednocześnie podnoszą liczbę wyników fałszywie ujemnych. Pojawiający się problem wzrostu FN przy optymalizacji AUC Doktorant rozwiązuje zmieniając algorytm na XGBoost. W sekcji piątej Doktorant opisuje reimplemantację algorytmu NCM do wersji wzmocnionej NCM.enhanced i ocenę jego wydajności w zestawieniu z NCM.plain i Bruteforce. W testach wydajności Doktorant ocenia czas wykonywania operacji przy zmianach długości sygnału, liczbie wymiarów zanurzeniowych i różnej liczbie parametrów r . Testy jednoznacznie wskazują przewagę algorytmu NCM.enhanced nad pozostałymi. Opracowane implementacje zostały zintegrowane i są udostępnione przez Doktoranta jako oprogramowanie otwarte w systemie Python. Algorytmy pozwalają na efektywne i szybkie analizy wymiaru korelacyjnego oraz entropii (SampEn i ApEn). Należy podkreślić, iż we wstępie do rozdziału piątego Doktorant uzasadnia podział na pięć odrębnych sekcji chęcią ukazania wielopłaszczyznowego zastosowania deskryptorów HRA i entropii. W istocie ten rozdział ukazuje wielopoziomowy charakter dysertacji, której odbiorca wsparty udostępnionym przez Doktoranta i zespół otwartym oprogramowaniem, może kształtować własne kierunki badań. To bardzo cenny wkład Doktoranta w rozwój dyscypliny nauk fizycznych i nauk medycznych.

W rozdziale szóstym Doktorant zestawia wnioski otrzymane w wyniku realizacji założonych celów badań a rozdział siódmy zawiera podsumowanie i wskazanie dalszych kierunków badań, które niewątpliwie otwierają przedstawione w dysertacji analizy i opracowane oprogramowanie.

W zakresie uwag i kwestii, które w mojej opinii wymagają doprecyzowania i wyjaśnienia, mogę wymienić jedynie kilka, aczkolwiek nie wpływają one na moją wysoką ocenę merytoryczną pracy.

W rozdziale 1 opis podstaw elektrofizjologii dobrze byłoby wesprzeć schematyczną ryciną przekroju serca (strona 15). Opis problemów związanych z analizą artefaktów rozszerzyłabym o wyjaśnienia, jak badacz może sobie praktycznie z nimi poradzić, aby konstrukcja odstępów RR była prawidłowa, w szczególności w kontekście konstrukcji przekroju Poincaré (strona 17).

W trzecim akapicie rozdziału 2.1.1. na stronie 24 warto byłoby odwołać się do ryciny 2.1 i przy tej okazji opisać konstrukcję wykresu Poincaré. Na tej rycinie nie zauważyłam wspomnianych w tekście oznaczeń kierunków odpowiadających parametrom SD1 i SD2 (strona 25). W podrozdziale 2.3 wyjaśnienie relacji wkładu zwolnień i przyspieszeń w krótkoterminową i długoterminową zmienność rytmu serca nie jest zgodne z prezentowanymi w dalszej części rozważaniami (strona 33). Wspomniana w opisie ryciny 2.2. linia l_2 nie została oznaczona na rycinie ani zdefiniowana w

tekście (strona 34). Zdanie dotyczące klinicznych zastosowań wariacyjnych parametrów asymetrii rytmu serca powinno być zakończone odpowiednimi cytowaniami literatury (strona 35). W podrozdziale 2.4. wzór (3.3) powinien mieć przypisany numer (2.59). W podrozdziale 2.5.1 na podstawie danych literaturowych raczej należałoby nieco osłabić stwierdzenie o możliwości stosowania ApEn „do zestawu danych praktycznie dowolnej wielkości”. W rozdziale 2.5.2 oczekiwałabym rozwinięcia myśli o konsekwencjach zliczania wektorów samopodobnych w wyznaczaniu ApEn i korzyściach jego wyłączenia w SampEn (strona 48).

W rozdziale 3 opisującym materiały badawcze w akapicie dotyczącym etyki badań i zgód pacjentów na udział w nich, warto byłoby podać numery zgód i nazwy odpowiednich komisji bioetycznych oraz odwołać się do Deklaracji Helsińskiej (strona 61).

We wstępie do rozdziału 5 zdanie „Podstawową motywacją do tych badań jest fakt, że metody HRA.” wymaga dokończenia. W podrozdziale 5.3. badacz wskazuje zmienne wybrane do budowania modeli regresji. Interesują mnie kryteria wyboru tych zmiennych. W rozdziale 5.3.2. we wstępnych rozważaniach powinien zostać jawnie wskazany poziom istotności przyjęty w analizie regresji. Wady miar R^2 są powszechnie znane, jednak oczekiwałabym rozwinięcia myśli dotyczącej miar takich jak pseudo R^2 , które „w tym badaniu nie uznano za użyteczne”. W konstrukcji modeli interesujące byłyby rozważania dotyczące założonej struktury korelacji zmiennych z uwzględnieniem korelacji w obrębie nagrań, na co wskazuje badacz w ograniczeniach. Inną kwestią w przedstawionych modelach, którą Doktorant również wskazuje w ograniczeniach, jest niejednorodność badanej grupy. Uniemożliwia ona uwzględnienie wpływu czynników antropometrycznych, typu zaburzenia snu czy chorób współistniejących. Mam nadzieję, że Doktorant będzie miał możliwość w przyszłości przeprowadzenia takich badań na grupie osób zdrowych i zdiagnozowanych pacjentów z zaburzeniami snu, czy innymi dysfunkcjami, których konsekwencją są tego typu problemy.

W modelach predykcyjnych, w których zmienne asymetryczne nie okazały się statystycznie istotne i nie prowadziły do lepszej predykcji, ale stabilizowały model i zmniejszały AIC, według badacza uznane zostały za przydatne. Jak ten fakt należy interpretować w aspekcie klinicznym? To jedno z wielu pytań, jakie nasuwają się po inspirującej lekturze jaką jest praca mgr Bartosza Biczuka. Jako recenzentka jestem świadoma, że wyczerpujące interpretacje wyników i rozwinięcie wymienionych wątków w pracy nie jest możliwe, gdyż znacznie zwiększyłoby to i tak już obszerną pracę.

Przedstawiona mi do recenzji dysertacja jest poprawna pod względem formalnym. Struktura pracy jest przemyślana i zawiera właściwy podział na rozdziały oraz podrozdziały. Praca liczy 151 stron, jest złożona z 7 rozdziałów, spisu rycin oraz bibliografii. Bibliografia zawiera 154 pozycje, w tym 18 pozycji, które ukazały się w ostatnich pięciu latach. Pięć prac w bibliografii to prace, w których współautorem jest Doktorant, przy czym w trzech z nich jest pierwszym autorem. Praca jest napisana profesjonalnym językiem naukowym, jest poprawna pod względem językowym, a usterki gramatyczne są nieliczne. Sposób prezentacji analizowanej literatury i badań własnych jest wnikliwy a jednocześnie bardzo przystępny. Ukazuje to Doktoranta jako osobę o bardzo dużym potencjale naukowym i jednocześnie dużych zdolnościach dydaktycznych.

Podsumowując moje rozważania, stwierdzam, że bardzo wysoko oceniam przedstawioną mi do recenzji dysertację mgr. inż. Bartosza Biczuka. Doktorant wybrał bardzo interesujący temat, który został wyczerpująco opracowany pod względem teoretycznym, z rzetelnym i wnikliwym przeglądem literatury. Imponującą częścią pracy są opracowane i przygotowane do ogólnego udostępnienia algorytmy, które potwierdzają bardzo wysokie umiejętności i ogromny potencjał naukowy Doktoranta w tym zakresie. Doktorant właściwie postawił hipotezy badawcze i zweryfikował je dobrze dobranymi narzędziami statystycznymi i numerycznymi. Dyskusja wniosków jest rzetelna, pogłębiona i wyczerpująca. Doktorant elastycznie reaguje na otrzymywane wyniki, potrafi zaproponować alternatywne rozwiązania i wskazać kierunki dalszych badań. Praca niewątpliwie wnosi istotny wkład do badań nad nowatorskimi metodami różnicowania stanów fizjologicznych i patologicznych w oparciu o analizę sygnałów EKG. Stworzone przez Doktoranta narzędzia, niewątpliwie przyczynią się do rozwoju badań nad wykorzystaniem symetrycznych i asymetrycznych parametrów złożoności w analizie sygnałów biomedycznych.

Przygotowana rozprawa wskazuje, że Pan mgr Bartosz Biczuk zdobył wszelkie umiejętności niezbędne do prowadzenia samodzielnej pracy naukowej. Celnie formułuje problemy badawcze, proponuje ich rozwiązanie, umiejętnie dobiera piśmiennictwo i w syntetyczny sposób przedstawia jego zawartość. Doktorant w trakcie pracy współpracował z zespołem kardiologów i neurologów, a umiejętność pracy w interdyscyplinarnym zespole jest niezwykle cenną cechą i daje możliwości dalszego rozwoju naukowego. Na szczególną uwagę zasługuje fakt, że rozwiązania wszystkich kluczowych zagadnień prezentowanych w dysertacji zostały opublikowane w wysoko punktowanych, recenzowanych czasopismach naukowych i były prezentowane na konferencjach. Pan mgr Bartosz Biczuk ma zatem opanowany warsztat pisania prac o charakterze naukowym i prezentacji wyników badań.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska mgr.inż. Bartosza Biczuka pt: „Symetryczne i niesymetryczne parametry złożoności w wykrywaniu i różnicowaniu stanów fizjologicznych i patologicznych” spełnia wszystkie ustawowe wymagania stawiane rozprawom doktorskim zgodnie z Ustawą o Stopniach Naukowych i Tytule Naukowym oraz o Stopniach i Tytule w Zakresie Sztuki z dnia 14 marca 2003 r. oraz Ustawą Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce z dnia 20 lipca 2018 r.

Wnoszę tym samym o jej przyjęcie i dopuszczenie do publicznej obrony.

Bydgoszcz 30.06.2025



Dr hab. Katarzyna Buszko, prof. UMK