

Łódź, 17 września 2023 r.

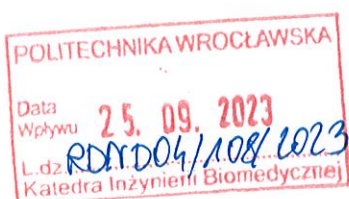
prof. dr hab. inż. Michał Strzelecki
Instytut Elektroniki Politechniki Łódzkiej
ul. Wólczańska 211/215
90-924 Łódź

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr. inż. Pawła Głąby
„Ilościowa analiza EEG pacjentów z napadami nieświadomości”
promotor: dr hab. Mirosław Łątka, prof. ucz.

Podstawą niniejszej recenzji jest pismo Przewodniczącej Rady Dyscypliny Naukowej Inżynieria Biomedyczna Politechniki Poznańskiej prof. dr hab. inż. Małgorzaty Kotulskiej z dn. 17 sierpnia 2023 r. powołujące mnie na recenzenta w postępowaniu o nadanie stopnia doktora mgr. inż. Pawłowi Głąbie, prowadzonemu w dziedzinie nauk inżynieryjno-technicznych w dyscyplinie inżynieria biomedyczna.

W ostatnich latach notuje się dynamiczny rozwój algorytmów analizy danych medycznych, w tym danych pochodzących z urządzeń diagnostycznych. Umożliwiło to pozyskanie nowych ilościowych informacji o badanych narządach i organach. Wiedza ta, uzyskana dzięki badaniom dodatkowym (obejmującym m.in. analizę biosygnatów lub obrazów biomedycznych), stanowi zwykle uzupełniające, niemniej niezwykle istotne, źródło informacji dla lekarzy. Dzięki temu możliwe jest częstokroć postawienie bardziej wiarygodnej, obiektywnej i powtarzalnej diagnozy oraz przeprowadzenie dokładniejszego monitorowania i oceny skutków stosowanej terapii.

Do tego nurtu prac badawczych, związanego ze stosowaniem metod przetwarzania i analizy elektroencefalogramu (sygnału generowanego przez ludzki mózg) należy recenzowana rozprawa. Celem tych analiz jest uzyskanie ilościowej informacji pozwalających na diagnozę pacjentów z dziecięcymi i młodzieńczymi napadami nieświadomości (ang. childhood/juvenile absence epilepsy, CAE, JAE). Uważam, że tematyka badawcza przedstawiona w rozprawie jest bardzo istotna i aktualna. Po dalszej weryfikacji i testowaniu przedstawione w pracy metody będą mogły mieć zastosowanie w praktyce klinicznej, w postaci komputerowego narzędzia do analizy sygnału EEG wspomagającego neurologów w ocenie pacjentów cierpiących na te szczególne rodzaje epilepsji. Badania nad takimi metodami nie są zbyt powszechne, baza Scopus pokazuje ok. 250 publikacji związanych z tą tematyką. Nie ogranicza to jednak znaczenia przeprowadzonych przez Doktoranta prac,



zwłaszcza że diagnostyka idiopatycznie uogólnionych epilepsji nie jest oczywista a przypadłości te dotyczą znaczącą część populacji dzieci i młodzieży.

Cele rozprawy zostały sformułowane poprawnie i jednoznacznie, dotyczą one rozwoju ilościowych metod sygnału EEG prowadzących do opracowania:

- narzędzi wspomagających diagnozę pacjentów z dziecięcymi i młodzieńczymi i napadami nieświadomości,
- algorytmu automatycznej detekcji napadów nieświadomości, który umożliwi długookresowe monitorowanie stanu pacjentów,
- procedury pozwalającej na spersonalizowaną kontrolę procesu farmakoterapii.

Rozprawę doktorską stanowi w tym przypadku zbiór trzech opublikowanych i powiązanych tematycznie artykułów naukowych:

- [1] Paweł Głąba, Mirosław Łatka, Małgorzata J. Krause, Marta Kuryło, Magdalena Kaczorowska-Frontczak, Wojciech Jernajczyk, Wojciech Walas, Bruce J. West, Changes in Interictal Pretreatment and Posttreatment EEG in Childhood Absence Epilepsy, *Front. Neurosci.* 14:196, 2021, doi: 10.3389/fnins.2020.00196
- [2] Paweł Głąba, Mirosław Łatka, Małgorzata J. Krause, Sławomir Krocza, Marta Kuryło, Magdalena Kaczorowska-Frontczak, Wojciech Walas, Wojciech Jernajczyk, Tadeusz Sebzda, Bruce J. West, Absence Seizure Detection Algorithm for Portable EEG Devices, *Front. Neurol.* 12:685814, 2021, doi: 10.3389/fneur.2021.685814
- [3] Paweł Głąba, Mirosław Łatka, Małgorzata J. Krause, Sławomir Krocza, Marta Kuryło, Magdalena Kaczorowska-Frontczak, Wojciech Walas, Wojciech Jernajczyk, Tadeusz Sebzda, Bruce J. West, EEG phase synchronization during absence seizures. *Front. Neuroinform.* 17:1169584, 2023, doi: 10.3389/fninf.2023.1169584.

Poza publikacjami rozprawa doktorska zawiera kilka dodatkowych rozdziałów, w których określono cele i zakres pracy, scharakteryzowano napady nieświadomości mogące pojawić się u osób cierpiących na epilepsję, w szczególności opisano dziecięce i młodzieńcze rodzaje tych napadów. Przedstawiono również biomarkery stosowane w diagnostyce padaczki oraz bardzo zwięźle omówiono obecne metody detekcji i predykcji napadów nieświadomości, koncentrując się na ich ograniczeniach.

W pierwszym artykule analizowano zmiany mocy transformaty falkowej przednapadowych fragmentów sygnału EEG u dzieci z napadami nieświadomości w porównaniu do grupy kontrolnej. Retrospektywne badania przeprowadzono na grupie 30 pacjentów z napadami epilepsji (20 dziewcząt i 10 chłopców) oraz na 30. osobowej grupie osób zdrowych (20 dziewcząt i 10 chłopców). Wykorzystano zapisy EEG zarejestrowane w Dolnośląskim Szpitalu Specjalistycznym im. T. Marciniaka we Wrocławiu. Do analiz wykorzystano ciągłą transformatę falkową stosując jako funkcję bazową zespoloną falkę Morleta. Zaobserwowano znaczący wzrost wartości mocy transformaty falkowej sygnału EEG w pasmach beta i teta dla badanych pacjentów w porównaniu do grupy kontrolnej. Różnice te były istotne statystycznie (test Kruskalla-Wallisa), natomiast nie zanotowano istotnych różnic w wartościach mocy tej transformaty dla pasma alfa. Wykazano również, że moc tego sygnału spada znacząco w przypadku chorych po zastosowaniu farmakoterapii. Na podstawie wartości mocy transformat uzyskanych dla wybranych kanałów EEG zbudowano klasyfikator

wykorzystujący sieci bayesowskie. Uzyskano dokładność 78%, swoistość 79% i czułość 77%. Wyniki te uprawdopodobniły założenie, że wartości mocy transformacji falkowej sygnału EEG dla pasm teta i beta mogą być biomarkerami wykrywania napadów padaczkowych u dzieci. Zidentyfikowano również ograniczenie przeprowadzonego badania, którym jest wykorzystanie danych retrospektywnych. Ponadto słusznie zauważono, że uzyskane wyniki powinny zostać zweryfikowane przez długoterminowe monitorowanie sygnału EEG u pacjentów. Kolejnym ograniczeniem jest niewielka grupa osób zaangażowanych w badania (60 osób wystarcza dla uzyskania istotnie statystycznych wniosków, jednak badania należałoby powtórzyć dla znacznie większej grupy).

W publikacji [2] przedstawiono metodę detekcji napadów nieświadomości za pomocą analizy sygnału EEG zarejestrowanego przez ograniczoną liczbę elektrod. Motywacją do takich badań jest sprawdzenie przydatności tańszych, kilkuelektrodowych urządzeń EEG, które jednak mogłyby być stosowane do ciągłego i zdalnego monitorowania pacjentów, również w warunkach domowych. W przeprowadzonych badaniach analizowano podobne jak w [1] klasy napadów nieświadomości, zwiększając jednak liczbę pacjentów do 64, przy zachowaniu 30. osobowej grupy kontrolnej. Wykorzystano również te same metody analizy sygnałów jak w [1], bazując tylko na sygnałach rejestrowanych przez 2 kanały EEG (Fp1-T3 i Fp2-T4). Zaproponowano dwuetapowy algorytm detekcji napadów. W pierwszym etapie wykrywane są okna czasowe, w których dla określonych częstotliwości wartość mocy transformaty falkowej przekracza zadany próg. Następnie sprawdza się, czy w tych oknach występują kompleksy EEG określane jako iglica-fala wolna, co wskazuje na możliwość wystąpienia napadu. W algorytmie zaimplementowano również dodatkowe elementy mające ograniczyć liczbę przypadków fałszywie pozytywnych. Opracowany detektor napadów uzyskał czułość 98,5% i 96,6% odpowiednio dla zbiorów danych treningowych i testowych. Współczynnik OVR określający nakładanie się wykrytych i rzeczywistych napadów dla obu zbiorów danych wyniósł 97% i 95% (nie podano jednak, w jakich proporcjach zdefiniowano te dwa zbiory danych). W dyskusji słusznie zwrócono uwagę, że użycie kanałów Fp1-T3 i Fp2-T4 może prowadzić do wystąpienia artefaktów związanych z ruchem mięśni, występujących np. podczas mrugania. Niemniej, taki wybór kanałów jest uzasadniony ze względu wyraźną manifestację napadów nieświadomości w obszarach czołowych. Poprawnie również zidentyfikowano ważne ograniczenie przeprowadzonych badań, jakim jest wykorzystanie sygnału EEG zarejestrowanego przez urządzenie kliniczne. Badania zdecydowanie należałoby powtórzyć dla niedrogich i przenośnych aparatów EEG i sprawdzić, czy jakość uzyskanych sygnałów umożliwi wykrycie napadów na podobnym poziomie dokładności. Ponadto w takich sygnałach pojawi się zapewne dużo więcej artefaktów ruchowych niż w przypadku ich akwizycji przeprowadzonej w warunkach klinicznych. Może być to kolejny czynnik wpływający na jakość klasyfikacji. Występuje tu też takie samo ograniczenie, jak w przypadku badań opisanych w [1]. Mimo zwiększenia liczby osób biorących udział w eksperymentach ich liczba jest wciąż zbyt mała dla wyciągnięcia w pełni przekonujących wniosków.

Trzeci artykuł dotyczy opracowania nowej metody detekcji napadów nieświadomości. W przeciwieństwie do poprzednio opracowanych algorytmów detekcja tych zdarzeń odbywa się dzięki analizie zmian synchronizacji fazy kanałów sygnału EEG pacjentów z CAE/JAE oraz osób zdrowych. Analizowano zgromadzone w poprzednich badaniach zasoby sygnału EEG i dodatkowo grupa kontrolna została poszerzona o 19 osób (12 kobiet i 7 mężczyzn). Na potrzeby oceny synchronizacji sygnału EEG zbudowano macierz zawierającą współczynniki

synchronizacji międzykanałowej wyznaczone na podstawie różnic fazy transformaty falkowej sygnałów EEG zarejestrowanych dla poszczególnych kanałów. Ponadto, poza wynikowym współczynnikiem synchronizacji do detekcji napadów wykorzystano uśrednioną znormalizowaną wartość amplitudy sygnału EEG w poszczególnych segmentach. Badania przeprowadzono dla pełnego zestawu kanałów oraz ich 3. podzbiorów, obejmujących 4, 6 i 12 kanałów. Do klasyfikacji wykorzystano szereg klasyfikatorów (m.in. 10-NN, sieci neuronowe, SVM, drzewa decyzyjne). Jako metodę walidacji zastosowano odmianę walidacji krzyżowej w postaci podejścia leave-one-out. Przy zbiorze danych liczącym łącznie 65 taka metoda jest właściwa i potwierdza wiarygodność klasyfikatora. Uzyskano bardzo dobre wyniki, których dokładność w zależności od rodzaju klasyfikatora wahała się w zakresie od 96% do 98% a współczynnik OVR dla wszystkich kanałów wyniósł ok. 83% i 64% dla 4 kanałów. Analizowano również zdeorganizowane kompleksy iglica-fala wolna, stanowiące krótkie przerwy w rytmie napadowym (czas trwania nie przekracza 1 s). Detekcja takich fragmentów jest istotna, ponieważ są one ośmiokrotnie częstsze w JAE niż CAE, co umożliwia na różnicowanie obydwu rodzajów epilepsji. Jednak analiza defragmentacji napotkała na pewne ograniczenia. Stosowana metoda nie pozwala na wykrywanie zdeorganizowanych kompleksów napadowych krótszych niż 0.5 s, ponadto, czas trwania fragmentarycznych kompleksów może być niedoszacowany ze względu na rozmiar okna danych użytego do obliczenia synchronizacji. Ten obiecujący wątek wymaga zatem dalszych badań, choć przedstawiona jakościowa analiza zdeorganizowanych kompleksów pozwoliła na wyciągnięcie interesujących wniosków odnośnie oceny stanów napadowych. Podsumowując, opracowana metoda zapewniła obiecujące wyniki detekcji stanów nieświadomości. Zaletą opracowanego algorytmu (w porównaniu do metod wcześniejszych) jest mniejsza liczba arbitralnie przyjętych parametrów niezbędnych do jego poprawnego funkcjonowania.

Wykaz literatury dotyczący metod analizy obrazów obejmuje najważniejsze pozycje związane z zagadnieniami, którymi Doktorant zajmował się w swojej rozprawie. Przedstawione 3 publikacje tworzące spójny tematycznie cykl ukazały się w dobrych jakościowo czasopismach (z punktu widzenia dyscypliny inżynieria biomedyczna), posiadających współczynnik wpływu (Frontiers in Neuroscience IF=4.3, Frontiers in Neurology IF=3.4, Frontiers in Neuroinformatics IF=3.5). Średni wkład Doktoranta w przygotowanie tych publikacji wynosi ponad 60%, jest zatem znaczący.

Podsumowując merytoryczną ocenę rozprawy stwierdzam, że Autor rozwiązał problem naukowy, polegający na opracowaniu oryginalnego zbioru metod analizy sygnału EEG w celu wykrywania wybranych epileptycznych stanów napadowych. Doktorant wykazał się przy tym szeroką wiedzą teoretyczną z dyscypliny inżynieria biomedyczna dotyczącą głównie metod przetwarzania i analizy sygnałów biomedycznych oraz umiejętnością tworzenia własnych rozwiązań w tym zakresie. W efekcie udowodniono również postawioną hipotezę, głoszącą, że na podstawie zmian wartości mocy transformaty falkowej sygnału EEG zarejestrowanego w różnych pasmach oraz zmian stopnia synchronizacji tej transformaty możliwe jest opracowanie skutecznej metody diagnostyki pacjentów z napadami nieświadomości oraz monitorowanie prowadzonej farmakoterapii.

Lektura pracy oraz załączonych publikacji nasuwa również kilka przedstawionych poniżej uwag polemicznych i dyskusyjnych.

1. W załączonych publikacjach zabrakło uzasadnienia wyboru metod analizy sygnału EEG. Zastosowanie transformaty falkowej jest tylko jednym z możliwych podejść.

Należało również odnieść się do innych metod i przedstawić ich zalety oraz ograniczenia. Podobnie nie uzasadniono w przekonujący sposób wyboru falki Morleta jako funkcji bazowej.

2. Zabrakło też szerszego porównania skuteczności opracowanych metod z aktualnym stanem wiedzy w tej dziedzinie na podstawie analizy bieżącej literatury naukowej. Szczególnie interesujące byłoby porównanie algorytmu zaproponowanego w [3] z „klasycznymi” podejściami wykorzystującymi do detekcji napadów nieświadomości wykrywania kompleksów iglica-fala wolna. Porównanie należało przedstawić w sposób ilościowy oraz ocenić złożoność obliczeniową różnych metod pod kątem możliwości ich wykorzystania w urządzeniach mobilnych. Należało też szerzej zaadresować problem ilościowego rozróżniania typów epilepsji CAE i JAE.
3. Jakiego rodzaju klasyfikatorów zastosowano w pracy [1], czy uzyskane wyniki klasyfikacji różniły się w istotny sposób? Ile cech transformaty falkowej wykorzystano do klasyfikacji, czy użyto jakiejś metody redukcji liczby tych cech?
4. Proszę podać szczegóły dotyczące walidacji detektora napadów opisanego w pracy [2]. Czy testowano inne kombinacje kanałów do akwizycji sygnału EEG niż opisane Fp1-T3 i Fp2-T4? Czy optymalizacja wyboru kanałów mogłaby poprawić skuteczność detektora?
5. Czy uzyskane wyniki były testowane z lekarzami, specjalistami w zakresie epilepsji dziecięcych? Czy Doktorant widzi możliwość przetestowania opracowanych metod w ciągłym monitoringu pacjentów przy użyciu przenośnych urządzeń USG?

Praca oraz załączone artykuły pod względem redakcyjnym są przygotowane starannie. Drobne uwagi dotyczą użycia na str. 18 nieprecyzyjnego pojęcia „mocy falkowej”. Należałoby mówić o „mocy wyznaczonej na podstawie transformaty falkowej” lub ew. „mocy transformaty falkowej” (w domyśle transformaty sygnału EEG). Na tej samej stronie użyto też słowa „interictalny” zamiast „międzynapadowy”.

Wszystkie moje uwagi krytyczne i dyskusyjne w żadnym stopniu nie wpływają na jednoznacznie pozytywną ocenę recenzowanej pracy. Stwierdzam, że rozprawa „Ilościowa analiza EEG pacjentów z napadami nieświadomości” spełnia wymagania stawiane rozprawom doktorskim zgodnie z ustawą Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce oraz wnioskuję o przyjęcie tej rozprawy i dopuszczenie mgr. inż. Pawła Głąby do publicznej obrony.

