

Prof.dr hab.med. Sławomir Michalak
Instytut Chorób Układu nerwowego
Uniwersytet Medyczny
im.K.Marcinkowskiego
w Poznaniu
60-355 Poznań
Przybyszewskiego 49
Wejście K, 1 piętro
Tel. 61 8691 535
e-mail:swami@ump.edu.pl

Data przygotowania recenzji

Recenzja rozprawy doktorskiej

Anna Lisowska

zatytułowanej:

*LEVERAGING ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN THE AREA
OF CONNECTOMICS FOR AUTOMATED EARLY DIAGNOSIS
OF ALZHEIMER'S DISEASE*

1. Problem badawczy i jego znaczenie

Jaki jest najważniejszy problem rozważany w rozprawie?

Czy ma on charakter naukowy?

Czy ma on znaczenie praktyczne?

Najważniejszym problemem rozważanym w rozprawie jest zagadnienie wczesnego rozpoznania choroby Alzheimera w oparciu o analizy wyników neuroobrazowania mózgowia przy zastosowaniu sztucznej inteligencji oraz wprowadzeniu nowego ujęcia konektomiki w oparciu o opracowany system Morphological Brain Network pozwalający na rejestrację subtelnych zmian morfologicznych mózgowia.

Naukowy charakter rozprawy buduje opracowany przez Autorkę model badawczy, który następnie został poddany testowaniu w oparciu o porównanie zastosowanych metod oraz ocenę statystyczną.

Podjęty przez Autorkę temat ma obecnie ogromne znaczenie proaktywne w wymiarze medycznym, społecznym oraz systemowym. Według danych amerykańskich (<https://population.un.org/dataportal/>) obecnie liczba osób w wieku powyżej 65 roku życia wynosi obecnie około 830 milionów i szacuje się, że liczba ta wzrośnie do 1.7 miliarda w roku 2054. Starzenie się społeczeństw wiąże się ze zwiększeniem częstości występowania chorób naczyniowych układu nerwowego i chorób neurozwyrodnieniowych. Wśród chorób neurozwyrodnieniowych istotne wyzwanie dla systemów opieki zdrowotnej stanowią zaburzenia czynności poznawczych (otępienie), z których najczęstszym jest choroba Alzheimera. W populacji amerykańskiej 1 na 9 osób powyżej 65 r.ż. ma chorobę Alzheimera, a w latach 2000 – 2019 liczba zgonów z powodu choroby Alzheimera wzrosła o ponad 145%. Otępienie czołowo-skroniowe występuje w ok. 15 przypadkach na 100 000 populacji, najczęściej poniżej

65 r.ż. Ołępienie z rozsianymi ciałami Levy'ego występuje w 0,02 do 63,5 przypadkach na 1000 osób. Nie rozpoznane ołępienia stanowią problem nie tylko związany z opieką ambulatoryjną nad tymi osobami. Społród osób kwalifikowanych do planowych zabiegów operacyjnych 20% ma zaburzenia czynności poznawczych. Doceniając znaczenie wpływu chorób neurozwyrodnieniowych na przebieg pooperacyjny Society for Perioperative Assessment and Quality Improvement (SPAQI) opracowało rekomendacje pozwalające na przeprowadzanie przesiewowej oceny pozwalającej na rozpoznanie chorób neurozwyrodnieniowych podczas kwalifikacji do zabiegów operacyjnych, jednakże jego zastosowanie jest ograniczone, ze względu na konieczność posiadania doświadczenia w pracy z osobami z ołępieniem.

Ryzyko wystąpienia chorób neurozwyrodnieniowych wzrasta z wiekiem. Z tego powodu zachodzi istotna kliniczna potrzeba różnicowania objawów wskazujących na rozwój neurodegeneracji od fizjologicznego starzenia, które wiąże się ze stopniową utratą integralności układu nerwowego, a szczególnie ośrodkowego układu nerwowego.

Masa i objętość mózgu zmniejszają się o 5% w ciągu każdej dekady powyżej 40 roku życia. Badania morfometryczne wykazały, że u osób w wieku podeszłym zmniejszenie masy mózgowia wynika w większym stopniu z zaniku istoty białej niż warstwy kory mózgu. W przebiegu starzenia obserwuje się zanik w warstwie I kory mózgu, co może wskazywać na postępujące z wiekiem przerzedzanie drzewa dendrytycznego. W istocie białej stwierdza się zmiany (WML, ang. White Matter Lesions) będące następstwem uszkodzenia mieliny oraz leukoarajozy, które rozwijają się w wyniku subklinicznie przebiegających epizodów niedokrwienia. Starzenie wiąże się z rozwojem zaburzeń neuroprzeżytnictwa. Najbardziej dotknięte tym procesem są: układ cholinergiczny, układ dopaminergiczny, układ glutamatergiczny i układ serotoninergiczny.

Stanem pośrednim pomiędzy fizjologicznym starzeniem a rozwojem ołępienia są łagodne zaburzenia poznawcze (ang. mild-cognitive impairment, MCI), DSM V zaleca używania określenia łagodne zaburzenia neuropoznawcze (nMCI). Częstość występowania tego stanu wynosi 10% w populacji 70–79 r.ż. i 25% wśród osób w 80–89 r.ż. Jest to stan, w którym pacjent odczuwa subiektywne zaburzenia czynności poznawczych i/lub gdy w testach neuropsychologicznych potwierdza się obecność zaburzeń neuropoznawczych, które, jednakże nie są jeszcze nasilone w stopniu pozwalającym na postawienie rozpoznania ołępienia. Dolegliwości najczęściej wiążą się z pogorszeniem pamięci (amnestyczne MCI). Rzadziej występują zaburzenia języka (trudność w odnajdywaniu słów), deficyty uwagi (trudność w śledzeniu lub utrzymywaniu uwagi podczas rozmowy), pogorszenie zdolności wzrokowo-przestrzennych (dezorientacja w otoczeniu, zwłaszcza w nowym otoczeniu). Dolegliwości te występują przy braku objawów w zakresie czucia lub ruchu. Codzienne funkcjonowanie tych osób jest niezaburzone. MCI jest stanem przedchorobowym, przedołępiennym, który stopniowo może przechodzić w klinicznie jawne ołępienie typu alzheimerowskiego, FTD, LBD lub inne.

Najczęstszym ołępieniem jest choroba Alzheimera, ołępienie z rozsianymi ciałami Levy'ego jest drugim co do częstości pierwotnym neurozwyrodnieniowym ołępieniem, a ołępienia czołowo-skroniowe występują jako trzecie co do częstości. Ołępienie naczyniopochodne (1 – 4 % osób > 65 r.ż.) wiąże się z patologią małych naczyń lub dużych naczyń i patologie te pokrywają się z ołępieniem alzheimerowskim (50% przypadków autopsyjnych). Ołępieniu naczyniopochodnemu sprzyja występowanie nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, hipercholesterolemii i wywiadu w zakresie przeżytego udaru mózgu. Występowanie ołępienia wiąże się z 2- do 17-krotnym wzrostem pooperacyjnego zespołu majaczeniowego, pooperacyjnym nasilaniem zaburzeń czynności poznawczych, wydłużaniem hospitalizacji o 2 do 3 dni i zwiększeniem śmiertelności pooperacyjnej o 7 do 10% (w ciągu 1 miesiąca).

Obecnie w diagnostyce chorób neurodegeneracyjnych, a w tym również otępień podkreśla się i rekomenduje wykorzystywanie biomarkerów. Biomarkery biochemiczne ciągle są niedostatecznie dostępne w codziennej praktyce klinicznej. Natomiast dostęp do neuroobrazowania zwiększa się i poprawia znacząco. Z powyższych powodów podjęty przez Autorkę problem ma ogromne znaczenie praktyczne dla systemu opieki zdrowotnej.

2. Wkład autora

Wkład Autorki obejmuje wybór tematu badawczego, wyselekcjonowanie 42 osób z wczesnymi łagodnymi zaburzeniami neuropoznawczymi (early mild cognitive impairment, eMCI) oraz 42 dobranych wiekowo i strukturą płci zdrowych osób do grupy kontrolnej z publicznej bazy danych Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) GO, opracowanie modelu badawczego, opracowany system Morphological Brain Network pozwalający na rejestrację subtelnych zmian morfologicznych mózgowia, wybór i zastosowanie dwóch porównawczych Tensor CCA (TCCA) oraz Multi-view Discriminant Analysis (MvDA), identyfikację cech dyskryminujących oraz przeprowadzenie analiz statystycznych z określeniem dokładności, czułości i specyficzności.

3. Poprawność

Rozprawa liczy 74 strony i ma typowy układ dla prac doktorskich obejmujący wprowadzenie, określenie celu pracy, opis zastosowanych metod badawczych, przedstawienie wyników, dyskusję wnioski, streszczenia oraz bibliografię.

Bibliografia obejmuje 192 pozycje dobrane adekwatnie do omawianych zagadnień pochodzące z ostatnich dwóch dekad. Autorka nie uniknęła niehomogenności danych bibliograficznych – rok edycji przedstawionych publikacji podawany jest najczęściej na końcu danej pozycji, a niekiedy (np. poz. 45, 51, czy 63) po tytule czasopisma. Podczas przygotowywania pracy do publikacji warto tę kwestię uporządkować.

Uwaga ta ma charakter edytorski i nie wpływa na całość oceny pracy, która spełnia warunki rozprawy doktorskiej.

4. Wiedza kandydata

Autorka wykazała się wiedzą niezbędną do przeprowadzenia badań będących podstawą recenzowanej rozprawy doktorskiej. W rozdziale 1 omawia ona w sposób kompetentny zagadnienia związane z obciążeniem systemu opieki zdrowotnej w związku ze starzeniem się populacji. Kolejny rozdział omawiający wykorzystanie uczenia maszynowego i sztucznej inteligencji w medycynie udowadnia wrażliwość i szeroką wiedzę Autorki na potrzeby i możliwości wykorzystywania nowoczesnych metod analizy danych w systemie opieki zdrowotnej. Następnie w rozdziale 3 szeroko i z ujawnionym szerokim zakresem wiedzy Autorka prezentuje potrzeby i możliwości analizy wyników badań obrazowych w diagnostyce otępień. W rozdziałach 4 i 5 Autorka kompetentnie przedstawia metodologię prowadzonych badań wykazując również ogólną wiedzę w zakresie informatyki technicznej oraz wyniki badań. W „Dyskusji” Autorka rzeczowo omawia uzyskane wyniki, a odnosząc się do właściwie dobranych danych bibliograficznych prezentuje szeroki zakres wiedzy w omawianym temacie. O dojrzałości badawczej Autorki świadczy podrozdział wskazujący na ograniczenia prowadzonych badań oraz wskazanie zakresu planowanych w przyszłości analiz. W końcu Autorka omawia w 6 wnioskach osiągnięcie założonych celów badawczych.

5. Inne uwagi¹

6. Podsumowanie

Biorąc pod uwagę opinie zaprezentowane w poprzednich punktach i wymagania zdefiniowane przez art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (z późniejszymi zmianami)² moja ocena rozprawy pod względem trzech podstawowych kryteriów jest następująca:

A. Czy rozprawa zawiera oryginalne rozwiązanie problemu naukowego? (wybierz jedną opcję stawiając znak X)

☒

Zdecydowanie
TAK

☐

Raczej TAK

☐

Trudno
powiedzieć

☐

Raczej NIE

☐

Zdecydowanie
NIE

B. Czy po przeczytaniu rozprawy zgadzasz się, że kandydat posiada ogólną wiedzę teoretyczną w dyscyplinie Informatyka techniczna i telekomunikacja?

☒

Zdecydowanie
TAK

☐

Raczej TAK

☐

Trudno
powiedzieć

☐

Raczej NIE

☐

Zdecydowanie
NIE

C. Czy kandydat posiada umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej?

☒

Zdecydowanie
TAK

☐

Raczej TAK

☐

Trudno
powiedzieć

☐

Raczej NIE

☐

Zdecydowanie
NIE

Ponadto, biorąc pod uwagę nowatorstwo podjętych badań w zakresie metodologicznym oraz ich wagę praktyczną rekomenduję wyróżnienie rozprawy doktorskiej³.

Podpis

¹ Opcjonalnie

² <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20190000276>

³ Oczywiście to zdanie jest opcjonalne.