



Prof. dr hab. Daniel Krzysztof Wójcik
Pracownia Neuroinformatyki
Instytut Biologii Doświadczalnej
im. Marcelego Nenckiego PAN
02-093 Warszawa, ul. Pasteura 3

Warszawa, 21.5.2018

DZIEKANAT WYDZIAŁU FIZYKI
WPŁYNEŁO

2018 -05- 23

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Piotra Milanowskiego pt.: „Critical Transitions in Epileptic Systems”.

Padaczka jest często spotykaną chorobą układu nerwowego. W 2017 roku szacowano, że choruje na nią około 50 milionów ludzi na świecie. W około 30% przypadkach leczenie farmakologiczne jest nieskuteczne i niezbędne są inne podejścia terapeutyczne. Jednym z nich jest wyprzedzająca stymulacja elektryczna. Jej skuteczne zastosowanie wymaga rozwiązania kilku problemów, między innymi znalezienia metod wykrywania napadów epileptycznych u danego pacjenta. Skuteczność detekcji wymaga zrozumienia funkcjonowania sieci komórek nerwowych zaangażowanych w generację i propagację napadów epileptycznych oraz wczesnego wykrywania przejścia do patologicznej aktywności. Te zagadnienia stanowią tło rozprawy mgra Piotra Milanowskiego, której głównym celem jest zbadanie zasadności opisu napadów epileptycznych w kategoriach krytycznych przejść fazowych i możliwość wykorzystania wybranych statystycznych własności sygnału EEG do wczesnej diagnostyki nadchodzącego napadu.

Recenzowana rozprawa zawiera prawie 80 stron maszynopisu ze spisem około 70 pozycji literatury, 15 rysunkami i kilkoma tabelami. Praca ma klasyczny układ wstępu, metod, wyników i dyskusji. Część metodyczna została podzielona na dwa rozdziały zatytułowane **Metodologia** i **Dane doświadczalne**.

We wstępie autor omawia podstawowe zagadnienia dotyczące epilepsji i przejść krytycznych w układach dynamicznych oraz inspiracje do swojej pracy. Wprowadzenie do epilepsji autor zaczyna od przedstawienia podstawowych danych statystycznych, środków farmakologicznych używanych w leczeniu i nefarmakologicznych metod leczenia. Następnie definiuje padaczkę i omawia genезę napadów epileptycznych oraz używane klasyfikacje napadów epileptycznych, wreszcie dokonuje przeglądu historii badania epilepsji. Druga część wstępu dotyczy układów samoorganizujących się i przejść krytycznych, czyli szybkich zmian charakteru dynamiki układu przy zmianie parametru kontrolnego. W ostatniej części wstępu autor omawia swoje inspiracje, w szczególności uniwersalność zjawisk krytycznych i postulowaną krytyczność aktywności mózgu. Autor stawia pytanie, czy zakładając postulowaną w literaturze krytyczność przejścia od fizjologicznej do



epileptycznej aktywności można wykorzystać do wczesnego wykrywania nadchodzącego napadu na podstawie statystycznej analizy sygnału EEG. Celem doktoratu jest zbadanie tej hipotezy przy użyciu trzech wybranych biomarkerów, które autor testuje na danych modelowych oraz doświadczalnych zebranych u szczurów i u ludzi.

Rozdział drugi przedstawia główne metody używane przez autora. Najpierw autor przedstawia własności układów dynamicznych w pobliżu punktu krytycznego, w szczególności zwalnianie dynamiki. W tym kontekście autor dyskutuje praktyczne wskaźniki pozwalające na pośrednie wykrywanie krytycznego spowolnienia dynamiki na podstawie rejestrowanych sygnałów z badanego układu: współczynnik autokorelacji, wariancję i skośność sygnału. Następnie autor rozważa praktyczne aspekty szacowania lokalnej wartości wybranych biomarkerów, badania ich monotoniczności i wykrywania punktów przejścia między stanami, oraz testy statystyczne, które używa w pracy.

Rozdział trzeci, Dane doświadczalne, omawia dane, które autor analizował w pracy. Wbrew tytułowi, znacząca część tego rozdziału omawia model dynamiki epileptycznej Kalitzina i wsp., z którego autor korzystał do generacji danych testowych do walidacji swojej metodologii. Autor rozważa trzy przejścia w swoich symulacjach: podkrytyczne, nadkrytyczne i „złamany” cykl graniczny. We wszystkich trzech przypadkach autor bada zachowanie wybranych biomarkerów. Drugi zestaw danych to dane doświadczalne zebrane w Holandii na szczurzym modelu epilepsji. Trzeci typ danych pochodzi od pacjentów chorych na padaczkę z bazy danych European Epilepsy Database. We wszystkich przypadkach autor zarówno opisuje dane jak i szczegółowy dobór parametrów analizy oraz przytacza argumenty za takim a nie innym ich wyborem.

Rozdział czwarty przedstawia wyniki analizy przedstawionych trzech typów danych w postaci tabelarycznej z ilustracjami wybranych przebiegów sygnałów danego typu razem z przebiegami czasowymi wybranych markerów i dopasowaniami wskazującymi zmiany typu dynamiki układu.

W ostatnim rozdziale autor podsumowuje i dyskutuje swoje wyniki. Najciekawszy wydaje mi się rozdział 5.2 w którym autor zastanawia się nad tym, czy napady epileptyczne u człowieka można interpretować w kategorii przejść krytycznych. Zgadzam się z nim, że jego negatywne wyniki nie wykluczają takiej możliwości. Autor zwraca uwagę na różne przyczyny, które mogły mu uniemożliwić detekcję punktów przejścia między różnymi stanami. Z przyczyn pominiętych przez autora, osobiście uważam rozmiar elektrod używanych w badaniach ludzkich, rzędy wielkości większych od elektrod używanych w rejestracjach na zwierzętach, obok dużej odległości rejestracji od źródeł w przypadku EEG, za jedną z głównych przyczyn utrudniających badanie subtelniejszych własności aktywności mózgu człowieka.

Rozprawa jest zwięzła, czytelnik jest prowadzony systematycznie przez kolejne etapy niezbędne dla zrozumienia wyводу autora. Moim zdaniem autor przekonująco argumentuje za wyborem konkretnych biomarkerów, których używa, słusznie testuje je na danych modelowych przed wykorzystaniem do analizy dobrze opisanych ale trudniejszych danych zwierzęcych. Fakt, że jego skuteczność wykrywania zmian stanu układu na podstawie sygnału nie jest lepsza niż poprzedników wskazuje na trudność tego wyzwania a nie na braki metodyczne autora.



Chociaż rozprawę oceniam wysoko, niektóre fragmenty są moim zdaniem niekompletne albo niezręczne. Na poziomie konstrukcyjnym pracy, myślę, że rozdział drugi, **Metodologia**, i trzeci, **Dane doświadczalne**, powinny być połączone albo przeorganizowane. Po pierwsze, model generacji sygnałów epileptycznych moim zdaniem naturalnie pasuje do rozdziału **Metody**, a nie **Dane**. Po drugie, wolałbym mówić o danych ogólnie, bo chociaż dane modelowe pochodzą z doświadczeń numerycznych, mówiąc dane doświadczalne sugerujemy doświadczenie, w tym wypadku, na żywych zwierzętach.

Opis modelu Kalitzina i wsp. pozostawia niedosyt. Autor podaje równania modelu, obserwowane bifurkacje i metody numeryczne wykorzystywane w jego rozwiązywaniu. Brakuje mi wyprowadzenia albo intuicji tłumaczących, dlaczego jest to dobry model do badania przejść od aktywności fizjologicznej do napadów epileptycznych. Ten brak wydał mi się szczególnie istotny w kontekście doboru parametrów okna w analizie sygnałów modelowych i doświadczalnych. Nie jest dla mnie jasne, w jakim zakresie skale czasowe dynamiki modelowej i aktywności mózgu szczura czy człowieka odpowiadają sobie.

Opis danych pochodzących ze szczura kieruje czytelnika do rozprawy doktorskiej Meeren 2002, która nie jest dostępna w internecie. W związku z tym, na przykład, nie wiadomo, gdzie były umieszczone elektrody.

W niektórych miejscach układ rysunków nie jest jasny. W szczególności, dlaczego przejście na rysunku 3.3 jest pokazane w kontekście dynamicznym, a nie jako diagram bifurkacyjny, tak jak dla przejść pod- i nadkrytycznych na rysunkach 3.1 i 3.2. Z kolei rysunek 3.4 odpowiada górnemu panelowi rysunku 3.3, ale brakuje odpowiednika pokazującego dynamikę dla przejść pod- i nadkrytycznych. Zgaduję, że autor uznał, że wystarczą rysunki 4.1-4.3 i zasadniczo się zgadzam, natomiast dopóki czytelnik nie dotrze do 4 rozdziału to nie wie, że tam je znajdzie. Rysunki pokazujące dopasowanie zmian biomarkerów badanych przez autora są pokazane dla wszystkich trzech typów danych. Nie wiadomo jednak, dlaczego dane ludzkie i szczurze są pokazane w rozdziale 3, zaś dane modelowe w rozdziale 4. Nie wiadomo także, dlaczego autor użył innej reprezentacji danych ludzkich niż pozostałych, np. nie pokazuje spektrogramu.

Na rysunkach 3.7 i 3.8 autor pokazuje dopasowanie dwóch różnych modeli do danych ludzkich. Autor nie podał jednak jak sprawdza, który z tych modeli jest lepszy, czy używa jakiegoś kryterium formalnego karząc bardziej złożone modele.

Drobne błędy:

- w rozdziale 1.1.1 jesteśmy odsyłani do rozdziału 1.1.1
- Weiner process → Wiener process (s.39)
- na rysunkach 3.1 i 3.2 nie jest dla mnie jasne, co autor ma na myśli podając ujemne wartości dla modułu Z
- W tabeli 4.1, ostatni przykład „złamanego” cyklu granicznego pokazuje, że skośność malała, natomiast rysunek 4.3, który pokazuje typowy przykład, ma rosnącą skośność, co uważam za niezręczność.
- Na rysunkach 3.5 i 3.6 brakuje opisu osi czasu a na spektrogramach brakuje opisu skali (mapy kolorów). Dobór mapy kolorów uważam za niewłaściwy. Ponieważ moc jest dodatnia wystarczy użyć natężenia jednego koloru (np. mapy szarości).



Pomimo przedstawionych powyżej kilku uwag krytycznych moja ogólna ocena pracy mgr Piotra Milanowskiego jest zdecydowanie pozytywna. Uważam, że stanowi ona istotny przyczynek w rozwoju diagnostyki epilepsji metodami fizyki biomedycznej. Problem jest ważny i trudny, autor zaatakował go właściwie pokazując opanowanie szeregu metod analitycznych i symulacyjnych, a także wykazując się myśleniem krytycznym. **Uważam, że rozprawa doktorska Pana mgr Piotra Milanowskiego spełnia zwyczajowe i formalne warunki stawiane rozprawom doktorskim i dlatego w oparciu o przepisy Ustawy o Stopniach Naukowych i Tytule Naukowym wnoszę do Wysokiej Rady Wydziału Fizyki Uniwersytetu Warszawskiego o przyjęcie rozprawy i dopuszczenie autora do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**

Prof. dr hab. Daniel K. Wójcik