

Prof. dr hab. Daniel Krzysztof Wójcik

Warszawa, 26.05.2024

Pracownia Neuroinformatyki

Instytut Biologii Doświadczalnej

im. Marcelego Nenckiego PAN

02-093 Warszawa, ul. Pasteura 3

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr. inż. Nikodema Hryniewicza pt.: „Studium hemodynamicznych modeli sygnału BOLD indukowanego padaczkowymi wyładowaniami międzynapadowymi”

Tytuł rozprawy: Studium hemodynamicznych modeli sygnału BOLD indukowanego padaczkowymi wyładowaniami międzynapadowymi

Autor rozprawy: mgr inż. Nikodem Hryniewicz

1. Jakie zagadnienie naukowe jest rozpatrzone w pracy (tezy rozprawy) i czy zostało ono dostatecznie jasno sformułowane przez autora? Jaki charakter ma rozprawa (teoretyczny, doświadczalny, inny)?

Celem pracy autora było zbadanie zmienności odpowiedzi hemodynamicznej HRF na padaczkowe wyładowanie międzynapadowe. Odpowiedź hemodynamiczna jest istotnym elementem analizy sygnału BOLD. Teza została sformułowana jasno przez autora. Praca ma charakter doświadczalno-obliczeniowy.

2. Czy w rozprawie przeprowadzono w sposób właściwy analizę źródeł, w tym literatury światowej, stanu wiedzy i zastosowań w przemyśle, świadczący o dostatecznej wiedzy autora? Czy wnioski z przeglądu źródeł sformułowano w sposób jasny i przekonujący?

Autor dokonał obszernego przeglądu literatury światowej i odnosi się w rozprawie do wyników innych autorów. Bibliografia zawiera 109 pozycji i uważam, że na potrzeby rozprawy doktorskiej przegląd literatury jest adekwatny. Wykonany przegląd świadczy o dużej kompetencji autora w dziedzinie. Wnioski z przeglądu są formułowane jasno i przekonująco. Wszystkie istotne aspekty prowadzonych badań są mocno osadzone w historycznej i aktualnej literaturze tematu.

3. Czy autor rozwiązał poprawnie postawione zagadnienia, czy użył właściwej do tego metody i czy przyjęte założenia są uzasadnione?

Autor rozwiązał postawione zagadnienia poprawnie, użył do tego właściwej metody i przyjął uzasadnione założenia.

4. Na czym polega oryginalność rozprawy, co stanowi samodzielny i oryginalny dorobek autora, jaka jest pozycja rozprawy w stosunku do stanu wiedzy czy poziomu techniki reprezentowanych przez literaturę światową?

Lokalizacja źródeł padaczkorodnych jest ważnym elementem przedoperacyjnej diagnostyki pacjentów z padaczką lekooporną. Jednoczesne rejestracje EEG-fMRI są pożytecznym narzędziem w tej diagnostyce. Przeprowadzenie wnioskowania przy tej złożonej metodologii wymaga zbudowania modelu GLM z wykorzystaniem funkcji odpowiedzi hemodynamicznej HRF sygnału BOLD. Na podstawie literatury autor zwrócił uwagę, że wykorzystywane modele HRF z domyślnymi parametrami nie dają optymalnego wyjaśnienia otrzymanych rejestracji, natomiast można je zmodyfikować dopasowując parametry tak, żeby zminimalizować błąd dopasowania predykcji do sygnału.

W tym kontekście autor wykonał szereg prac i badań. Po pierwsze opracował narzędzie HRF Optimization Toolbox (HOT) w programie MATLAB, które wspiera analizę sygnałów fMRI oraz łączną analizę EEG-fMRI i pozwala na indywidualizację dopasowywanej funkcji odpowiedzi hemodynamicznej do poszczególnych pacjentów i rejestracji. W rozdziale 6 autor skrótowo opisał podstawowe funkcjonalności opracowanego narzędzia i jego interfejs. Po drugie, autor przeprowadził szereg jednoczesnych rejestracji EEG-fMRI. W rozdziale 7 autor omówił używany sprzęt i procedury badawcze, oraz przeprowadzone rejestracje. Autor wykonał standardowe badanie tzw. „finger tapping” (FT) na jednym zdrowym ochotniku w celu walidacji opracowanego narzędzia i metodologii. Następnie autor wykorzystał opracowaną metodologię do badania 54 pacjentów obu płci z padaczką bezobjawową pod opieką neurologa. Rozdział 8 zawiera główną część wyników autora czyli analizę porównawczą otrzymanych wyników optymalizacji HRF. Autor zauważył, że po optymalizacji parametry wszystkich modeli funkcji HRF dla pacjentów z padaczką różniły się od domyślnych, często znacząco. Ponadto wykorzystanie zoptymalizowanej funkcji HRF w analizie sygnału BOLD tych pacjentów prowadziło do modyfikacji wykrywanych obszarów z odpowiedzią na bodziec.

Opracowanie narzędzie HOT i wykonane z jego pomocą analizy samodzielnie zebranych rejestracji stanowią samodzielny i oryginalny dorobek autora. Jego najważniejszym wkładem w stosunku do stanu wiedzy reprezentowanej przez literaturę światową jest wykorzystanie i optymalizacja modelu balonowego funkcji HRD w łącznej analizie EEG-fMRI pacjentów z padaczką. Należy jednak zwrócić uwagę, że chociaż analiza z wykorzystaniem pozostałych modeli jest częściowo koncepcyjnym powtórzeniem wyników z literatury, wykonano ją na innej i znacząco większej grupie pacjentów, co stanowi zarazem punkt odniesienia do literatury i dla analizy z wykorzystaniem modelu balonowego.

5. Czy autor wykazał umiejętność poprawnego przedstawienia uzyskanych wyników i ich interpretacji (zwięzłość, jasność)?

Wyniki zostały przedstawione jasno i zwięźle. Ilustracje i tabele czytelnie i adekwatnie przedstawiają wyniki autora. Wyniki dla poszczególnych pacjentów przedstawione na rysunkach w załączniku A oraz w tabelach w załączniku B są spójne.

6. Jakie są słabe strony rozprawy i ewentualnie jej główne wady?

Uważam, że ta praca, pomimo wykonania solidnej pracy przez autora, jest stosunkowo mało nowatorska i będzie miała stosunkowo mały wpływ na dziedzinę. Jak autor zauważył, przeprowadzone przez niego analizy dopasowujące funkcję odpowiedzi hemodynamicznej dla poszczególnych pacjentów a nawet wokseli, są prowadzone od lat, także dla pacjentów z padaczką. Badano takie same lub podobne modele, otrzymane wnioski były w zasadzie spójne z wnioskami autora. Widzę trzy kierunki, w których autor mógłby w mojej ocenie znacząco zwiększyć znaczenie swojej pracy.

Po pierwsze, idąc w kierunku informatycznym, wydaje się, że opracowana przez autora aplikacja może być przydatna do analiz funkcji HRF. Niestety, wszystko wskazuje na to, że aplikacja jest zamknięta, nie ma żadnej informacji o dostępności. Wpływ pracy autora na środowisko byłby znacznie większy, gdyby aplikacja została udostępniona na otwartej licencji z rozsądną dokumentacją, przewodnikiem, itp., w popularnym repozytorium, np. github czy repozytorium Matlaba, i fakt ten został ogłoszony publicznie. Autor pisze na s. 58, że planuje udostępnić ten kod, ale brakuje konkretów.

Po drugie, idąc w kierunku statystycznym i metodologicznym, nie rozumiem, dlaczego autor dopasowuje badane modele niezależnie dla wszystkich pacjentów a potem wyjaśnia otrzymane rejestracje przy użyciu modelu optymalnego otrzymanego przez zastosowanie wybranych modeli ze średnimi wartościami z rozkładów oszacowanych ze wszystkich pacjentów. Tak przynajmniej rozumiem zdanie ze strony 84 rozprawy, cytuję: „Na histogramach przedstawiono również ostatecznie uśrednione wg liczby pacjentów wartości optymalnych parametrów, które wykorzystane zostały do przeprowadzenia ponownej analizy SPM.” Uważam, że to podejście jest wadliwe koncepcyjnie. Domyślam się, chociaż nie zostało to explicite wskazane albo to przeoczyłem, że autor ma dylemat jak osiągnąć kompromis między przeuczeniem a zmiennością. Z jednej strony atrakcyjne wydaje mi się wskazanie, co w pewnym momencie miałem wrażenie autor czyni, że odpowiedź hemodynamiczna pacjentów na wyładowanie międzynaładowe jest inna niż przy zdrowo funkcjonującym mózgu. Gdyby autor szedł w tą stronę, wydaje mi się, że to również wzmocniłoby pracę. Stawiamy wtedy hipotezę, że inny model czy modele charakteryzują odpowiedź patologiczną i szacujemy ich parametry na podstawie rejestracji części pacjentów, a na reszcie testujemy otrzymany model porównując go z modelami standardowymi. Jeżeli autor dopasowuje parametry do każdego modelu niezależnie, logiczne wydaje mi się wykorzystanie tych parametrów w analizie. Wtedy z kolei warto byłoby zbadać stabilność tych parametrów i modeli w opisie aktywności danego pacjenta. Na przykład, czy otrzymane parametry są stabilne z sesji na sesję? U większości pacjentów mieliśmy po trzy sesje badawcze. Zabrakło mi w dyskusji jednoznacznej rekomendacji do badania EEG-fMRI pacjentów z padaczką dla przyszłych pacjentów w innych zespołach, uzasadnionej procedurą badawczą autora. Po przeczytaniu pracy nie wiem, co autor rekomenduje. Czy jak będę miał takiego pacjenta mam użyć dopasowanych przez niego średnich parametrów? Czy mam dopasować wszystkie modele do rejestracji z mojego pacjenta? Czy jakiś model jest lepszy, czy muszę dopasować wszystkie i zgadywać, którego mam użyć?

Po trzecie, idąc w kierunku klinicznym i znaczenia dla społeczeństwa, znaczenie pracy można było zwiększyć we współpracy z lekarzami analizując otrzymane obszary u poszczególnych pacjentów. Czy fakt, że

otrzymujemy więcej istotnych struktur to lepiej, czy gorzej? Czy u któregoś z tych pacjentów była przeprowadzona interwencja chirurgiczna czy inna? Czy miała ona związek ze wskazanymi strukturami? Dowolna informacja zwrotna od lekarzy mogłaby mieć istotne znaczenie dla oceny znaczenia wyników autora. Być może warto byłoby skorzystać z danych z otwartych lub komercyjnych baz danych z podobnymi danymi? Nie znam sytuacji dla badań EEG-fMRI, ale np. dla rejestracji głębokich SEEG u pacjentów epileptycznych są dostępne bazy danych z bogatymi zestawami danych z pacjentów, którzy byli operowani, z szeroko opisaną historią choroby. Być może podobne dane są dostępne dla rejestracji EEG-fMRI?

Podsumowując ten punkt, mam poczucie, że autor przeprowadził rozsądne badania, ale zabrakło decyzji, w jakim kierunku je ostatecznie poprowadzić, co ostatecznie, w mojej ocenie, ograniczy ich wpływ na dziedzinę.

7. Co wniosła rozprawa do nauki i/lub techniki?

Autor pokazał, że optymalizacja dopasowywanego modelu odpowiedzi hemodynamicznej może istotnie zwiększyć czułość analizy EEG-fMRI poprzez zwiększenie liczby wykrytych obszarów aktywacji oraz ich rozmiaru, co może mieć znaczenie w diagnostyce pacjentów.

8. Szczegółowe uwagi merytoryczne i redakcyjne, ew. piśmiennictwo uzupełniające.

Autor zwraca uwagę, że po dopasowaniu funkcji HRF „rośnie czułość analizy statystycznej danych fMRI, rozumianej jako wzrost liczby wykrytych obszarów aktywacji, ich wielkości oraz wartości zmiennej T”. Tak jest dla pacjentów z padaczką, natomiast w analizie danych z wolontariusza w protokole „finger tapping” autor zaobserwował spadki liczby wskazywanych obszarów przy zwiększeniu ich wielkości. Czego więc powinniśmy oczekiwać, większej, czy mniejszej liczby obszarów? Skąd wiemy, że po dobraniu konkretnego modelu wyniki analizy są bardziej lub mniej wiarygodne? Czy mamy jakieś przesłanki do tego, żeby jako ostateczne wyniki analizy traktować ten czy inny model, niezależnie lub zależnie od wyniku dopasowania?

Autor pisze: „Ograniczeniem EEG jest jednak rozdzielczość przestrzenna tej metody, a związane jest to z liczbą elektrod, które rozmieszcza się na powierzchni skóry głowy badanej osoby [30]”. Nie tylko, także ze znaczną odległością elektrod od źródeł aktywności oraz ich dużą powierzchnią.

Nie jest dla mnie jasne, czy obszary parametrów badane przez autora przy optymalizacji w zadaniu FT i u pacjentów z padaczką były ustalane tak samo. Na stronie 64 autor opisuje, że parametry zmieniały się od $\frac{1}{2}$ do $\frac{3}{2}$ wartości domyślnej parametru. Wyniki dla ochotnika w zadaniu FT pokazują, że często otrzymane parametry leżały na brzegu, np. δt_u , Δr , r/u , c , a_1 , a_2 , itd. Czy autor sprawdzał, czy po optymalizacji nie trafił na brzeg i czy ewentualnie nie można tego dalej poprawić? Z kolei rozkłady parametrów dla pacjentów z padaczką sugerują, że zakres badanych parametrów był inny, np. na rys. 8.4 b widzimy, że parametr domyślny był większy od 8, a jedna z wartości dopasowanych wynosi $2.5 \ll 8/2=4$. Podobne rzeczy widzimy na kolejnych rysunkach. np. 8.5 dla a_1 , itd.

Drobne uwagi:

- Dobrą praktyką przy dwustronnym druku prac jest rozpoczynanie kolejnych rozdziałów i części od stron nieparzystych, autor nie zwrócił na to uwagi.
- Autor zdecydował się na numerację rozdziałów i podrozdziałów, ale struktura pracy jest głębsza i niekiedy w trakcie czytania brakowało mi precyzyjniejszych odniesień do wskazywanych fragmentów pracy.
- Praca jest napisana dosyć jasno i zrozumiale, chociaż zdarzają się pojedyncze makaronizmy, w szczególności w często powtarzanych nazwach modeli odpowiedzi hemodynamicznej. Zamiast Model Glover powinno być model Glovera, zamiast model Balloon – model balonowy (analogicznie do modelu kanonicznego).
- Coś dziwnego wydarzyło się z pierwszym zdaniem na stronie 85.
- S. 28: Z powodu, iż... → Ponieważ...
- S. 49: Zauważone zostało, że... → Zauważono, że...
- Model funkcyjny warto było opisać funkcyjnie, podobnie jak pozostałe modele HRF.
- S. 51: wzorkową → wzrokową
- Są błędy w równaniu (19)
- S. 54: opisuje się → się; Zmienne to → te
- Parametr n z równanie (22) jest opisany jako stosunek przepływ / metabolizm, nie jest dla mnie jasne co to jest, skąd on jest, czy jest zadany funkcją czy też dopasowywany.
- S. 58: autor pisze o planach udostępnienia swojego kodu ale brakuje konkretów.

9. Jak Recenzent ocenia rozprawę (podać uzasadnienie):

c) spełniająca wymagania

Zgodnie z obowiązującą Ustawą recenzent jest zobowiązany stwierdzić, czy recenzowana rozprawa spełnia dwa warunki:

„1. Rozprawa doktorska prezentuje ogólną wiedzę teoretyczną kandydata w dyscyplinie albo dyscyplinach oraz umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.

2. Przedmiotem rozprawy doktorskiej jest oryginalne rozwiązanie problemu naukowego albo oryginalne rozwiązanie w zakresie zastosowania wyników własnych badań naukowych w sferze gospodarczej lub społecznej.”

Nie mam problemu z pierwszym warunkiem. Przegląd literatury przeczytałem z dużą przyjemnością, uważam, że jest bardzo dobry i jednoznacznie wskazuje na wysokie kompetencje doktoranta w badanej dziedzinie. Co do drugiego punktu, jak pisałem wyżej, uważam, że oryginalność tej pracy jest ograniczona. Uważam, że autor wykazał, że potrafi samodzielnie przeprowadzić badania, ale praca jest – przynajmniej koncepcyjnie – wyraźnie wtórna na tle literatury, w tym sensie, że podobne prace były badane w przeszłości także na podobnych

przypadkach. Oczywiście doceniam to, że autor samodzielnie przeprowadził rejestracje, napisał kod do analizy i wykonał te analizy, uważam, że to wszystko było trudne i czasochłonne. Natomiast jak wskazałem powyżej, uważam, że stosunkowo łatwo autor mógł zwiększyć wagę swoich wyników i zarazem oryginalność i znaczenie swojej pracy.

Pomimo moich powyższych uwag krytycznych muszę podkreślić, że przeczytałem tę rozprawę z zainteresowaniem i z przyjemnością. Uważam, że autor jasno przedstawił zagadnienia, które go interesują, a także wykazał się kompetencjami zarówno technicznymi, doświadczalnymi jak i analitycznymi w zakresie adekwatnym do wyzwań stawianych doktoratom. W związku z tym moja ogólna ocena pracy mgr. inż. Nikodema Hryniewicza jest zdecydowanie pozytywna. Wybrany temat jest trudny i ważny, w tym kontekście autor poradził sobie z nim dobrze. **Uważam, że rozprawa doktorska Pana mgr. inż. Nikodema Hryniewicza 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 Instytutu Biocybernetyki i Inżynierii Biomedycznej Polskiej Akademii Nauk im. Macieja Nałęcz o przyjęcie rozprawy i dopuszczenie autora do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**

Prof. dr hab. Daniel K. Wójcik