

Prof. dr hab. Włodzisław Duch
Katedra Informatyki Stosowanej i Laboratorium Neurokognitywne
Uniwersytet Mikołaja Kopernika, Toruń

Recenzja osiągnięć naukowych doktor Elżbiety Olejarczyk,
w związku z ubieganiem się o stopień doktora habilitowanego, w dziedzinie
nauk inżynieryjno-technicznych, dyscyplinie inżynieria biomedyczna,
opracowana na prośbę Instytutu Biocybernetyki i Inżynierii Biomedycznej

Toruń, 5 lipca 2021

Dr Elżbieta Olejarczyk ukończyła studia magisterskie z fizyki na Uniwersytecie Warszawskim w 1990 roku. Od 1999 roku była zatrudniona w Instytucie Biocybernetyki i Inżynierii Biomedycznej im. Macieja Nałęcz PAN (IBIB), zajmując się głównie analizą sygnałów elektroencefalograficznych (EEG). Tam też obroniła doktorat z nauk technicznych w 2013 roku, na podstawie rozprawy: „Analysis of EEG signals using fractal dimension”. Przed doktoratem odbyła jeden długi staż naukowy w latach 1993-97 w University of L’Aquila, a po doktoracie w latach 2011-13 cztery kilkumiesięczne staże, trzy we Włoszech (w Chieti i Rzymie) i jeden w Finlandii (Politechnika Tempere).

Rozprawa habilitacyjna dr Olejarczyk oparta jest na cyklu 12 tematycznie powiązanych publikacji oraz wdrożeniu trzech programów komputerowych, traktowanym jako osiągnięcie techniczne. Wszystkie publikacje mają współautorów, w 7 z nich habilitantka jest pierwszym autorem. Z oświadczeń wynika, że w 8 pracach współautorskich jej wkład był dominujący lub przynajmniej równorzędny z innymi autorami. Jedynie w 3 pracach, napisanych z włoskimi współpracownikami jej udział oceniany był jako mniej znaczący. Wszystkie publikacje są w dobrych międzynarodowych czasopismach, które na liście ministerialnej mają 100 lub 140 punktów.

Chociaż badania elektroencefalograficzne aktywności ludzkiego mózgu prowadzone są od prawie 100 lat analiza EEG jest nadal trudnym zagadnieniem, wymagającym wyrafinowanych metod matematycznych i programów komputerowych. W ostatnich latach widać tu wielki postęp, zarówno dzięki lepszym parametrom samego sprzętu, dostępności wielkich baz danych uzyskanych w różnych warunkach dla osób zdrowych, cierpiących na różne zaburzenia pracy mózgu, w różnych stanach świadomości, jak i dzięki nowym metodom analizy sygna-

łów i gotowym pakietom oprogramowania. Stwarza to nadzieje na znacznie szersze zastosowanie EEG w diagnostyce medycznej.

Starsze prace dr Olejarczyk z lat 2008-2012 dotyczyły wpływu anestezji wziewnej na bioelektryczną aktywność mózgu, a w szczególności zmianie wymiaru fraktalnego liczonego metodą Higuchiego w zależności od głębokości anestezji. Nowsze publikacje dotyczą metodologicznych aspektów zapisów i analizy sygnału EEG, analizy połączeń funkcjonalnych w mózgu i graficznej reprezentacji aktywnych procesów. Jest to obecnie bardzo aktualny kierunek badań. Sformułowano wiele nowych metod opartych na analizie własności sieci połączeń funkcjonalnych, wyodrębniła się nowa dyscyplina określana mianem „network neuroscience”. Temat rozprawy jest więc bardzo aktualny i ważny dla rozwoju inżynierii biomedycznej.

Zastosowania wymiaru fraktalnego były kontynuacją badań rozpoczętych przez panią Olejarczyk w pracy doktorskiej. Algorytm Higuchiego jest co prawda prosty i dobrze znany, ale warto docenić jego praktyczne zastosowania. W projekcie SENSATION w ramach 6 Programu Ramowego EU wdrożono opracowane przez dr Olejarczyk oprogramowanie na platformie Technologias de Microelectronica, przeznaczone do monitorowania stanów świadomości (czujności, snu i głębokości anestezji) a w 2005 roku złożony został wniosek patentowy na metodę monitorowania głębokości anestezji. Badanie wpływu różnych anestetyków wziewnych prowadzone było we współpracy z ekspertami ze Śląskiej Akademii Medycznej, Kliniką Neurologii i Epileptologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie oraz Politechniką Tempere w Finlandii. Wyniki podsumowano w publikacji „Evaluation of the EEG-signal during volatile anaesthesia: methodological approach” (Biocybernetics and Biomedical Engineering, 2009), w której wkład dr Olejarczyk był na deklarowanym poziomie 75%. Chociaż metoda Higuchiego ma istotne zalety – do analizy wystarczy krótkie zapisy EEG – w omawianej pracy testy zrobiono na niewielkiej grupie 12 pacjentów z użyciem tylko 4 elektrod EEG. Analiza obejmowała nie tylko wymiar fraktalny, ale też koherencję fazową, spectrogramy, scalogramy i marginały czaso-przestrzenne. Szkoda, że ta praca przeszła właściwie niezauważona i ma niewiele cytowań.

Złożoność sygnałów EEG była przedmiotem dwóch publikacji w czasopiśmie Plos One 2014 i 2015 roku w czasie stażu w grupie prof. Zappasodi we Włoszech. Pierwsza z nich: „Fractal dimension of EEG activity senses neuronal impairment in acute stroke”, ma 6 współautorów, a dr Olejarczyk jest w niej drugim autorem o największym deklarowanym wkładzie.

Ta praca ma obecnie 113 cytowań. Publikacja „Age-related changes in electroencephalographic signal complexity” w tym samym czasopiśmie miała 5 współautorów i oparta była na eksperymentach przeprowadzonych przez grupę włoską. Tu wkład dr Olejarczyk jest mniejszy. W obu tych publikacjach jej wkład dotyczył głównie analizy danych przy wykorzystaniu wymiaru fraktalnego.

Kolejne dwie publikacje wykonane zostały z grupą włoską w 2017 roku. W pierwszej z nich „Neuronal electrical ongoing activity as a signature of cortical areas” w *Brain Structure and Function* brało udział 6 osób, a wkład dr Olejarczyk był niezbyt duży. Praca została wysłana w 2015 roku, ale została opublikowana dopiero dwa lata później. Autorzy twierdzą, że to pierwsza praca, w której próbowano rozróżnić funkcjonalne obszary kory mózgu (w tym przypadku tylko dwa, S1 i M1) na podstawie neuronalnej dynamiki a nie ich budowy cytoarchitektonicznej. Tymczasem były już prace wcześniejsze, zwracające uwagę na rolę synchronizacji i związanej z tym specyfiki widm różnych obszarów mózgu, np. publikacja Siegel, Donner, Engel (2012), „Spectral fingerprints of large-scale neuronal interactions” z *Nature Reviews Neuroscience*, a zwłaszcza praca Keitel i Gross (2016), „Individual Human Brain Areas Can Be Identified from Their Characteristic Spectral Activation Fingerprints” z *Plos Biology*, obejmująca całą korę, w której analizowano dane magnetoencefalograficzne.

W publikacji „Comparison of connectivity analyses for resting state EEG data” w *Journal of Neural Engineering* z 2017 roku rola dr Olejarczyk była wiodąca. Badano w niej głównie nieliniowe charakterystyki sygnału EEG oparte na miarach teorii informatycznych, wielowymiarowej warunkowej informacji wzajemnej, określanej też jako *multivariate transfer entropy*, porównując miary synchronizacji i przepływu informacji. Ta praca pokazała wyraźnie zalety podejścia opartego na analizie przepływu informacji, które dzięki dostępności gotowych programów pozwalających na ich obliczenia stają się coraz bardziej popularne.

W trzeciej publikacji z 2017 roku „The EEG split alpha peak: phenomenological origins and methodological aspects of detection and evaluation” w *Frontiers of Neuroscience* wkład dr Olejarczyk był dominujący, neurologzy przedstawili jej problem i przygotowali dane do analizy. Ta praca zawiera kilka ważnych wniosków dotyczących technicznych aspektów zapisu EEG: umieszczenia elektrod referencyjnych i wpływu długości okienek czasowych na wyniki analizy widm EEG i odkrycia źródeł odpowiedzialnych za obserwowaną aktywność. Oscylacje w paśmie alfa różniące się o zaledwie 1 Hz dają przy odpowiednio dobranych parametrach

wyraźnie rozdzielne maksima w widmie FFT. W pracy przedstawiono dwie hipotezy powstania tego zjawiska: mogą być dwa niezależne źródła w różnych półkulach mózgu, niekoniecznie zlokalizowane w obszarze potylicznym gdzie najczęściej znajdujemy źródła oscylacji w paśmie alfa, nieco różnych częstotliwości mogą wynikać z lokalnej struktury połączeń lub z interakcji obszarów skroniowych i ciemieniowych z potylicznymi. Być może jest to część interakcji wynikających z aktywacji różnych sieci rozległych, które synchronizują aktywności odległych obszarów wykorzystując precyzyjne częstotliwości, ale próba identyfikacji takich sieci nie została w tej pracy podjęta.

Nowym tematem, przedstawionym w publikacji „Graph-based analysis of brain connectivity in schizophrenia” w *Plos One* z 2017 roku, w której wkład dr Olejarczyk wynosił aż 80%, była analiza grafowa różnic pomiędzy funkcjonalnymi połączeniami osób zdrowych i cierpiących na schizofrenię. Porównano różne metody analizy połączeń funkcjonalnych oparte na wskaźnikach synchronizacji fazowej (Phase-Locking Value, PLV), opóźnienia fazy (Phase-Lag Index, PLI), oraz kierunkowej funkcji przejścia (Directed Transfer Function, DTF), oraz trzech transformacjach sygnału EEG zmieniających punkt referencyjny sygnału (CSD, current source density, AVERAGE, average reference electrode, oraz REST, reference electrode standardization). Chociaż wszystkie wyniki pokazują istotne różnice pomiędzy osobami zdrowymi i chorymi widać też znaczne różnice pomiędzy otrzymanymi grafami w zależności od stosowanych metod. Szczegółowa analiza siły połączeń funkcjonalnych, współczynników klasteryzacji i charakterystycznych długości ścieżek pokazała zalety wybranych kombinacji indeksów i transformacji sygnałów. Ta publikacja była cytowana już 60 razy i jej popularność wyraźnie rośnie. To w mojej opinii najważniejszy przyczynek dr Olejarczyk do metodologii analizy EEG przydatnej do celów diagnostycznych. Niestety badania zrobiono na niewielkiej grupie pacjentów za pomocą prostego, 19-kanałowego EEG, nie dało się więc zrobić lokalizacji źródeł. Chociaż ma to znaczenie dla praktyki klinicznej bardziej wiarygodne podejście powinno zacząć od badań większej grupy z wielokanałowym EEG i pokazać, że pomimo uproszczenia rezultatów będą podobne. Czemu w tych porównaniach nie uwzględniono wielowymiarowej metod transferu entropii, która tak dobrze wypadła we wcześniejszej pracy?

Ostatnie 3 prace związane są z współpracą z Departamentem Psychiatrii Uniwersytetu w Grenoble, gdzie w ramach terapii pacjentów z depresją jednobiegunową (MDD) lub chorobą afektywną dwubiegunową (BP) zastosowano przezczaszkową stymulację magnetyczną

(rTMS) grzbietowo-bocznej części kory przedczołowej w lewej półkuli (LH dlPFC). Analiza EEG miała na celu pokazanie zmian organizacji funkcjonalnej połączeń w mózgu. Są to prace wykonane w grupie pięciu bądź sześciu osób z kilku centrów badawczych w Grenoble oraz dwóch studentek AGH w Krakowie, wykonujących prace magisterskie pod kierunkiem dr Olejarczyk. Jej wkład w te publikacje określany jest w oświadczeniach na 25-30% i związany jest z koncepcją publikacji, analizą EEG jak i napisaniem manuskryptu, można go więc uznać za kluczowy. Zastosowano w nich te same techniki co w pracach wcześniejszych: w pierwszej analizie fraktalną, w drugiej wskaźnik PLV a w trzeciej metodę DTF.

W pierwszej z tych publikacji, „Complexity analysis of EEG data in persons with depression subjected to transcranial magnetic stimulation” w *Frontiers of Physiology* z 2018 pokazano różnice wymiaru fraktalnego pomiędzy pacjentami pozytywnie reagującymi na terapię rTMS i nie wykazującymi takiej reakcji. Po 20 sesjach wymiar fraktalny zmniejszył się we wszystkich pięciu pasmach częstotliwości, co zbliżyło wyniki pacjentów do wyników osób zdrowych. Niestety liczebność grupy była bardzo mała, np. zaledwie ośmiu pacjentów w grupie MDD, z czego tylko połowa zareagowała pozytywnie po 20 sesjach stymulacji rTMS. Odchylenie standardowe wartości wymiaru fraktalnego było na poziomie 0.06%, dzięki czemu wyniki uznano za statystycznie istotne. To nadzwyczaj mała wartość. W kilku znanych mi pracach wykorzystujących metodę Higuchiego do analizy fraktalnej EEG w depresji odchylenia standardowe były raczej na poziomie 1-6%, czyli do 100 razy większe.

W drugiej publikacji „EEG phase synchronization in persons with depression subjected to transcranial magnetic stimulation” w *Frontiers in Neuroscience* w 2019 roku te same dane przeanalizowano przy użyciu wskaźnika synchronizacji fazowej PLV w celu zbadania wpływu terapii rTMS na połączenia funkcjonalne. Wykorzystano wybrane jednonominutowe fragmenty „najlepszej jakości” z każdego 15-minutowego zapisu 64 kanałów EEG. Analiza grafowa pokazała różne reakcje pacjentów na stymulację rTMS. Wyniki zobrazowano na wykresach kołowych pokazujących różnice pomiędzy najsilniejszymi funkcjonalnymi połączeniami ocenianymi wskaźnikiem PLV w paśmie beta i gamma przed i po terapii. Ocena takich zmian jest ważna dla prognozowania sukcesu terapii, jednak nie próbowano dociekać głębszych przyczyn, które są za to odpowiedzialne.

Ostatnia publikacja „The Impact of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Functional Connectivity in Major Depressive Disorder and Bipolar Disorder Evaluated by Directed

Transfer Function and Indices Based on Graph Theory” w *International Journal of Neural Systems* z 2020 roku ma podobny charakter do poprzednich, ale wykorzystuje kierunkową funkcję przejścia DTF. Wyniki tych badań są interesujące, trzy zastosowane wskaźniki – wymiar faktlany, PLV i DTF - na których oparto analizę grafową funkcjonalnych połączeń w mózgu można uznać za komplementarne, ale te badania należy traktować jako pilotażowe. Ich interpretacja nie jest łatwa, wyniki dają się tylko częściowo uzgodnić. Autorzy w konkluzjach piszą o licznych pomysłach dalszych badań na większej grupie pacjentów uwzględniając inne wskaźniki. Analiza neurodynamiki na poziomie elektrod może nie być wystarczająca. Analizy grafowe po rekonstrukcji źródeł sygnału powinny dać rezultaty umożliwiające bardziej wnikliwą interpretację. Zastanawia wspomniany już brak wzmianek o zastosowaniu metod opartych na wielowymiarowej analizie transferu entropii.

Pomimo tych zastrzeżeń uważam, że ostatnie badania dr Olejarczyk zmierzają w dobrym kierunku wartym dalszego rozwoju. Widać to też w opublikowanych w tym roku dwóch kolejnych pracach z grupą psychiatrów z Wilna, „Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on fronto-posterior and hemispheric asymmetry in depression” z *Biomedical Signal Processing and Control*, oraz „Statistical Analysis of Graph-Theoretic Indices to Study EEG-TMS Connectivity in Patients With Depression” z *Frontiers in Neuroinformatics*.

Narzędzie „Harzing’s Publish or Perish”, które uwzględnia również cytowania w pracach konferencyjnych, na początku lipca 2021 roku znajdowało 93 publikacje dr Olejarczyk, liczba cytowań tych prac przekraczała 700, zaś indeks Hirscha równy był 14. Ważny jest też wzrost liczby cytowań w kolejnych latach. W 2020 roku było prawie dwa razy więcej cytowań niż w 2018 roku i około 4 razy więcej niż w 2016 roku. W Semantic Scholar (Allen Institute for AI) indeks Hirscha był równy 13 i cytowań było mniej, około 500, podano też liczbę „cytowań o dużym wpływie” (*influential citation*), która wynosiła 15. W bazie Scopus było 35 dokumentów i 363 cytowania, oraz indeks $h=10$.

W sumie 12 publikacji przedstawionych jako osiągnięcie habilitacyjne to znaczący dorobek naukowy w ważnej i bardzo aktualnej specjalności inżynierii biomedycznej, w której nie mamy w Polsce wielu ekspertów. Dr Olejarczyk współpracuje z neurologami, pomagając im w analizie rzeczywistych danych EEG. Jej publikacje wniosły liczne nowe elementy do badań neurodynamiki, które mogą być przydatne w ocenach klinicznych. Ogólną wadą większości publikacji przedstawionych jako osiągnięcia badawcze dr Olejarczyk jest bardzo mała liczeb-

ność badanych, a dane EEG zbierany były z wykorzystanie prostych urządzeń o niewielkiej liczbie elektrod. Używane w publikacjach dr Olejarczyk algorytmy można było testować na publicznie dostępnych, dużych zbiorach danych.

Oprócz badań sygnałów EEG dr Olejarczyk zajmowała się też zastosowaniem wymiaru fraktalnego do innych sygnałów, zarówno fMRI i SPECT, analiz histopatologicznych, jak i szeregów czasowych indeksów giełdowych. Metody, które stosowała w swoich pracach, poczynając od wymiaru fraktalnego do analiz sieciowych, są coraz bardziej wyrefinowane. Rezultaty swoich prac prezentowała na 21 konferencjach zagranicznych i 10 krajowych, oraz zaproszonych wykładach we Włoszech i USA. Brała udział w dwóch międzynarodowych projektach, jest członkiem rady redakcyjnej „*Frontiers in Human Neuroscience*”, w autoreferacie wspomina też o czasopiśmie „*Frontiers of Neurology and Neuroscience*”, ale nie mogłem takiego czasopisma znaleźć.

Nie mam wątpliwości, że dr Olejarczyk posiada kwalifikacje do samodzielnej pracy naukowo-badawczej. Uznanie dla jej wyników naukowych w ostatnich latach szybko wzrasta. Przedstawiony mi do oceny materiał uważam za w pełni wystarczający, by spełnić ustawowe i zwyczajowe wymagania dotyczące nadania jej stopnia doktora habilitowanego.

Włodzisław Duch

Toruń, 4.07.2021