



Prof. dr hab. Daniel Krzysztof Wójcik

Warszawa, 22.10.2019

Pracownia Neuroinformatyki

Instytut Biologii Doświadczalnej

im. Marcelego Nenckiego PAN

02-093 Warszawa, ul. Pasteura 3

DZIEKANAT WYDZIAŁU FIZYKI
WPŁYNĘŁO

2019 -10- 23 MBiul.

**Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Magdaleny Zieleniewskiej pt.:
„Resting-state EEG activity in disorders of consciousness”**

Zaburzenia świadomości są jedną z typowych konsekwencji ciężkich urazów mózgu ale mogą się one pojawiać w następstwie różnych chorób, np. zapalenia opon mózgowych. Jednym z wyzwań unikalnych dla pacjentów z zaburzeniami świadomości jest problem oceny postępów terapii ze względu na trudności czy wręcz całkowity brak możliwości komunikacji z pacjentem. Dlatego poprawna diagnostyka stanu świadomości, jego zmian i związku tych stanów z prognozą na wyleczenie, jest trudnym i ważnym wyzwaniem stojącym przed współczesną medycyną. W swojej pracy doktorskiej mgr Magdalena Zieleniewska rozwija metodologię diagnostyki pacjentów z zaburzeniami świadomości na podstawie rejestracji elektroencefalograficznych (EEG) i testuje ją na grupie pacjentów z kliniki „Budzik”. Podjęty temat jest trudny i ważny, sama praca świadczy nie tylko o umiejętnościach ale i o odwadze autorki, która nie bała się z nim zmierzyć.

Praca składa się z pięciu rozdziałów i jest uzupełniona trzema dodatkami, które omawiają szczegóły techniczne wykorzystanych metod. Autorka zaczyna od obszernego przeglądu tematyki stanów świadomości, zaburzeń świadomości, ich klasyfikacji i diagnostyki. Ponieważ w swojej pracy autorka rozwija metody diagnostyki zaburzeń świadomości oparte o strukturę snu i własności sieci połączeń funkcjonalnych w stanie spoczynkowym, w rozdziale pierwszym znajdziemy obszernie omówienie własności snu oraz sieci stanów spoczynkowych u osób zdrowych oraz w zaburzeniach świadomości. Rozdział ten przeczytałem z dużym zainteresowaniem, uważam, że mógłby być punktem wyjścia do dobrego artykułu przeglądowego.

W rozdziale drugim autorka omawia dane doświadczalne, które wykorzystuje w swojej analizie. Dane pochodzą z kliniki „Budzik” i są dość unikalne. Samo ich zebranie wymaga współpracy wielu osób, zgody personelu kliniki i rodzin pacjentów. Autorka opisuje protokół pobierania danych oraz

pozyskane zestawy danych nadające się do obu typów planowanych analiz. Omawia też wstępne przetwarzanie danych i usuwanie artefaktów.

Kolejne dwa rozdziały zawierają omówienie wyników autorki. Rozdział trzeci dotyczy badania struktury snu u pacjentów z zaburzeniami świadomości. Autorka omawia najpierw wybrane i opracowane przez siebie metody automatycznego wykrywania konkretnych struktur w sygnale, charakterystycznych dla wybranych stadiów snu, konkretnie wrzecion snu i fal niskiej częstotliwości (0,5-4,5 Hz), oraz charakterystyki ich zmienności. Następnie proponuje metody szacowania stanu świadomości w oparciu o tak przetworzone dane charakteryzujące jakość snu. Z ich pomocą szacuje stan świadomości pacjentów w oparciu o zebrane dane i bada jakość dyskryminacji w oparciu o różne proponowane cechy.

W rozdziale czwartym autorka bada drugie podejście do diagnostyki stanu świadomości oparte o połączenia funkcjonalne otrzymane na podstawie zebranego EEG trzema metodami. Także tutaj szuka cech przetworzonych danych pozwalających na klasyfikację poziomów świadomości na podstawie analizy wykonanej przez klinicystów. W ostatnim rozdziale autorka dyskutuje swoje wyniki, podsumowuje swoje wnioski, ale także krytycznie omawia możliwość ich praktycznego zastosowania, wyzwania stojące przed metodami tego typu i możliwy dalszy rozwój tej tematyki.

Ogólnie rozprawa zrobiła na mnie duże wrażenie. Chociaż nie wszystkie metody analizy wykorzystane przez autorkę mnie przekonują, jestem świadom tego, że dla danych EEG, zwłaszcza pochodzących od tak ważnych i trudnych pacjentów, każde podejście, które może doprowadzić do nowych i skutecznych biomarkerów warto sprawdzić. Uważam, że autorka wykonując swoją pracę rzetelnie, jednocześnie ocenia swoje wyniki właściwie i jest świadoma wyzwań jakie stwarza silnie niejednorodna grupa badanych.

Muszę powiedzieć, że analiza oparta o strukturę snu była dla mnie znacznie bardziej przekonująca. Poziom złożoności analizy danych funkcjonalnych jest tak duży, że nie przykładałbym do niego zbyt dużego znaczenia, chociaż nie mam merytorycznych argumentów na obronę swojego stanowiska. To czego mi brakuje to weryfikacja zaproponowanych klasyfikatorów z obu klas na innych grupach pacjentów. Mogłoby to być opracowanie klasyfikatora na podstawie części danych i weryfikacja na pozostałych. Oczywiście jestem świadom trudności, które są konsekwencją różnych historii badanych pacjentów, różnych uszkodzeń, które były przyczyną utraty świadomości, co skutecznie utrudnia ich jednolity opis. Wykorzystanie tylko części danych do budowy klasyfikatora a reszty do jego testowania dodatkowo zmniejszyłoby moc otrzymanych wyników. W pewnym stopniu walidacja krzyżowa stosowana przez autorkę wychodzi naprzeciw tym trudnościom, na ile to możliwe, ale oczywiście pozostaje pewien niedosyt.

Drobne uwagi

Na stronie 5 autorka pisze „there are certain types of neurons that fire only when a person observes or even dreams a face. When those neurons are activated artificially by transcranial magnetic stimulation (TMS) or another type of electrical stimulation, the person sees a face even if there is none, whereas if their activity is blocked, the participant does not see a face despite it is being present.” TMS nie jest na tyle selektywny, żeby aktywować lub blokować konkretne neurony. Myślę, że chodzi tu autorce raczej o lokalną stymulację elektryczną.

Na stronie 29 autorka pisze „Due to the common source problem, the destination channels analyzed pair-wise become correlated, which is a frequent situation in EEG recordings. In such cases, multivariate estimates of propagation provide more reliable interpretations, free from the common source problem, as containing information from all measured signals (Kuś et al., 2004).” Problem bierze się nie tylko ze wspólnych źródeł, które rozumiem tu w sensie dynamicznym, grup komórek nerwowych czy struktur w mózgu, które dają wejście do struktur korowych znajdujących się bezpośrednio pod danymi elektrodami, ale także z biernej propagacji pola elektrycznego, która nawet w przypadku braku bezpośredniej interakcji między strukturami może prowadzić do istotnych korelacji pomiędzy nawet odległymi źródłami.

Na stronie 49 autorka pisze „Only structures longer than 0.3 s and with amplitude smaller than 800 μ V were selected from expansion (Eq. A.2) to reduce the influence of noise.” Jak pan Tomasz Spustek pokazał w swoim doktoracie, jeżeli słownik atomów czasowo-częstościowych w dopasowaniu kroczącym (MP) jest zbyt ubogi, bez adaptacji, którą on zaproponował, metoda MP może zastępować niektóre struktury w sygnale sumą mniejszych atomów. Czy w swojej pracy autorka stosowała adaptację, zaproponowaną przez pana Spustka, czy nie, a jeżeli nie, to czy jej zdaniem przyjęta procedura mogła istotnie wpłynąć na jakość oszacowania mocy EEG? Ponadto, dlaczego wybierała struktury długotrwałe ale o niskiej amplitudzie? Czy chodzi o unikanie artefaktów? Autorka na swoich przykładach fragmentów sygnału nie podała skali potencjału (rys. 1.4, 1.5) więc nie wiem, czy rozsądne jest oczekiwanie sygnału rzędu 100 μ V. Zabrakło mi wyjaśnienia konstrukcji takiej a nie innej procedury odsumiającej.

Uważam, że autorka nadużywa akronimów. Być może osobie, która posługuje się nimi płynnie, ułatwiają one czytanie, dla mnie ich odszyfrowywanie było często uciążliwe. Poza tą drobną uciążliwością na poziomie redakcji językowej praca jest napisana bardzo dobrze. Znalazłem jedynie kilka drobnych błędów językowych, nie znalazłem żadnej literówki, autorka bardzo sprawnie posługuje się językiem angielskim w tekście.



Podsumowując moja ogólna ocena pracy mgr Magdaleny Zieleniewskiej jest bardzo wysoka. Uważam, że wybrany temat jest trudny i ważny, w tym kontekście autorka poradziła sobie z nim bardzo dobrze. Praca stanowi istotny przyczynek w rozwoju metod diagnostyki stanu świadomości pacjentów z zaburzeniami świadomości. Autorka opanowała szereg metod analitycznych, wykazała się myśleniem krytycznym, zbadała trudne dane i omówiła swoje wyniki nie wpadając w samozachwyt. **Uważam, że rozprawa doktorska Pani mgr Magdaleny Zieleniewskiej 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 autorki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**


Prof. dr hab. Daniel K. Wójcik