



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 29.09.2022

Recenzja

Przedmiotem recenzji jest rozprawa doktorska mgr Ewy Ratajczak, nosząca tytuł: Microstate Neurodynamics in HRV biofeedback. Promotorem pracy jest Pan Prof. dr hab. Włodzisław Duch. Recenzję opracowano na zlecenie Przewodniczącego Rady Dyscypliny Nauki Fizyczne UMK w Toruniu, Pana Prof. dr. hab. Ireneusza Grabowskiego.

1. Uwagi ogólne

Zagadnienia wchodzące w skład opiniowanej rozprawy dotyczą techniki biofeedback, czyli nowoczesnej metody treningowej polegającej na dostarczaniu człowiekowi informacji zwrotnej o zmianach jego stanu fizjologicznego, podczas wykonywania określonych zadań. Docelowym efektem treningu jest poprawa funkcjonowania organizmu. W niniejszej pracy trening miał na celu wprowadzenie osoby w stan koherencji pomiędzy różnymi rytmemi fizjologicznymi, co znajduje odbicie we wzorcu zmienności rytmu serca (ang. Heart Rate Variability, HRV), który był zwrotnie podawany osobie badanej, w czasie rzeczywistym. Głównym celem pracy było zbadanie wpływu treningu HRV - biofeedback na funkcjonowanie mózgu. W tym celu, funkcjonowanie fizjologiczne badanych było oceniane przy pomocy sygnałów EKG i EEG mierzonych na różnych etapach eksperymentu. Na podstawie tej krótkiej charakterystyki, można stwierdzić, że praca ma charakter interdyscyplinarny, gdyż łączy w sobie wiedzę z różnych dziedzin, takich jak fizyka, fizjologia i medycyna, a także analiza szeregów czasowych. Interdyscyplinarność rozprawy jest dla mnie już jej pierwszą zaletą, gdyż najprawdopodobniej dopiero połączone metody badań z różnych dziedzin nauki będą w stanie doprowadzić do pełnego zrozumienia złożonego układu dynamicznego, jakim jest organizm

człowieka. Drugą, rzucającą się w oczy cechą pracy jest ogromna wiedza doktorantki oraz jej wnikliwość w planowaniu i opisywaniu badań. Cechy te są widoczne we wszystkich częściach pracy - od wstępu po dyskusję. Szerokie wprowadzenie, zakres stosowanych analiz oraz dbałość o szczegóły opisu powodują, że praca ma imponującą objętość - ponad 270 stron, czyli ok dwukrotny rozmiar rozpraw doktorskich w tej tematyce badań.

Chciałbym zatem już na początku tej recenzji wyrazić moje uznanie za ambitne podejście przy pisaniu rozprawy, szeroki zakres analiz oraz całościowe spojrzenie na badane zagadnienie, przez co wkład wnoszony przez opiniowaną pracę w nową dziedzinę wiedzy jest znaczący i wartościowy.

2. Ogólna ocena i struktura pracy

Rozprawa ma typową kolejność rozdziałów, którą rozpoczyna obszerne wprowadzenie do zagadnień omawianych w pracy wraz z motywacją i celami pracy (rozdział 1). Szczegółowe omówienie metod stosowanych w pracy obejmuje rozdział 2. W rozdziale 3 przedstawione są wyniki pracy. Ostatni, 4 rozdział pracy obejmuje dyskusję, a najważniejsze wnioski są zebrane w Podsumowaniu.

Całość omówionej wyżej zawartości pracy robi bardzo dobre wrażenie. Czytając rozprawę można się upewnić co do trzech rzeczy:

- Po pierwsze, wyraźnie widać, że Autorka ma bardzo bogatą i nowoczesną wiedzę. Jest to tym bardziej godne uznania, że kompetencje Doktorantki można umieścić w kilku dyscyplinach: w obszarze planowania badań z udziałem człowieka z uwzględnieniem czynników psychologicznych, następnie w obszarze nowoczesnych metod analizy danych bioelektrycznych, i wreszcie w obszarze podstawowej wiedzy neurofizjologicznej i elektrofizjologicznej.
- Po drugie, praca dowodzi, że Doktorantka ma obszerny warsztat naukowy, pozwalający jej poruszać się samodzielnie zarówno w obszarze rejestracji, analizy i interpretacji wybranych biopotencjałów, jak i z biegłością wykorzystywać nowoczesne techniki treningu biofeedback.

- Po trzecie, Doktorantka wykazuje zdolność do formułowania i dowodzenia oryginalnych hipotez o dużej wartości naukowej, przy czym na szczególne uznanie zasługuje Jej biegłość w dyskutowaniu stawianych hipotez w świetle otrzymanych wyników oraz literatury. W pracy postawione jest 13 hipotez, z których każda jest wnikliwie przedyskutowana.

Przytoczone wyżej stwierdzenia uzasadniają moją zdecydowanie pozytywną opinię o recenzowanej pracy. W kolejnych częściach recenzji spróbuję wykazać, na czym konkretnie opieram przekonanie o wysokiej wartości oraz wspomnę o jej mankamentach.

3. *Opinia szczegółowa*

Pozytywne wrażenie robi już sam wstęp do pracy. Autorka z biegłością przedstawia różne rodzaje biofeedbacku, zgrabnie podsumowane w Tabeli 1.1. Następnie przechodzi do omówienia sygnału zmienności rytmu serca i jego zastosowań w biofeedbacku. Części te zawierają wiele odniesień do literatury i pokazują, że Doktorantka jest na bieżąco ze współczesną wiedzą w temacie, którym się zajmuje. Tym niemniej, w części poświęconej HRV pojawia się parę niedociągnięć. Np. w części 1.2.1 znajduje się odwołanie do Rys. 1, na którym powinny być widoczne załamki N i R w sygnale EKG. Rysunku tego jednak nie ma zamieszczonego w pracy. Z kolei w części 1.2.4.2 przy omawianiu efektów relaksacyjnych, pojawiają się pojęcia takie jak 'coherent/resonant states', low-energy state of the body and mind – pojęcia te nie są w tej części objaśnione, a mogą nie być dla wszystkich zrozumiałe. Dział 1.3 rozpoczyna się intrygującym stwierdzeniem 'Life is chaos. Any healthy biological system can be described in terms of mathematical chaos'. Nie ma tu jednak odniesienia do literatury, przez co nie można zweryfikować tej informacji. Przynajmniej w odniesieniu do organu jakim jest mózg, początkowe doniesienia w latach 80' i 90' o chaotyczności sygnałów EEG, nie wytrzymały próby czasu i obecnie uważa się je za nieprawdziwe. Informacja w pracy jest więc zagadkowa, tym bardziej że w sekcji 1.4.2.2.2 Autorka odwołuje się do pojęcia metastabilności, które obecnie dominuje w wyjaśnieniu zmienności sygnałów EEG. Z kolei w rozdziale 1.3.1.1.2, poświęconym analizie w dziedzinie częstości, równania (1) przedstawiające periodogram metodą Welcha oraz (2) przedstawiające widmo mocy w oparciu o model autoagresyjny, nie mają objaśnionych symboli, a do tego podejrzewam, że oba równania są źle sformatowane, gdyż nie występuje w nich symbol sumowania, a dodatkowo w równaniu (2) moduł sygnału znajduje się w mianowniku, a wydaje się, że powinien być w liczniku.

Również niektóre wzory matematyczne w Tabeli 1.2 (SDNN, SDNN index, HF norm) zapisane są z drobnymi błędami. Część 1.4 wprowadza czytelnika w zagadnienia związane z rejestracją i analizą EEG. W ostatniej części Wstępu (1.5) omówione są cele pracy oraz hipotezy badawcze. Sformułowane hipotezy świadczą o dogłębnym przemyśleniu badanego zagadnienia i próbie wyciągnięcia syntetycznych wniosków na podstawie przeprowadzonych badań. Jedyna uwaga dotyczy hipotez H8 i H11, które zakładają wzmożoną aktywację centralnych struktur autonomicznych (H8) i ośrodków uwagowych, kontroli poznawczej i czucia trzewnego (H11). Struktury wymienione w obu hipotezach, mimo że dotyczą różnych układów, w większości się pokrywają. Innymi słowy, nie są one specyficzne dla danego układu. W związku z tym ich różnicowanie wprowadza porządek w rozumowaniu, ale nie pozwala na jednoznaczne wnioski. Potwierdza to dyskusja otrzymanych wyników prowadzona łącznie dla obu hipotez w rozdziale 4.2.6.3.

Rozdział drugi zawiera opis metodologii zastosowanej w pracy. Wyraźnie widać, że metody dobrane są pod kątem postawionych w pracy celów. W szczególności, Doktorantka proponuje nowe podejścia metodologicznie służące ocenie jakości treningu i kontroli efektu placebo. Jakość treningu była w pracy oceniana przez średnią i odchylenie standardowe wskaźnika YETI. Wskaźnik ten, zaproponowany przez Doktorantkę, jest zbliżony do miary koherencji („coherence ratio”) zaproponowanej w literaturze (Mc Craty i wsp., 2009). Nie jest wyjaśnione, dlaczego zdecydowano się na zaproponowanie własnego wskaźnika, a nie skorzystano z istniejącego już wcześniej. Drugim nowatorskim zabiegiem metodologicznym jest kontrola efektów treningu biofeedback pochodzących jedynie od zaangażowania i oczekiwań osoby badanej, czyli efektu placebo. W tym celu część badanych osób była poddana pozornemu treningowi biofeedback, czyli treningowi, w którym informacja zwrotna nie zawiera informacji o rzeczywistym stanie fizjologicznym osoby badanej. Zabieg ten uważam za bardzo wskazany i pomysłowy, szczególnie że otrzymane wyniki pokazały nieoczekiwane efekty związane z treningiem pozornym. Kolejną metodą zastosowaną w pracy była 64-kanalowa rejestracja sygnału EEG, a następnie rekonstrukcja kwasi-stabilnych rozkładów potencjału elektrycznego na powierzchni czaszki, nazywanych mikrostanami. Występowanie każdej klasy mikrostanów było opisane sześcioma parametrami, a sekwencja mikrostanów była analizowana pod kątem prawdopodobieństwa przejść pomiędzy klasami oraz dodatkowo, poprzez miarę złożoności sekwencji. Ostatnim krokiem analizy była lokalizacja źródeł sygnału dla każdej klasy mikrostanów, przeprowadzona metodą sLORETA. Wraz z

uznaniem za odejście od tradycyjnego sposobu analizy sygnałów EEG, zabrakło mi nieco uzasadnienia dla doboru tych właśnie metod. Metoda mikrostanów zakłada istnienie niewielkiej liczby powtarzalnych stanów aktywacji kory mózgowej, a liczba tych stanów jest inna w prawie każdej publikacji, nawet jeżeli dotyczą one tego samego funkcjonalnie stanu np. stanu spoczynkowego. Pokazuje to, że pomimo istnienia stabilnych map potencjału w skali czasowej poniżej sekundy, ich liczba oraz wzorce mogą zależeć nie tylko od danych, lecz również od stosowanych metod analizy. Pojawia się więc pytanie, do którego chciałbym, aby Doktorantka ustosunkowała się podczas obrony; Jaką zaletę ma wprowadzenie analizy mikrostanów, a następnie lokalizacje ich źródeł, względem lokalizacji opartej na nieprzetworzonych sygnałach EEG? Odnośnie metod statystycznych zastosowanych w pracy, Autorka nie wspomina o analizie ANOVA z powtórzonymi pomiarami. Nie umniejsza to słuszności otrzymanych wyników za pomocą zwykłej ANOVy, lecz wydaje się, że stosując wersję analizy wariancji z powtórzonymi pomiarami można by znaleźć więcej istotnych efektów poprzez pominiecie wariancji związanej z różnicami międzyosobowymi.

W rozdziale trzecim opisane są wyniki pracy. W pierwszej części rozdziału zaprezentowane są wyniki dotyczące efektów treningu HRV-biofeedback z uwzględnieniem nowatorskich zabiegów metodologicznych opisanych wcześniej. Wyniki pokazują istotny wpływ praktyki na poprawę parametrów HRV w grupie z treningiem rzeczywistym. W grupie poddanej pozornemu treningowi efekty te nie występują, co pokazuje, że zaproponowana metodologia umożliwia stwierdzenie, że obserwowane pozytywne efekty związane są z rzeczywistym treningiem, a nie z efektem placebo. Uważam to za jeden z cenniejszych wyników tej pracy. W drugiej części rozdziału tj. w sekcji 3.2 opisane są wyniki analiz sygnału EEG z wykorzystaniem analizy mikrostanów. Wyniki analizy przejść pomiędzy stanami wykazały różnice w prawdopodobieństwach przejść pomiędzy różnymi klasami mikrostanów oraz zmiany w ich aktywacji pomiędzy punktami czasowymi przed i po zakończeniu eksperymentu. Różnice te wystąpiły również w grupie poddanej treningowi pozornemu, więc tutaj trudniej jest stwierdzić, czy efekt jest związany z aktywnym treningiem, czy z placebo. Jest to tym bardziej trudne do stwierdzenia, że wyniki analizy złożoności sekwencji mikrostanów oszacowanej metodą Lempel-Ziva, wykazały różnice przed i po eksperymencie jedynie dla treningu pozornego (Tabela 3.11 str. 112). Analiza parametrów mikrostanów w stanie spoczynkowym przed i po treningu wykazała wzrost aktywności mikrostanów #4(D) i #7(F) (Tabela 4.9). Natomiast w trakcie sesji treningowej następował wzrost aktywacji

mikrostanów #5(G) i #9(E) (Tabela 4.7). Każdemu z mikrostanów odpowiadają określone struktury w mózgu, podane w Tabeli 4.6. Są one starannie przedyskutowane, również pod kątem podobieństw i różnic w aktywacji wybranych obszarów podczas innych praktyk, takich jak medytacja oddechu. W ten sposób, na podstawie otrzymanych wyników oraz literatury, udało się osiągnąć główny cel pracy, czyli zaproponować spójny mechanizm odpowiedzialny za neuronalne procesy podczas treningu HRV-biofeedback oraz za zmiany w strukturach mózgu, pojawiające się jako efekt treningu. Zabrakło mi tu jedynie informacji, na jakiej podstawie regiony zainteresowania (ROI) o silnej aktywacji, znalezione metodą sLORETA, były przypisywane do obszarów Brodmanna podanych w Tabeli 4.6. Czy program sLORETA robił to automatycznie na podstawie uśrednionego atlasu mózgu? Poprzez porównanie z wynikami Custo et al., 2017, widać, że przypisanie może być dokonane na różne sposoby, więc warto uściślić, z jakiej metody korzystano w pracy.

Ostatni, czwarty rozdział zawiera dyskusję wyników. Jest ona bardzo porządnie napisana i rozwiewa wiele wątpliwości pojawiających podczas czytania wcześniejszych rozdziałów. Również wysoko oceniam część dotyczącą ograniczeń metod stosowanych w pracy. Pokazuje ona, że Autorka potrafi spojrzeć na prowadzone z badania z szerszej perspektywy. Mam jednak wrażenie, że dyskusja nie wyczerpuje poruszanych zagadnień. Np. mikrostany widoczne w EEG odzwierciedlają zapewne aktywność neuronów kory mózgowej. Powstaje więc pytanie, czy stosując problem odwrotny można zobaczyć podkorowe źródła związane z układem autonomicznym np. podwzgórze? Z kolei próby wyciągnięcia wniosków nt. aktywacji różnych pasm częstotliwości EEG np. theta i delta na podstawie literatury wydają mi się słabo uzasadnione. Np. w oparciu o pracę Férat i wsp. (2022), która łączy mikrostan F z częstotliwościami theta i delta, Autorka sugeruje, że trening biofeedback może angażować sieć korowo-wzgórzową i neuroplastyczność wywołaną treningiem. Warto zauważyć, że pomimo podobnej topografii mikrostanu F w recenzowanej pracy oraz u Férat i wsp. (2022), prace te różnią się one zakresem analizowanych częstotliwości oraz całkowitą liczbą klas mikrostanów, więc nie wiadomo, czy wnioski otrzymane w jednej z prac mają zastosowanie w drugiej. W celu zbadania częstotliwości należałoby przeprowadzić analizę spektralną otrzymanych zapisów EEG lub aktywacji mikrostanów, co mogłoby być przedstawione jako plan przyszłych badań., Z drobnych uwag, w tabelach 4.7 i 4.8 występuje oznaczenie punktu czasowego podczas treningu HRV 'bfb'. Wcześniej, w rozdziale 3, punkt ten był oznaczany 'BFB S20'. Ujednolicenie

oznaczeń pomogłoby czytelnikowi połączyć się w dość dużej ilości porównań różnych warunków i punktów czasowych.

Ostatnia część pracy zawiera konkluzję. Nie mam do tej części zastrzeżeń. Jedyna drobna uwaga dotyczy stwierdzenia, że nie udało się potwierdzić hipotezy H11. Czy nie chodzi tu o hipotezę H10, mówiącą o wzroście złożoności mikrostanów w wyniku rzeczywistego treningu biofeedback?

4. Podsumowanie i wniosek końcowy

Podsumowując moją recenzję stwierdzam, że opiniowana praca zdecydowanie odpowiada wymaganiom stawianym rozprawom doktorskim, dowodząc zarówno głębokiej wiedzy Doktorantki, jak również będąc dowodem Jej dużych możliwości twórczych. Nie dostrzegam w pracy żadnych poważnych błędów, natomiast przeciwnie - widzę w niej szereg wartościowych i oryginalnych wyników naukowych, będących bez wątpienia własnym dokonaniem Kandydatki. 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). Wszystko to sprawia, że z całym przekonaniem wnioskuję do Wysockiej Rady Dyscypliny Nauki Fizyczne UMK w Toruniu o przyjęcie rozprawy i o dopuszczenie jej Autorki, mgr Ewy Ratajczak, do jej publicznej obrony.

Piotr Suffczyński