



dr hab. Piotr Suffczyński, prof. UW
Zakład Fizyki Biomedycznej
Instytut Fizyki Doświadczalnej
Wydział Fizyki UW
tel. 22 55 32 868
e-mail: Piotr.Suffczynski@fuw.edu.pl

Warszawa 19.01.2022

Recenzja

Przedmiotem recenzji jest rozprawa doktorska mgr inż. Katarzyny Stępień, nosząca tytuł: *Analysis of Selected Physiological Networks Using Information Theory Methods*. Promotorem pracy jest Pan Prof. dr hab. Jan Jacek Żebrowski, a współpromotorem jest Pan Dr Paweł Kuklik. Recenzję opracowano na zlecenie Przewodniczącego Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Fizyczne PW, Pana Prof. dr. hab. inż. Tomasza Wolińskiego.

1. Uwagi ogólne i wprowadzające

Zagadnienia wchodzące w skład opiniowanej rozprawy dotyczą zastosowania teorii informacji do badania interakcji pomiędzy systemami fizjologicznymi w organizmie człowieka. Badania te należą do nowej, wielodyscyplinarnej dziedziny wiedzy o nazwie Sieci Fizjologiczne, zajmującej się prawami przekazywania i integracji informacji w sieciach fizjologicznych. Myślą przewodnią rozprawy jest porównanie sieciowych zależności u osób zdrowych z wynikami otrzymanymi u pacjentów cierpiących na chorobę Parkinsona (*Parkinson's Disease*, PD) oraz u osób z zaburzeniem zachowania w czasie fazy snu REM (*REM-sleep behavior disorder*, RBD). Praca ma charakter interdyscyplinarny, gdyż łączy w sobie wiedzę z różnych dziedzin, takich jak fizyka, symulacje komputerowe, biologia i medycyna. Interdyscyplinarność rozprawy jest dla mnie już jej pierwszą zaletą, gdyż najprawdopodobniej dopiero połączone wysiłki badaczy z różnych dziedzin nauki będą w stanie doprowadzić do pełnego zrozumienia złożonego układu dynamicznego, jakim jest organizm człowieka. Drugą, istotną, zaletą pracy jest bardzo rzetelnie opracowana metodologia. Na uznanie zasługuje fakt, że Autorka nie stosowała automatycznie podejść zaproponowanych wcześniej, lecz w sposób przemyślany dobierała stosowane metody oraz

ich parametry. Każdy krok analizy jest dobrze uzasadniony, a zastosowanie wybranego podejścia jest przekonująco uargumentowane, czasem również za pomocą wykonanych symulacji komputerowych. Chciałbym zatem już na początku tej recenzji wyrazić moje uznanie za nowatorską tematykę pracy i za wkład wnoszony przez opiniowaną pracę w obszarze ogólnej metodologii zdobywania informacji o systemach złożonych.

2. Ogólna ocena i struktura pracy

Rozprawa ma typową kolejność rozdziałów, którą rozpoczyna krótkie omówienie podjętego problemu wraz z motywacją i celami pracy (rozdział 1) oraz rzeczowo opisane wprowadzenie do zagadnień klinicznych takich jak: rejestracja sygnałów elektrokardiograficznych (EKG) i elektroencefalograficznych (EEG), sen oraz choroba Parkinsona (rozdział 2). Szczegółowe omówienie metod stosowanych w pracy obejmuje rozdziały 3, 4, 5, które zawierają szereg cennych przemyśleń Autorki. Praktyczne zastosowanie opracowanych metod do danych rzeczywistych jest opisane w rozdziale szóstym. Ostatnie dwa rozdziały pracy (7 i 8) obejmują dyskusję i konkluzje.

Całość omówionej wyżej zawartości pracy robi dobre wrażenie. Praca napisana jest bardzo klarownie i z dbałością o szczegóły. Na podkreślenie zasługuje fakt, że praca napisana jest w języku angielskim, co również uznaję za jej zdecydowaną zaletę. Dzięki temu rozprawa, po udostępnieniu w Internecie, ma szansę trafić do dużo szerszego grona odbiorców.

Czytając rozprawę można się upewnić co do trzech rzeczy:

- Autorka swobodnie porusza się zarówno w obszarze teorii informacji, jak i zagadnień klinicznych będących przedmiotem badań. Świadczy o tym m.in. przejrzystość z jaką prezentuje wprowadzane pojęcia.
- Autorka bardzo rzetelnie podchodzi do analizy danych i samodzielnie weryfikuje kroki analizy, co świadczy o dużej dojrzałości naukowej.
- Autorka wie, co chce przekazać i potrafi to robić jasno i zrozumiale.

Przytoczone wyżej stwierdzenia uzasadniają moją pozytywną opinię o recenzowanej pracy. Jednocześnie, rozprawa nie jest wolna od drobnych usterek czy wątpliwości, jeśli chodzi o zastosowaną metodologię badań. Należy tu jednak nadmienić, że Autorka sama omawia wiele

z nich w rozbudowanej Dyskusji (rozdział 7) i argumentuje, że nie miały one istotnego wpływu na wyniki i wnioski. W kolejnych częściach recenzji spróbuję wykazać, na czym konkretnie opieram przekonanie o wysokiej wartości ocenianej rozprawy oraz wspomnę o jej mankamentach.

3. *Opinia szczegółowa*

Pozytywne wrażenie robi już sam otwierający pracę rozdział, w którym Autorka na początku nakreśla tematykę sieci fizjologicznych i pokazuje, że podejście to było już wcześniej z powodzeniem stosowane do zjawisk takich jak stres psychiczny czy epilepsja. Następnie przedstawia problem choroby Parkinsona na szerszym tle fizjologicznym i pokazuje, że dysfunkcja związana z tą chorobą dotyczy nie tylko centralnego układu nerwowego, lecz również autonomicznej kontroli rytmu serca, co uzasadnia potrzebę sieciowego podejścia do tego zagadnienia. Jednocześnie Autorka wskazuje, że tradycyjne podejście analizy sygnałów oparte na metodach w dziedzinie czasu lub częstości jest niewystarczające w przypadku dynamicznej wymiany informacji w sieciach fizjologicznych. Następnie formułuje podstawową hipotezę pracy mówiącą, że metody oparte na entropii są w stanie wykrywać złożone funkcjonalne zależności w sieciach mózg-mózg oraz mózg-serce i mogą być stosowane do znalezienia parametrów charakteryzujących różne grupy pacjentów. Cele szczegółowe są sformułowane w oparciu o postawioną hipotezę i dotyczą zastosowania metod opartych na entropii do badania różnic na poziomie sieci w przypadku analizowanych grup pacjentów. Mimo że ogólna hipoteza jest kusząca, wolałbym w tym miejscu zobaczyć bardziej konkretną hipotezę dotyczącą badanego zjawiska. Tym niemniej, zdaję sobie sprawę, że na tym etapie badań może być trudno sformułować bardziej szczegółową hipotezę badawczą i dlatego z aprobatą przyjmuję, że już w tym miejscu pojawiają się jasno określone cele i myśl przewodnia rozprawy.

W rozdziale drugim Autorka prezentuje krótkie wprowadzenie do anatomii mózgu oraz rejestracji sygnałów EEG wraz z omówieniem typowych częstości występujących w tych sygnałach. W opisie tym brakuje mi rozróżnienia, które częstości dominują podczas snu, a które podczas czuwania. Np. czytając opis dotyczący fal delta, można odnieść wrażenie, że są to fale związane z czynnościami poznawczymi, podczas gdy przede wszystkim są to fale występujące w głębokich fazach snu. Również, chętnie zobaczyłbym komentarz, dlaczego w zestawieniu pominięto fale gamma i nie analizowano ich w dalszych częściach rozprawy. Następna sekcja przedstawia opis anatomii i funkcji serca oraz występujących w nim zjawisk elektrofizjologicznych wraz z opisem sygnału EKG oraz zmienności rytmu zatokowego

(*heart rate variability*, HRV). Informacje podane są skrótowo, lecz klarowne ilustracje dobrze uzupełniają zwięzły przekaz słowny. Następnie Autorka przechodzi do omówienia zjawisk związanych ze snem oraz rejestracją sygnałów polisomnograficznych służących do jego monitorowania. W tej części na uznanie zasługuje fakt, że Autorka poprawnie stosuje nową konwencję podziału snu NREM na trzy fazy, przedstawioną w wytycznych Amerykańskiej Akademii Medycyny Snu w roku 2007. Kolejne dwie części dotyczą choroby Parkinsona i zaburzeń zachowania w czasie fazy snu REM, które często poprzedzają pojawienie się zmian degeneracyjnych związanych z PD. Zmiany w sygnałach HRV oraz EEG, związane z chorobą Parkinsona, są omówione w kolejnej sekcji. Część ta poniekąd tworzy tło do dalszych wyników otrzymanych przez Doktorantkę i dobrze, że pojawia się we wprowadzeniu. Odczuwam tu jednak pewien niedosyt. Większość zmian opisanych w literaturze i cytowanych w tej części rozprawy dotyczy rejestracji sygnałów podczas czuwania, gdyż nie zostało jednoznacznie wykazane, że sygnały rejestrowane podczas snu mogą być biomarkerem tej choroby. Ponieważ w rozprawie Autorka poszukuje takich biomarkerów korzystając z zapisów podczas snu, dobrze by było, gdyby informacja o braku jednoznacznej literatury na ten temat została podana. Rozdział drugi kończy sekcja łącząca zagadnienia sygnałów bioelektrycznych u człowieka z analizą sieci fizjologicznych. Jest ona zgrabnie napisana i dobrze nawiązuje do zagadnień poruszanych w następnych rozdziałach.

W rozdziale trzecim omówione są podstawy teorii informacji oraz stosowane miary jej przekazu pomiędzy systemami. W szczególności, Autorka wyprowadza miarę bezpośredniego transferu informacji (*Direct Transfer*, DT) stosowaną w rozprawie. Cały rozdział robi dobre wrażenie i pokazuje, że Autorka biegle posługuje się stosowanym aparatem matematycznym. Również podoba mi się wybór metody do analizy złożonych sieci fizjologicznych. Najczęściej stosowane metody analizy sieci oparte są na badaniu zależności pomiędzy parami zmiennych. Obrana metoda jest wielowymiarowa i analizuje zależności pomiędzy sygnałami biorąc jednocześnie pod uwagę wszystkie składowe układu.

Czwarty rozdział wprowadza metody, które stosowane są w następnych działach pracy do analizy sieci fizjologicznych. Rozdział ten omawia tworzenie szeregów czasowych w oparciu o dane polisomnograficzne, sprawdzanie jakości danych, testowanie założeń metod stosowanych do analizy sieci, wizualizacje wyników oraz metody statystyczne. Większość kroków analizy opisana jest bardzo przejrzysto, z dbałością o szczegóły i nie budzi wątpliwości. Mam jednak zastrzeżenie co do sposobu weryfikacji założenia, że dane pochodzą z wielowymiarowego rozkładu normalnego. Założenie to leży u podstaw stosowanej estymacji bezpośredniego transferu informacji. W celu weryfikacji tego założenia

Autorka tworzy kombinacje liniowe sygnałów reprezentujących składowe układu i ocenia, czy kombinacje te tworzą histogram o rozkładzie normalnym. Rozumiem, że nie jest możliwe przetestowanie wszystkich kombinacji i zgadzam się z wyborem Autorki, by testować zatem tylko wybrane przypadki. Nie jest jednak dla mnie jasne, dlaczego ostateczny sprawdzian normalności histogramu był robiony poprzez analizę wzrokową. Autorka powołuje się na pracę innych autorów, w której dane osób badanych były analizowane metoda bezpośredniego transferu informacji, pomimo że nie spełniały one założenia o pochodzeniu z wielowymiarowego rozkładu normalnego. Zakładam więc, że przyjęte przybliżenia nie miały wpływu na ostateczne wyniki rozprawy, lecz prosiłbym o **komentarz podczas obrony**, dlaczego zdecydowano się na stosowanie analizy wzrokowej, zamiast testów statystycznych. Z pozostałych drobnych zastrzeżeń do tego rozdziału mogę wymienić fakt, że wybór kanału EEG do analizy pojawia się tylko na rysunku 9 i nie jest opisany w tekście. Również na rysunku 9 pojawia się informacja o liczeniu średniej mocy w jedno-minutowym oknie, podczas gdy w tekście jest mowa o liczeniu mediany.

W rozdziale piątym opisane są testy metody na danych symulowanych. Autorka porównuje m.in. stosowaną w rozprawie wielozmienną metodę bezpośredniego transferu informacji z wybranymi dwuzmiennymi metodami i wykazuje, że tylko metoda bezpośredniego transferu informacji nie znajduje fałszywych sprzężeń w badanym układzie. Również testowi poddane są dane o niegaussowskim rozkładzie. Wyniki otrzymanych symulacji pokazują, że mimo niespełnienia założeń o normalności, metoda nadal potrafi wykryć zadane zależności pomiędzy sygnałami, co jest ważnym wynikiem w kontekście wzrokowej oceny normalności, wspomnianej powyżej. Na końcu rozdziału przeprowadzone są testy metody z sygnałami EKG, w których występują błędy w detekcji impulsów. Symulacje te pokazują, że nawet mały procent błędów w wykrywaniu załamek może prowadzić do nieprawdziwych wyników dotyczących aktywności sieci. Tę część rozprawy uważam za niezwykle wartościową i wnoszącą dużo nie tylko do analiz wykonywanych w dalszej części rozprawy, ale również do ogólnej metodologii badania zjawisk sieciowych w oparciu o metodę bezpośredniego transferu informacji. Rozdział ten pokazuje również rzetelność Autorki w podejściu do przeprowadzonych badań.

W rozdziale szóstym przedstawione są zasadnicze wyniki pracy. Na wstępie analizowane są pojedyncze szeregi czasowe odpowiadające mocy sygnałów EEG w różnych pasmach częstości oraz miarom opisującym zmienność rytmu zatokowego. Wyniki pokazują, że w wybranych miarach HRV występują istotne różnice pomiędzy osobami zdrowymi i pacjentami z chorobą Parkinsona, natomiast różnice te nie występują w sygnałach EEG. Do

podobnych wniosków prowadzi analiza pojedynczych szeregów czasowych w dziedzinie informacji. Analiza zależności w sieci mózg-serce pokazuje, że u pacjentów z chorobą Parkinsona połączenia są najsłabsze. W szczególności, różnice pomiędzy osobami zdrowymi i badaną grupą pacjentów są najlepiej widoczne w połączeniach biegnących z mózgu do serca. Analiza sieci mózg-mózg wykazuje, że sieci te są mało różnicujące, jeśli chodzi o grupy badanych osób, a istotnie statystycznie różnice można zaobserwować jedynie w przekazie informacji z pasma o niskiej częstotliwości (delta) do pasm o wyższej częstotliwości (alfa i sigma).

Dwa zamykające rozprawę rozdziały zawierają dyskusje i konkluzje. Dyskusja jest rozbudowana i porusza zagadnienia metodologiczne takie jak wybór metody analizy danych oraz jej parametrów, metody statystyczne oraz fizjologiczną interpretację wyników. Jedno z dyskutowanych zagadnień uważam za szczególnie ważne i mimo że jest ono opisane jako jedno z ograniczeń wykonanych badań, chciałbym, aby **Autorka odniosła się do niego podczas obrony**. Analizy przeprowadzane są na sygnałach z całonocnej rejestracji zawierającej różne fazy snu. Czy jest zatem możliwe, że podobne czasowe struktury występujące w sygnałach mózgu oraz serca, związane z fazami snu, mogłyby być powodem wykrycia połączeń pomiędzy węzłami analizowanych sieci fizjologicznych mózg-serce oraz mózg-mózg?

4. Podsumowanie i wniosek końcowy

Podsumowując moją recenzję stwierdzam, że opiniowana praca wykazuje wartość naukową i odpowiada na postawione w pracy pytanie badawcze. Praca nie jest wolna od drobnych niedociągnięć czy wątpliwości, które nie umniejszają jednak zasadniczego znaczenia większości prezentowanych wyników, będących bez wątpienia własnym dokonaniem Doktorantki. Rozprawa doktorska będąca przedmiotem recenzji spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2014 r. poz. 1852 oraz z 2015 r. poz. 249 i 1767). Rozprawa dowodzi zarówno głębokiej wiedzy Doktorantki, jak również jest dowodem Jej zdolności do przeprowadzania oryginalnych i rzetelnych badań naukowych. Wszystko to sprawia, że z całym przekonaniem wnioskuję do Wysokiej Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Fizyczne PW o przyjęcie rozprawy i o dopuszczenie jej Autorki, mgr inż. Katarzyny Stępień, do publicznej obrony.

Piotr Sufczyński