



RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ
DLA RADY DYSCYPLINY NAUKOWEJ INFOMATYKA TECHNICZNA
I TELEKOMUNIKACJA POLITECHNIKI GDAŃSKIEJ

Tytuł rozprawy: *Oryginalny:*

**Identifying objective EEG and eye-tracking biomarkers
for modulation of cognitive functions**

W języku polskim:

**Identyfikacja obiektywnych biomarkerów EEG i śledzenia oczu do
modulacji funkcji poznawczych**

Autor rozprawy: mgr inż. Nastaran Hamedisheihani

Promotor: dr hab. inż. Michał T. Kucewicz

I. Jaki jest problem naukowy (teza) rozprawy i czy został on trafnie i jasno sformułowany?

Recenzowana praca doktorska skupia się na ocenie funkcji poznawczych osób z padaczką poprzez rejestrowanie i analizę sygnałów fizjologicznych, takich jak elektroencefalografia (EEG), elektroencefalografia śródczaszkowa (iEEG) oraz pupilometria. Autorka rozprawy postuluje, że techniki te są bardziej skuteczne niż inne obecnie stosowane metody badania funkcji poznawczych, które opierają się głównie na ocenach behawioralnych i neuropsychologicznych, i które są mniej obiektywne, zależne od kontekstu, a także niedostatecznie odwzorowują chwilowe zmiany stanów poznawczych.

Tezą pracy jest wykazanie, że odpowiednie techniki cyfrowego przetwarzania sygnałów, oraz wybrane paradygmaty uczenia maszynowego oraz metody statystyki walidacyjnej mogą służyć do opracowania ilościowych biomarkerów, które umożliwiają obiektywną ocenę sprawności poznawczej oraz jej zmienności związanej ze sprawnością pamięciową u różnych osób ze diagnozowaną padaczką i podczas różnych prób badawczych.

W celu wykazania postulowanej tezy sformułowano następujące hipotezy badawcze:

- H1: Parametry spektralne sygnału EEG różnią się między grupami osób cechujących się różnymi poziomami sprawności poznawczej,
- H2: Zmiany średnic źrenic odzwierciedlają zmienność sprawności pamięciowej w poszczególnych próbach pamięciowych,
- H3: Parametry fizjologiczne uzyskane z rejestracji EEG, iEEG oraz reakcji źrenic zawierają informacje o sprawności poznawczej i pamięciowej; parametry te można opisać w postaci ilościowej za pomocą metod statystycznych,

- H4: Parametry fizjologiczne wyznaczone na podstawie zmian średnicy źrenicy dostarczają informacji o sprawności pamięciowej, które są zgodne z parametrami wyznaczanymi na podstawie analizy sygnału iEEG.

Rozprawa składa się z sześciu rozdziałów. Pierwsze cztery rozdziały opisują kontekst i motywację podjętych badań, charakteryzują funkcje poznawcze i związane z nimi procesy fizjologiczne oraz metody ich pomiaru. Rozdział 5. składa się z kopii dwóch publikacji naukowych: jednej poświęconej analizie fal theta w sygnale EEG u pacjentów z padaczką i drugiej dotyczącej analizy zmian średnicy źrenicy jako wczesnego biomarkera sprawności pamięciowej. W zaproponowanym układzie pracy jasno sformułowano przedmiot badań i opisano stan dziedziny. Wyniki badań zreferowano w załączonych publikacjach, a w rozdziale końcowym pracy podsumowano wyniki pracy i wskazano możliwe kierunki rozwoju badań podjętych w rozprawie.

II. **Czy autor rozwiązał postawiony problem i czy użył do tego właściwych metod dowodząc, że posiadał umiejętności związane z metodyką i metodologią prowadzenia badań naukowych?**

Autorka rozprawy udowodniła sformułowane hipotezy na drodze dwóch wątków badawczych (Study I i Study II) i zastosowała następujące metody badawcze w celu ich wykazania.

Wątek badawczy I. (Study I)

W ramach tego wątku badawczego wykazano hipotezę pierwszą oraz trzecią. Hipotezy te wykazano na podstawie analizy sygnałów elektrycznych mózgu i wyznaczonych na ich podstawie biomarkerów charakteryzujących sprawność poznawczą badanych osób.

W badaniu wzięło udział 86 pacjentów z padaczką. Sprawność poznawczą przeprowadzono z wykorzystaniem zadań testu *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery* (CANTAB), za pomocą którego badano następujące funkcje poznawcze:

- pamięć rozpoznawania wzrokowego (DMS, ang. *Delayed Match to Sample*), tj. jak dobrze dana osoba rozpoznaje złożone, abstrakcyjne wzory w ciągu różnych kształtów,
- wizualno-przestrzenną pamięć roboczą (SSP, ang. *Spatial Span*), tj. zdolność osoby do zapamiętania sekwencji obiektów i ich lokalizacji,
- funkcje wykonawcze (SWM ang. *Spatial Working Memory*), tj. umiejętność strategicznego wykorzystywania pamięci do rozwiązywania problemów i aktualizowania informacji.

Wyniki behawioralne przeliczono na znormalizowane wielkości z-score względem wieku i płci. Następnie uczestników podzielono na trzy grupy: wysoka sprawność ($z > +1$), sprawność w normie ($-1 \leq z \leq +1$) oraz mała sprawność ($z < -1$). Pozwoliło to na ilościowe porównanie sprawności poznawczej mózgu osób o wysokiej sprawności i osób z zaburzeniami funkcji poznawczych.

Podczas wykonywania zadań CANTAB rejestrowano elektryczną aktywność mózgu osób badanych za pomocą 31-kanalowej rejestracji EEG. Zarejestrowane sygnały poddano następnie filtracji pasmowej oraz kolejnym etapom analizy sygnałów, które obejmowały:

- analizę niezależnych składowych (ICA), w celu wyodrębnienia istotnej aktywności mózgowej z artefaktów,
- analizę spektralną, w celu podziału sygnałów na siedem pasm spektralnych,
- ocenę statystyczną w celu określenia statystycznie istotnych różnic między danymi zebranymi od uczestników badań.

W ww. badaniach wykazano, że u osób z grupy o małej sprawności poznawczej zarejestrowano mniejszą energię w pasmie fal theta (4-8 Hz) w porównaniu z osobami z grupy o dobrych wynikach. W ten sposób Autorka potwierdziła przydatność parametrów spektralnych EEG jako obiektywnego biomarkera zdolności poznawczej. Zatem wykazała pierwszą hipotezę badawczą.

Za właściwe uznaję metody badawcze zastosowane do wykazania hipotezy 1, a w szczególności:

- wykorzystanie uznanego testu CANTAB zapewniło standaryzację badań i ilościowe porównanie testów behawioralnych z zapisami elektrofizjologicznymi,
- pasmowo-przepustową filtrację cyfrową,
- przeprowadzenie dwuczynnikowej analizy ANOVA, która umożliwiła wskazanie istotnych statystycznie zależności pomiędzy pasmem fal theta częstotliwości wynikami w ww. testach behawioralnych CANTAB.

Natomiast proszę o podanie pełniejszego uzasadnienia dla zastosowanej Analizy Składowych Niezależnych (ICA) oraz sposobu implementacji tej metody. Wymaga ona określonych założeń co do liczby źródeł sygnałów, ich statystycznej niezależności oraz parametrów statystycznych rozdzielanych sygnałów.

Wątek badawczy II. (Study II)

W ramach drugiego wątku badawczego (Study II) wykazano hipotezy badawcze: H2, H3 oraz H4.

Dla wykazania hipotezy 2. przeprowadzono eksperyment z udziałem osób z padaczką polegający na badaniu pamięci werbalnej (ang. *Verbal Free Recall*), w którym uczestnicy badania mieli za zadanie odtworzenie jak największej liczby spośród prezentowanych krótko słów z listy 12 rzeczowników. Podczas tego badania rejestrowano rozwartość źrenicy z częstością próbkowania 150 Hz. Wyniki uzyskane dla poszczególnych osób podzielono na wynik dobry (liczba zapamiętanych słów $n \geq 5$) i wynik zły (liczba zapamiętanych słów $n \leq 4$). Następnie zbadano statystyczną zależność tych wyników ze zmiennością rozwarcia źrenic. Wykazano, że zmiana rozmiaru źrenic odzwierciedla zmienność sprawności pamięciowej w poszczególnych próbach (trial-by-trial).

W zakresie hipotezy 3 wykazano, że parametry widmowe wydzielone z sygnałów EEG, iEEG oraz zmienności rozmiaru źrenic zawierają istotne statystycznie informacje o sprawności

poznawczej i pamięciowej osób badanych. W badaniach tych zastosowano uczenie maszynowe (maszynę wektorów nośnych, ang. *Support Vector Machine*) do klasyfikacji wyników na klasy wyników dobrych i złych) oraz krótkookresową analizę widmową Fouriera (do wyznaczania mocy sygnału iEEG w podpasmach. Badania te przeprowadzono uprzednio synchronizując ww. sygnały różnych modalności, które były próbkowane z różną częstotliwością, tj. EEG (256 Hz), iEEG (32 kHz) i pupilometria (150 Hz). Z uwagi na małą liczbę danych uczących (pozyskanych od N=7 osób) do trenowania klasyfikatora SVM zastosowano technikę *Leave-Pairs-Out*.

Na podstawie badań prowadzonych dla wykazania hipotezy 3 wykazano również hipotezę 4. Zauważono, że sygnał zmienności rozmiaru źrenicy dostarcza zgodnych informacji o sprawności pamięciowej z parametrami wyznaczonymi dla energii w podpasmach sygnału iEEG. Skuteczność analizy przeprowadzonej na podstawie obu modalności oceniano za pomocą miary F1-score. Uzyskano zatem obiektywną miarę zgodności pomiędzy wynikami uzyskanymi z inwazyjnej rejestracji iEEG (uważanej za złoty standard) oraz badania nieinwazyjnego jaką jest pupilometria.

III. Czy tematyka rozprawy jest aktualna i dostatecznie ważna?

Badania przeprowadzone w rozprawie można uznać za kluczowe dla procedur medycznych związanych z opieką i rehabilitacją pacjentów ze zdiagnozowaną padaczką. Zaburzenia funkcji poznawczych osób z padaczką są główną przyczyną oddziałującą negatywnie na wiele aspektów pogarszających jakość życia tych osób.

Autorka rozprawy wytyczyła kierunek badań polegający na wykorzystaniu różnych modalności (EEG, iEEG i pupilometria), które można w odpowiednio dobranych eksperymentach pozyskać od osób z padaczką. Jak zaznaczono tradycyjne, procedury medyczne opierają się głównie na badaniach behawioralnych, które stanowią jedynie pośredni sposób oceny mechanizmów elektrofizjologicznych warunkujących sprawność poznawczą u osób ze stwierdzoną padaczką.

Autorka w szczególności pokazała, że pupilometria, po jej szerszej walidacji (dla $N \gg 7$), może stanowić ważną, nieinwazyjną technikę oceny sprawności poznawczej pacjentów. Badania te mogą stanowić podstawę do opracowania odpowiednio czułych i niezawodnych biomarkerów we współczesnych badaniach nad epilepsją, tj. chorobą diagnozowaną u ok. 1% populacji.

IV. Na czym polega oryginalny dorobek autora i jakie jest jego znaczenie poznawcze lub przydatność praktyczna dla nauki bądź techniki?

Tematyka badań podjętych w rozprawie jest istotna i posiada duży potencjał aplikacyjny zarówno w badaniach klinicznych jak i rozwoju narzędzi informatycznych dla potrzeb inżynierii biomedycznej.

Za oryginalny dorobek Autorski rozprawy uważam:

- wykazanie, że miary wyznaczone na podstawie analizy sygnałów biomedycznych mogą stanowić ważne uzupełnienie badań behawioralnych, które dostarczają jedynie pośrednich informacji o stanie kognitywnym pacjenta. Natomiast pomiary biosygnałów i ich analiza

umożliwiają ciągłe monitorowanie procesów neurofizjologicznych w badaniach sprawności pamięciowej u osób z padaczką,

- wykazanie, że pupilometria jest równie skuteczną techniką badania sprawności pamięciowej u osób z padaczką co sygnały pozyskane z wewnątrzczaszkowej rejestracji EEG i stanowi nowy, nieinwazyjnie wyznaczany biomarker w ocenie tej sprawności; wyniki uzyskane w tym wątku badawczym są silnym argumentem za szerszym wdrażaniem pupilometrii w praktyce klinicznej i edukacyjnej,
- wskazanie kierunku badań, potwierdzonych uzyskanymi wynikami, które mogą stanowić podstawę do opracowania nowej klasy interfejsów człowiek-komputer, które znajdują zastosowanie w diagnozie schorzeń neurologicznych oraz rehabilitacji osób dotkniętych tymi schorzeniami,
- możliwość wykorzystania badań podjętych w rozprawie w rozwoju nowych metod nauczania, dopasowanych do indywidualnych możliwości zarówno zdrowych jak i osób z niepełnosprawnością powodowaną schorzeniami neurologicznymi.

V. Czy rozprawa świadczy o dostatecznej wiedzy autora, wiedzy na zaawansowanych poziomie, o charakterze podstawowym dla dziedziny nauk technicznych oraz o charakterze szczegółowym, odpowiadającej obszarowi prowadzonych badań naukowych?

Rozprawa doktorska świadczy o szerokiej i interdyscyplinarnej wiedzy autorki z obszarów informatyki technicznej, inżynierii biomedycznej oraz neurofizjologii. Autorka rozprawy wykazała się biegłością w stosowaniu nowoczesnych metod obliczeniowych, planowaniu eksperymentu i analizie danych biomedycznych.

Wykazała się szczegółową wiedzą w dziedzinie nauk technicznych w zakresie:

- wykorzystania metod cyfrowego przetwarzania sygnałów takich jak: filtracja cyfrowa, analiza składowych niezależnych i przekształcenie Fouriera, które zastosowała do przetwarzania sygnałów różnych modalności (EEG, iEEG oraz danych pozyskanych z pupilometrii),
- zastosowania sieci typu SVM, które użyto do klasyfikacji danych medycznych z wykorzystaniem walidacji krzyżowej Leave-Pairs-Out (w przypadku jednej z analiz z uwagi na mały zbiór danych trenujących),
- wykorzystania narzędzi statystyki walidacyjnej oraz narzędzi wnioskowania statystycznego, w tym modelu ANOVA do badania istotności statystycznej wyników.

VI. Czy rozprawa obejmuje najnowsze osiągnięcia nauki i świadczy o znajomości współczesnej literatury z dyscypliny naukowej, której dotyczy?

Wykaz literatury zamieszczonej w pracy liczy 115 pozycji. Obejmuje on szeroki, interdyscyplinarny zakres tematyczny, m.in. neuropsychologię, informatykę, uczenie maszynowe i statystykę walidacyjną. Duża liczba publikacji w tym wykazie to prace z ostatnich kilku lat. Świadczy to o dokonanych przez Autorkę rozprawy przeglądzie najnowszego stanu wiedzy w tematyce rozprawy. Na podstawie tego przeglądu literatury można wyodrębnić i porównać aktualnie publikowane prace w czasopiśmie międzynarodowych z badaniami i publikacjami Autorki rozprawy, które plasują się w głównym nurcie badań światowych w zakresie badania

schorzeń neurologicznych. Zauważono jednak, że Autorka nie zamieściła prac badaczy krajowych w tematyce rozprawy (z wyłączenie promotora rozprawy). Rekomenduję poszerzyć wiedzę o ten zakres prac badawczych.

VII. Jakie są wady i słabe strony rozprawy?

Nie zgłaszam uwag do koncepcji i metodologii badań opisanej w recenzowanej rozprawie.

Za wady nie podważające mojej pozytywnej oceny o całości pracy uważam:

1. Tytuł rozprawy w brzmieniu: *Identyfikacja obiektywnych biomarkerów EEG i śledzenia oczu do modulacji funkcji poznawczych* nie odpowiada zawartości merytorycznej pracy. Określenie *śledzenie oczu* (w wersji angielskiej tytułu *eye-tracking*) jest częściej stosowany w odniesieniu do śledzenia ruchu gałek ocznych, a w pracy Autorka stosuje pupilometrię. Również określenie *modulacja funkcji poznawczych* odnosi się do badań, których *de facto* nie doszukałem się w rozprawie. W tytule rozprawy nie ma również mowy, że przeprowadzone badania dotyczą pacjentów ze zdiagnozowaną padaczką, warto ten fakt uwzględnić w tytule rozprawy. Proponuję rozważenie następującego tytułu rozprawy: *Identyfikacja obiektywnych biomarkerów funkcji poznawczych u pacjentów z padaczką na podstawie biosygnalów EEG, iEEG oraz pupilometrii*.
2. W pracy nie przeprowadzono dyskusji nad dokładnością pomiaru średnicy źrenicy u badanych pacjentów. Należy zauważyć, że zmiany tej wielkości są rzędu pojedynczych milimetrów. Jeżeli proponuje się zastosowanie tej modalności jako istotnego biomarkera to taka analiza powinna zostać przeprowadzona.
3. W wielu miejscach pracy Autorka pisze o pomiarach dynamiki zmian wielkości źrenicy podczas gdy w pracy nie bada się ilościowych parametrów dynamicznych (np. szybkości zmian) tylko wartości wielkości źrenicy w wybranych momentach czasowych.

VIII. Do której z następujących kategorii Recenzent zalicza rozprawę?

Praca ma charakter interdyscyplinarny i jej główne osiągnięcia mieszczą się w zakresie oryginalnego zastosowania metod obliczeniowych w tym cyfrowego przetwarzania sygnałów i uczenia maszynowego w obiektywizacji badań medycznych w obszarze neurologii. W dyscyplinie Informatyka techniczna i telekomunikacja rozprawę zaliczam do kategorii spełniającej wymagania stawiane rozprawom doktorskim w dziedzinie nauk inżyniersko-technicznych. Gdyby rozprawa była bronią w dyscyplinie Inżynieria Biomedyczna, pracę zakwalifikowałbym jako wyróżniającą.

Wniosek końcowy

Autorka wykazała hipotezy badawcze na drodze badań eksperymentalnych z udziałem pacjentów z padaczką. Udowodniła, że na podstawie rejestracji biosygnalów EEG, iEEG oraz pupilometrii można opracować, stosując odpowiednie narzędzia informatyczne, ilościowe biomarkery do oceny sprawności poznawczej pacjentów z padaczką. Za szczególnie wartościowe uznaję wyniki, w których wykazano, że pupilometria, jako badanie nieinwazyjne sprawności pamięciowej, ma podobną wartość dyskryminacyjną jak parametry widmowe wyznaczane na podstawie sygnału

iEEG. Autorka rozprawy zastosowała odpowiednią metodologię badawczą, w której umiejętnie połączyła narzędzia obliczeniowe takie jak: cyfrowe przetwarzanie sygnałów, statystykę matematyczną i uczenie maszynowe do wykazania hipotez pracy.

Stwierdzam, że rozprawa doktorska mgr. inż. Nastaran Hamedisheihani spełnia wymagania Ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, Dz. U. z 2024 r. poz. 1571, z późniejszymi zmianami. Wnioskuje do Rady Dyscypliny Naukowej Informatyka Techniczna i Telekomunikacja Politechniki Gdańskiej o dopuszczenie recenzowanej rozprawy doktorskiej do publicznej obrony.

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'F. S. Hamedisheihani', written in a cursive style.