

2018 -05- 23

Prof. dr hab. Jan J. Żebrowski
Pracownia Fizyki Układu Krążenia
Zakład Fizyki Układów Złożonych
Wydział Fizyki Politechniki Warszawskiej

Warszawa, 21.05.2018

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

Napisana w języku angielskim interdyscyplinarna rozprawa doktorska mgr. Piotra Milanowskiego dotyczy wykrywania tzw. prekursora, czyli charakterystycznego sygnału poprzedzającego badane zjawisko. W omawianym przypadku jest to napad epileptyczny. Występowanie prekursora wiąże się ściśle z tematem rozprawy, bo obecność prekursora może być oznaką krytycznego przejścia fazowego w układzie. Tymczasem konkurencyjny rodzaj opisu raptownych przemian stanu układu, jak opis zgodny z paradygmatem samoorganizującej się krytyczności (SOC), takiego prekursora nie przewiduje.

Rozprawa została zredagowana na 79 stronach, podzielona na 5 rozdziałów i opatrzona 69 odnośnikami do literatury. Na koniec Autor umieścił spis 5 publikacji, w których uczestniczył. Najnowsza, z roku 2016, jest związana z treścią rozprawy. Wymieniona jest też lista 6 wystąpień konferencyjnych, których współautorem jest mgr Milanowski.

Zawartość merytoryczna rozprawy

Rozdział 1 zawiera wprowadzenie. W **podrozdziale 1.1**, Autor omawia statystyki występowania epilepsji na świecie oraz sposoby jej leczenia od najpowszechniejszego leczenia farmakologicznego po specjalistyczne terapie z chirurgią włącznie. Zwraca uwagę na to, że 60% napadów epileptycznych nie posiada ustalonej przyczyny. Przy czym najczęstszymi znanymi przyczynami są uszkodzenia strukturalne wywołane wypadkami lub schorzeniami jak udar mózgu, nowotwór lub infekcje. Następnie Autor rozważa istniejące definicje epilepsji, rodzaje napadów epileptycznych, czym jest syndrom epilepsji oraz historię badań epilepsji. Podrozdziały wprowadzenia są zwarte, ale bardzo konkretne. Wniosek jaki z nich wynika jest taki, że epilepsja jest bardzo różnorodnym zjawiskiem zarówno co do czasu trwania, częstości powtarzania się napadów epileptycznych jak i ich umiejscowienia w mózgu. Rozdział 1.1 umiejętnie naświetla tło merytoryczne i historyczne przeprowadzonych w rozprawie badań.

W **rozdziale 1.2**, mgr Milanowski po krótko omawia tło fizyczne swoich badań – fizykę przejść krytycznych. Wyjaśnia co się rozumie w fizyce statystycznej przez termin „krytyczne”, paradygmat samoorganizującej się krytyczności SOC oraz krytyczne przejścia fazowe. Odwołuje się przy tym do teorii katastrof René Toma. Ważnym z punktu widzenia omawianej

rozprawy jest podrozdział kończący rozdział 1.2, w którym Autor omawia uniwersalność krytycznych przejść fazowych oraz możliwości ich przewidywania w różnych dziedzinach nauki. Podkreśla on niejednoznaczność obserwowanych zjawisk bowiem nie tylko przejścia krytyczne (nieciągłe) mogą posiadać poprzedzający je prekursor, ale również przejścia ciągłe (z powolną zmianą cech układu) też mogą taki prekursor posiadać.

Rozdział 1.3 omawia motywacje i wcześniejsze prace z nią związane. Jako inspirującą do przeprowadzenia badań opisanych w rozprawie, Autor wskazuje publikację przeglądową Sheffera w *Nature* z września 2009 roku. Wskazuje się w niej możliwość istnienia prekursorów krytycznych przejść fazowych i wiąże się te przejścia z teorią katastrof. Istnienie takiego prekursora powinno pozwolić przewidywać wystąpienie takiego przejścia, z których wiele ma charakter gwałtowny, katastroficzny. Autor rozprawy zwraca uwagę na stosunkowo niedawne publikacje usiłujące związać napad epileptyczny z cechami krytycznego przejścia fazowego na przykład poprzez wykazanie krytycznego spowolnienia lub występowanie potęgowych rozkładów czasów występowania napadów. Mgr Milanowski wskazuje na pewne niedostatki opublikowanych dotąd prac dotyczących występowania prekursora napadu epileptycznego wskazując na ograniczenia użytych w nich metod jak również na niewielką liczbę zbadanych przypadków.

To prowadzi go do **sformułowania motywacji** przeprowadzenia opisanych w rozprawie badań. Stwierdza, że zamierza stworzyć odpowiednią metodologię i przeprowadzić systematyczne badania zapisów napadów epileptycznych, aby ocenić czy niektóre własności zapisów są spójne z teorią krytycznych przejść fazowych. Trzeba przyznać, że w rozprawie są sformułowane motywacje, ale nie są one wyeksponowane (umieszczone są na końcu długiego akapitu) i wyraźnej tezy pracy nie sformułowano. Na końcu rozdziału 1.2 jedynie sformułowano pytanie: „czy można analizować początek napadu epileptycznego w kontekście teorii krytycznych przejść fazowych?”. Pytanie to wydaje się celem rozprawy.

Wyciągając wnioski z wcześniej przeprowadzonych przez Autora prac zarówno teoretycznych jak i analizy danych empirycznych, mgr Milanowski przyjmuje metodologię omawianej rozprawy. Aby uzyskać odpowiednią istotność statystyczną, Autor zadbał o dostatecznie duży zbiór danych z European Epilepsy Database. Duża liczba danych wymagała wprowadzenia automatycznego algorytmu analizy oraz ograniczenia liczby ocenianych parametrów do trzech (autokorelacji, wariancji sygnału oraz skrzywienia rozkładu statystycznego). Również moment rozpoczęcia analizy tj. poszukiwania prekursora był wyznaczany automatycznie przy pomocy zmodyfikowanego opublikowanego w literaturze algorytmu. Uniknięto w ten sposób arbitralności ręcznego poszukiwania momentu rozpoczęcia analizy.

Rozdział 2 rozprawy omawia metodologię. Przedstawiony jest opis matematyczny zjawiska krytycznego spowolnienia na przykładzie prostego, dwuwymiarowego modelu matematycznego. Autor wyjaśnił, dlaczego to zjawisko jest trudno mierzyć w układach żywych i że wielu badaczy preferuje pośrednie wskaźniki tego efektu jak zachowanie się autokorelacji (wyznaczanej z modelu autoregresji jako $AR(1)$), wariancji sygnału oraz skrzywienia jego rozkładu statystycznego. Wszystkie obliczenia wykonano posługując się

oknem przesuwным o ustalonej długości N (zazwyczaj o długości 100 próbek sygnału i przesunięciu 10).

Dużo uwagi poświęcono rzetelności wyznaczania nachylenia w modelu regresji liniowej stosowanym w pracy do wyznaczania prekursora. Zamiast posługiwać się metodą najmniejszej sumy kwadratów, użyto metody Theil-Sena, która jest o wiele bardziej odporna na wystąpienie rozrzutu w danych empirycznych.

Osobnym zagadnieniem, które potrzebował rozwiązać mgr Milanowski był sposób wykrycia początku prekursora. O ile bowiem początek napadu epileptycznego może być wskazany przez ekspertów to początek prekursora należy wykryć. Do tego posłużono się jednocześnie dwoma regresjami liniowymi – jedną z pojedynczym zboczem a drugą z dwoma. Przy pewnych założeniach odnośnie zakresu czasowego występowania prekursora, dokonywano optymalizacji dopasowań przesuwając początek linii regresji. Automatyczny algorytm zatrzymywał się, gdy znaleziono moment w czasie odpowiadający najlepszemu dopasowaniu.

Decyzję o tym czy należy wybrać dwuodcinkowe dopasowanie czy pojedynczą linię regresji podejmowano na podstawie nieparametrycznego testu typu bootstrap.

Metody analizy statystycznej użyte w pracy – test dwumianowy, metoda bootstrap oraz poprawka Bonferroniego – zostały opisane w przystępny sposób w osobnym podrozdziale Rozdziału Metody.

Rozdział 3 poświęcony jest opisowi danych analizowanych w rozprawie: pochodzące z symulacji zmodyfikowanego w niewielkim stopniu modelu Kalitzina z 2010 i 2014 roku, oraz dane empiryczne zmierzone u specjalnie dobranych genetycznie szczurów jak i dane zmierzone podczas napadów epileptycznych u ludzi. Model Kalitzina – dwa różniczkowe równania stochastyczne – posiada trzy przejścia fazowe w zależności od doboru parametrów: pod- i nadkrytyczną bifurkację Hopfa jak również tzw. złamany cykl graniczny. To ostatnie przejście polega zaniku oscylacji i przejściu układu do nowego punktu stałego w innym miejscu przestrzeni fazowej. Model całkowano numerycznie, przy czym metoda jest podana, ale jej parametry już nie.

Dla wykrycia prekursora w symulacjach posłużono się „100 punktowym” oknem przesuwным z 90 % przesunięciem wyznaczając autokorelację, wariancję i skrzywienie. Oprócz tego wyznaczono spektrogram w celu śledzenia zmian w widmie częstości w miarę zbliżania się do początku napadu epileptycznego.

Dane dotyczące szczurów składały się ze zbioru 17 nagrań pochodzących od szczurów uznanych za zwierzęcy model padaczki absencyjnej u dzieci i zostały opublikowane przez Meeren w 2012 r. Średnio u każdego osobnika występowało po kilkaset takich epizodów w ciągu doby. Metoda wyznaczania początku prekursora była analogiczna do tej zastosowanej w przypadku symulacji modelu Kalitzina. Pewnym utrudnieniem jest tutaj brak informacji na temat faktycznego momentu napadu epileptycznego i to stanowi dodatkowe utrudnienie w analizie danych zwierzęcych.

Zapisy epilepsji u ludzi pochodzą z European Epilepsy Database z 2012 r. Dotyczą 26 pacjentów (prawie w jednakowej liczbie mężczyzn i kobiet) w wieku od 3 do 64 lat. W sumie dysponowano prawie 300 zapisami napadów padaczkowych zapisanych przy pomocy EEG, elektrookulografii oraz elektrod wewnątrz mózgowych (o różnej liczbie w zależności od pacjenta). W odróżnieniu od danych zwierzęcych, napady padaczkowe u ludzi były wielu różnych rodzajów. W rozprawie analizowano jedynie sygnał z elektrod głębinowych pochodzący z okolic źródła napadu. Do analizy przeznaczono tylko te, u których inne rodzaju anotowane w bazie wydarzenia nie występowały w ciągu 90 s przed epizodem tak, że badany sygnał nie był zakłócany artefaktami. W sumie otrzymano w ten sposób 1113 sygnałów do analizy. Metoda poszukiwania prekursora w zapisach u ludzi była analogiczna jak w dwu poprzednich wypadkach. Autor podkreśla, że chociaż o wiele więcej wiadomo o pacjentach i ich napadach niż w wypadku zapisów u szczurów, problem dokładności oznaczenia początku napadu epileptycznego pozostaje, gdyż m.in. oznakowania dokonane przez ekspertów często nie są idealnie dokładne.

Wyniki analiz zostały opisane w Rozdziale 4. Na początek omówiono wyniki symulacji modelu stochastycznego Kalitzina. Osobno wywoływano każdą z bifurkacji występujących w modelu i obserwowano zachowanie obliczonego sygnału w obszarze, w którym zmieniano odpowiedni parametr kontrolny. Dla każdego rodzaju przejścia krytycznego wygenerowano 10000 sygnałów i zbudowano histogramy współczynników kierunkowych linii regresji dopasowanej do zmian AR(1), wariancji oraz skrzywienia rozkładu statystycznego sygnału w zakresie czasu zmian parametru kontrolnego. Okazało się, że dla wszystkich za wyjątkiem jednego parametru otrzymano wzrost w miarę zbliżania się do przejścia (jedynie skrzywienie malało).

W zbadanych 17 zapisach otrzymanych u szczurów, w 4 przypadkach uzyskano istotny statystycznie wzrost wszystkich trzech wskaźników a w 11 przypadkach – istotny statystycznie wzrost dwóch (wariancji i autokorelacji AR(1)). Większość wartości skrzywienia rozkładu sygnału nie była istotna statystycznie. Ciekawym wynikiem wydaje się to, że tylko 6 spośród 17 sygnałów wykazywało rozpoznawalne krytyczne spowolnienie.

W wynikach otrzymanych na podstawie zapisów napadów epileptycznych u ludzi, tylko u 2 pacjentów na 26 otrzymano jednoznaczny wzrost wariancji i autokorelacji przed napadem oraz u 1 pacjenta – tylko jednego wskaźnika – tylko współczynnika autoregresji. Zmiana skrzywienia okazała się całkowicie nieistotna. Ponadto miary przyjęte w rozprawie dla oceny obecności prekursora zachowywały się różnie w zależności od typu napadu. Być może przeoczyłem, ale nie udało mi się znaleźć informacji na temat krytycznego spowolnienia w zapisach napadów u ludzi.

W podsumowaniu w Rozdziale 5 Dyskusja, mgr Milanowski stwierdza, że użyty w rozprawie model teoretyczny, zdolny wytworzyć oczekiwane 3 typy krytycznych przejść fazowych, potwierdza zasadność wyboru zastosowanych wskaźników wykrywających prekursory. Najstabszym wskaźnikiem okazało się skrzywienie rozkładu statystycznego sygnału, ale poza tym w symulacjach przyjęte wskaźniki zachowywały się zgodnie z oczekiwaniami.

Analizując wyniki otrzymane dla szczurów, Autor wysnuwa wniosek, że w przypadku prostszych układów neuronalnych wykrycie prekursora napadu epileptycznego jest możliwe. Co więcej otrzymane wyniki wskazują na występowanie krytycznych przejść fazowych, zgodnie z opisami teoretycznymi w literaturze.

Tym bardziej negatywny wynik otrzymany w rozprawie w odniesieniu do zapisów napadów epileptycznych u ludzi wydaje się zaskakujący. Jedynie 8 % przypadków wykazywało istotnie statystycznie zmiany wskaźników wystąpienia prekursora. Zdaniem Autora, świadczy to o dużych różnicach pomiędzy mózgiem szczura i człowieka. Jednocześnie mgr Milanowski stawia pytanie „Czy ludzkie układy epileptyczne wykazują obecność przejść krytycznych?”. Zwraca uwagę, że co prawda w literaturze przedmiotu można znaleźć wskazówki na istnienie cech krytycznych przejść fazowych, ale udokumentowanie tego faktu jest statystycznie niewystarczające (mała liczba przypadków lub nawet pojedyncze zapisy). Podkreśla przy tym, że również w badaniach przez niego przeprowadzonych jedynie rygorystyczne testy statystyczne pozwoliły wykazać brak istotności statystycznej wyników.

Inną możliwością jest to, że mózg znajduje się w stanie samoorganizującej się krytyczności SOC, dla której przy przejściu do napadu epileptycznego nie spodziewamy się prekursora. Jednocześnie Autor zwraca uwagę na szereg czynników, które mogą uniemożliwić wykrycie prekursora i przypisanie napadom epileptycznym cech krytycznego przejścia fazowego. Gdyby na przykład udowodnić, że mózg w stanie epileptycznym jest układem symetrycznym mogłoby to uzasadniać słabe wyniki dla skośności rozkładów sygnału. Innym problemem jest potencjalna niedokładność wyznaczania początku napadu epileptycznego. Wreszcie w układach, w których przejście krytyczne istnieje (a więc nie takich jak SOC) dostatecznie duży poziom szumu mógłby przełączać w stan napadu epileptycznego bez ostrzeżenia. Autor rozważa również to, że przyjęte przez niego wskaźniki obecności prekursora – tak dobrze funkcjonujące dla symulacji i epilepsji u szczurów – mogą być zbyt mało czułe w przypadku epilepsji w tak złożonym układzie jak mózg ludzki.

W ostatnim podrozdziale Wyników, **mgr Milanowski sugeruje kilka kierunków przyszłych badań** m.in. zbadanie relacji przestrzennych czy reakcji na bodziec. Ciekawym pomysłem jest zbadanie cech sygnałów zapisanych w trakcie spontanicznego końca napadu. To ostatnie badanie mogłoby pozwolić rozstrzygnąć czy to samoorganizująca krytyczność czy też krytyczne przejścia fazowe są dominującym mechanizmem w napadzie epileptycznym u ludzi.

W podsumowaniu wyników rozprawy mgr Milanowski stwierdza, że nie udało się jednoznacznie wykazać obecności krytycznych przejść fazowych w napadach epileptycznych u ludzi. Pozostaje kwestią otwartą czy to oznacza inny scenariusz taki jak opisywany przez modele samoorganizującej się krytyczności. Wyraźnie natomiast widać skuteczność przyjętych w rozprawie metod w przypadku modelu matematycznego oraz zapisów zachowania mózgów szczurów. Jak sugeruje Autor, różnica pomiędzy zachowaniami mózgów szczurów a ludzkich może wynikać z użycia prostych metod analitycznych.

Uwagi krytyczne i polemiczne:

Rozprawa bardzo mi się podoba ze względu na przejrzysty zamysł przeprowadzonych badań, dużą dbałość o szczegóły wszystkich etapów rozprawy w tym również dbałość o poprawność analiz statystycznych. Rozumiem też potrzebę wyboru trzech najczęściej używanych wskaźników użytych do wykrywania prekursorów. Mam więc raczej uwagi polemiczne niż rzeczywiście krytyczne.

Zaobserwowane różnice pomiędzy właściwościami sygnałów poprzedzających napady epileptyczne u szczurów i u ludzi mogą – jak sugeruje mgr Milanowski – wynikać ze zbyt prostych metod analitycznych. Z mojego doświadczenia z badania zmienności rytmu serca u ludzi wynika, że analiza skośności rozkładu jest statystycznie najsłabsza. W badaniu asymetrii zmienności rytmu serca wypracowano indeks Porty oraz indeks Guzika, do obliczenia których wykorzystuje się przyrosty badanej zmiennej i ich statystyki. Te metody – w porównaniu z badaniami skośności – są o wiele skuteczniejsze. Jednakże istnieje też inne wytłumaczenie braku istotności statystycznej w wykrywaniu prekursora napadu padaczkowego u ludzi. Czy nie jest tak, że znacznie bardziej rozbudowana struktura mózgu ludzkiego i większa liczba neuronów w układzie mogą działać efektywnie jak szum w układzie i przez to maskować obecność prekursora?

Koncepcja rozprawy oparta jest na idei prekursora przejścia fazowego w układach zamkniętych, gdzie powstają obszary nowej fazy jeszcze przed przejściem fazowym. Czy to jest właściwe podejście? Żywy organizm jest przecież układem otwartym. Co prawda mogą powstać małe obszary wyładowania epileptycznego, które następnie rozwiną się do postaci wyładowania epileptycznego i to byłby analog. Ale czy to tak jest we wszystkich rodzajach badanych napadów epileptycznych? Nadmienię, że przy badaniu omdleń wazowagalnych podczas testu biernej pionizacji pacjenta czasami prekursor w zmienności rytmu serca można wykryć posługując się metodami entropowymi. Ale bardzo często omdlenie następuje nagle, bez żadnego ostrzeżenia.

Mam też wątpliwość ogólnej natury. Przy omawianiu wcześniejszych prac i motywacji wiele miejsca poświęcono teorii katastrof. Nasuwa się pytanie do jakiego stopnia teoria katastrof nadaje się do analizy układów o bardzo dużej liczbie stopni swobody? Zazwyczaj rozpatruje się potencjał w trzech wymiarach i w takiej przestrzeni wywodzi się kategorie katastrof Toma. Ale czy to wystarcza dla układów znacznie bogatszych jak mózg ludzki?

Uwagi co do redakcji rozprawy i języka są niewielkie. Język angielski użyty w rozprawie posiada bogate słownictwo, którym Autor posługuje się swobodnie. Niestety brak przedimków lub ich błędny dobór nieraz utrudnia zrozumienie zdań.

Z wad redakcyjnych – oprócz wspomnianego już mało wyraźnego zaznaczenia celu pracy – wyłowiłem jedynie brak wyjaśnienia, dlaczego wiąże się spadek mocy w zakresie wysokich częstotliwości z krytycznym spowolnieniem. Samo zjawisko zostało szczegółowo przedstawione, ale jak się je wykrywa już nie. Mogę zaakceptować, że krytyczne spowolnienie rzeczywiście może prowadzić do zmniejszenia się mocy w częstotliwościach

wysokich. Ale w drugą stronę wynikanie nie musi być tak jednoznaczne przyczyn spadku mocy w jakimś zakresie częstotliwości może być więcej.

Oczywiście jak w każdej rozprawie są drobne potknięcia redakcyjne. Jak na przykład brak odnośnika do rozdziału 2.4.2 na str. 33. Zawiera on bardzo pobieżny opis metody bootstrap i odnośnik przydałby się bardzo. Podobnie skala niektórych rysunków nie została dobrana starannie jak np. rys. 3.5 na str. 44 – na wykresie abs(skew) brak zaznaczenia zera na skali pionowej oraz automatycznie dobrany zakres tej skali. A ponadto, jeśli to ma być wartość bezwzględna to skąd w tym wypadku ujemne wartości?

Wreszcie, w odnośnie opisu wyznaczania prekursora na str. 41 co to są „punkty”? Czy to są kroki całkowania numerycznego? A podobne określenia w dalszej części rozprawy w odniesieniu do danych empirycznych? No i dlaczego użyto (szczególnie w odniesieniu do modelu matematycznego) filtru dolnoprzepustowego? Co to zmienia?

Bibliografia zawiera błędy (niepełne zapisy) jak np. ważny dla rozprawy artykuł Schaffera nie ma podanych stron ani zeszytu.

Podsumowując, rozprawa doktorska mgr Piotra Milanowskiego pt. „Critical Transitions in Epileptic System” bardzo mi się podoba ze względu na przejrzysty zamysł przeprowadzonych badań, dużą dbałość o szczegóły wszystkich etapów rozprawy w tym również dbałość o poprawność analiz statystycznych. Badania zostały bardzo konsekwentnie przeprowadzone a negatywny wynik dla zapisów napadów padaczkowych u ludzi wcale nie umniejsza roli pracy. Przeciwnie rozprawa wydaje się wносить istotny wkład do pewnej istniejącej od dosyć dawna w literaturze przedmiotu kontrowersji. **Rozprawa spełnia wszelkie wymagania stawiane rozprawom doktorskim w Ustawie o Stopniach Naukowych i Tytule Naukowym i wnoszę o dopuszczenie jej do dalszych etapów postępowania.**

Jednocześnie **wnioskuję o wyróżnienie uzasadniając to następująco.** Rozprawa mgr. Piotra Milanowskiego jest interdyscyplinarna i teoretyczno-doświadczalna. Jej metodologia jest wyjątkowo szczegółowo opracowana i uzasadniona. Dotyczy ważnego zagadnienia z dziedziny fizyki medycznej tj. obecności i wykrywania prekursora napadu epileptycznego. Możliwość wykrycia takiego prekursora miała by duże znaczenie w terapii i zapobieganiu powikłaniom napadów padaczkowych. Rozprawa wyraźnie pokazuje, że z punktu widzenia teoretycznego jak i w przypadku prostszego od ludzkiego mózgu szczura wykrycie prekursora jest możliwe. Jednocześnie badania mgr. Milanowskiego wyraźnie wskazują na charakter krytycznego przejścia fazowego napadu padaczkowego. W przypadku napadów epileptycznych u ludzi sprawa jest otwarta, ale istnieje wiele czynników, które mogły negatywny wynik spowodować. Czynniki te są do usunięcia w przyszłości.

J. Kębowski