

Wpłynęło dnia.....25.05.2020
Zarejestrowano pod Nr.....82/2020

Prof. dr hab. inż. Ewaryst Tkacz
Politechnika Śląska,
Wydział Inżynierii Biomedycznej,
Katedra Biosensorów i Przetwarzania
Sygnałów Biomedycznych

Zabrze, dn. 08.05.2020 r.

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Tytuł rozprawy : „**Dynamika oddziaływań między korą mózgową a hipokampem w trakcie konsolidacji pamięci przestrzennej w modelu choroby Alzheimera u gryzoni**”

Autor rozprawy : **Mgr Bartosz JURA**

Promotor rozprawy : **Dr hab. Tiaza Bem, Prof. IBIB PAN.**

1. Cel, zakres i charakter rozprawy

Ostatnie dziesięciolecie w Inżynierii Biomedycznej to niezwykle dynamiczny wzrost zainteresowania tematyką neurologiczną, która dotąd nie była zbyt popularna i raczej podlegała opisom obserwacyjnym i różnym przypuszczeniom niż dawała się potwierdzić w jednoznaczny sposób metrologiczny.

Recenzowana rozprawa doktorska dotyczy ambitnych, bardzo interesujących zagadnień opisujących, jak w tytule pracy, dynamikę oddziaływań między korą mózgową a hipokampem w trakcie konsolidacji pamięci przestrzennej w modelu choroby Alzheimera w przypadku gryzoni. Trzeba uczciwie przyznać, iż tematyka rozprawy doktorskiej pana mgr Bartosza Jury jest niezwykle trudna, ambitna i wreszcie z całą pewnością wymagająca. W celu wykreowania możliwości wykonania skomplikowanych badań należało zastanowić się przede wszystkim nad ich zakresem, doбором właściwych sygnałów względnie bardziej ogólnie mediów do odpowiednich analiz przy obecności wszystkich ograniczeń wynikających z możliwości metrologicznych. Autor, w związku z tym, z bardzo dużym prawdopodobieństwem, wynikającym z przestudiowanej stosownej literatury przyjął kilka założeń badawczych i postawił kilka celów dla precyzyjnie zaplanowanych i wykonanych badań. Istotnym ograniczeniem było stwierdzenie, iż „...w obrębie rozległych sieci hipokamp-kora w kontekście ich roli w konsolidacji pamięci, jak i tym bardziej postać ich zaburzeń w chorobie Alzheimera, są poznane w stopniu jedynie niewielkim...”. Zatem w rozprawie poddano analizie aktywność w hipokampie i korze na poziomie sieci, rejestrowaną w postaci sygnałów LFP (ang. Local Field Potential), związaną przede wszystkim z SWRs (ang. Sharp-Wave Ripples) w odniesieniu do procesów pamięciowych ze szczególnym naciskiem na wykrycie i ewentualną analizę ich zaburzeń w modelu zwierzęcym AD (ang. Alzheimer Disease). W oparciu o stosowną literaturę ze względu na szczególną rolę jaką przypisuje się SWRs w procesie konsolidacji pamięci przyjęte założenia i cele badawcze miały pomóc wykryć pewne zaburzenia w modelu AD, względnie w charakterystyce samych SWRs dotyczącej zmienności sygnałów w hipokampie.

Muszę pozwolić sobie na drobną refleksję osobistą polegającą na tym, że właśnie takie sformułowanie założeń i wynikających z nich celów rozprawy nie jest wystarczająco precyzyjne. Sądzę, z pewnością subiektywnie, że wypunktowanie celów w sposób jawny

znacznie ułatwiłoby ich ocenę, gdyż pozwoliłoby na stwierdzenie faktu, który cele zostały osiągnięte, a które nie oraz jaka może być w tej kwestii postawiona i udowodniona teza naukowa. Oczywiście zdaję sobie sprawę z tego, co już zaznaczyłem powyżej, że obszar badawczy jest trudny, jednak postępowanie sekwencyjne krok po kroku może tylko pomóc w wyciąganiu istotnych wniosków a nie przeszkodzić.

Na szczególną uwagę, opisując zakres pracy doktorskiej mgr Bartosza Jury, zasługuje rozdział dotyczący zaplanowania i w konsekwencji opisu badań eksperymentalnych. Niemal zawsze jest tak, że ta właśnie część całości analizowanych zagadnień rzutuje istotnie na możliwość wyciągania wniosków, pozwala na dobranie właściwych metod analizy zarejestrowanych sygnałów i wreszcie podpowiada jaki zestaw narzędzi analitycznych jest możliwy do zastosowania i wykorzystania w celach interpretacyjnych, absolutnie najważniejszych w metrologicznych badaniach inżynierskich. Zatem badania zostały zaplanowane więcej niż poprawnie, można rzec wystarczająco precyzyjnie. Wykorzystano w nich grupę myszy podwójnie transgenicznych, noszących mutacje w genach kodujących białko prekursorowe amyloidu i presenilinę 1 (APP/PS1), stanowiące zwierzęcy model choroby Alzheimera oraz grupę kontrolną, tzw. typ dziki (ang. wildtype, WT), czyli zwierzęta wywodzące się z tej samej bazowej linii genetycznej co grupa doświadczalna. Obie opisywane grupy liczyły po 7 osobników, zaś do części analiz wykorzystano 2 dodatkowe myszy WT i 3 myszy APP/PS1. W sumie w eksperymencie brało udział 19 zwierząt. Bardzo istotnym elementem eksperymentu badawczego była implantacja elektrod pomiarowych. Proces ten wymagał odpowiedniej precyzji tak, aby sam eksperyment nie był obciążony jakością wykonanych implantacji. Z kolei odpowiednie testy pamięci przestrzennej wykonywane były w promienistym ośmioramiennym labiryncie, w którego rozgałęzieniach umieszczano odpowiedni pokarm. Procesy metrologiczne zaplanowane i przeprowadzone zostały z zachowaniem i uwzględnieniem odpowiednich reguł pomiarowych, które poza samym pomiarem zawierały odpowiednie przerwy pomiędzy próbami na wykonanie odpowiednich dezynfekcji. Autor zabezpieczył się w ten sposób przed pozostawianiem śladów zapachowych o niejednorodny rozkładzie przestrzennym, które w sposób mylący doprowadzały by wykorzystywania przez badane zwierzę tych samych ścieżek odnajdywania pokarmu bez strategii nawigacyjnych angażujących hipokamp.

Po raz kolejny w ramach subiektywnej, dygresji dodam, że jestem pełen uznania dla dojrzałości naukowej doktoranta, który starał się wziąć pod uwagę wszystko to co było możliwe do uwzględnienia, aby wykonywany eksperyment był możliwie jak najbardziej rzetelny, pozwalający na wyciąganie właściwych wniosków.

2. Poprawność i oryginalność tezy rozprawy

Oдноśnie poprawności i oryginalności tezy rozprawy mam pewien kłopot, gdyż aby dokonać jej oceny, musiałaby w sposób jawny wybrzmieć. Niestety Doktorant jawnie tezy nie postawił. Można jedynie w formie pewnych domysłów próbować ją wyłuskać z przedstawionych opisów. Jednak, jeśli rozprawa naukowa ma w oparciu o przyjęte założenia i cele do realizacji coś udowodniać to w tym przypadku jest to bardzo trudne. Mniej więcej tak samo trudne jak precyzja zaplanowania przeprowadzonych eksperymentów. Być może prezentuje w tym momencie pewien staroświecki pogląd, jednak obserwując niezwykle dynamiczny rozwój poszczególnych obszarów inżynierii biomedycznej, dokonujący się w szczególności w ostatnich kilkunastu latach, z pełną odpowiedzialnością uznaję tematykę rozprawy za nadzwyczajnie aktualną jednak nie do końca dobrze zredagowaną. Zabrakło mi wyraźnie sformułowanej tezy rozprawy, która pozwoliłaby zakończyć rozprawę sformułowaniem, że cele zostały osiągnięte, a teza udowodniona. Jest intuicyjnie wyczuwalne, że taka teza z pewnością istnieje i jak wynika z przedstawionych publikacji w spisie literatury

mogłaby być stosunkowo łatwo wyartykułowana. Mimo tego, jak mniemam niedopatrzania, uważam, że praca doktorska mgr Bartosza Jury wnosi istotny wkład w rozwój analiz w obszarze metod badania aktywności mózgu wraz z całym szeregiem konsekwencji z tego wynikających przekładających się na stosowne wnioski.

W związku z powyższym uznaję postawioną (niejawnie) w rozprawie tezę dotyczącą potrzeby opracowania nowej metody badania dynamiki oddziaływań pomiędzy korą mózgową a hipokampem w trakcie konsolidacji pamięci przestrzennej w modelu choroby Alzheimera u gryzoni za poprawną, oryginalną oraz przede wszystkim za udowodnioną w stopniu wystarczającym do potwierdzenia kwalifikacji Autora aplikującego o stopień naukowy doktora nauk inżynierjno-technicznych w zakresie inżynierii biomedycznej.

3. Analiza źródeł

Wspomniano już wcześniej, że w rozprawie włączono wystarczająco obszerny spis bibliograficzny liczący 82 pozycje. Trzeba jednak zaznaczyć, że poruszana w rozprawie tematyka czerpiąca inspirację z nauk medycznych obfituje w niezwykle bogactwo literatury w zakresie zagadnień pomiarów parametrów sygnałów neurologicznych, oceniających stopień zaawansowania choroby Alzheimera. Przełożenie tych inspiracji na obszar zagadnień z zakresu metrologii, mówiąc bardzo ogólnie, jest jednak zagadnieniem nowym, zatem w moim odczuciu Autor wykazał znacznie większą niż dostateczną wiedzę, odnoszącą się do wyboru źródeł oraz sposobu ich wykorzystania w tekście rozprawy. W tekście rozprawy znalazły się odnośniki do wszystkich pozycji w spisie literatury, przy czym ostatnie trzy z nich znalazłem dopiero w dodatku.

Wspomniano już wcześniej, że jednym z elementów oceny rozprawy doktorskiej jest sprawdzenie, czy wszystkie umieszczone w spisie literatury pozycje są cytowane w tekście rozprawy. Zabrakło niestety ułatwienia dla recenzenta w tym zakresie, o czym już wspominałem wcześniej. Wydaje się, że pozycja rozprawy w stosunku do stanu wiedzy i aktualnych możliwości technicznych i technologicznych reprezentowanych przez literaturę światową w obszarze metod analizy sygnałów rejestrowanych z mózgu w chorobie Alzheimera jest znacznie więcej niż przyzwoita. Jest zwyczajnie dobra, żeby nie dodać bardzo dobra. Niektóre błędy wskazane poniżej mogą być usprawiedliwione sporym wskaźnikiem elementów nowatorskich zaczerpniętych z nauk medycznych.

4. Znaczenie uzyskanych wyników dla dyscypliny naukowej

Rozprawa doktorska mgr Bartosza Jury dokonuje wnikliwej analizy możliwych do zastosowania algorytmów odnoszących się do badania aktywności mózgu w chorobie Alzheimera i niestety tę część pracy, ustosunkowując się do niej krytycznie należy uznać za nieco odtwórczą, chociaż, co warte podkreślenia, Autor umiejętnie porusza się we wszystkich nachodzących na siebie obszarach problemowych proponując w ten sposób nowe podejście lub nawet kreując pewien nowy standard postępowania w odniesieniu do istniejących metod badawczych. Chcę więc podkreślić, że niezwykle trudno jednoznacznie ocenić znaczenie zaprezentowanych wyników dla dyscypliny naukowej, ponieważ jeśli udałoby się je jeszcze w inny sposób zweryfikować to może ono być ogromne. Zaprezentowane w rozprawie wyniki badań zawierają wprawdzie wyniki pomiarów, ale wrażenie moje, jako recenzenta jest takie, że większy nacisk położono na sprawy opisowe, niż na elementy interpretacyjne wynikające z przeprowadzonych badań, których jest całkiem sporo.

5. Uwagi krytyczne

W świetle przedstawionych dotąd elementów rozprawy doktorskiej mgr Bartosza Jury z umiarkowaną radością muszę podkreślić, że uwag krytycznych nie mam zbyt dużo. Jednak, aby recenzja nie była kolorową laurką muszę wspomnieć, o co najmniej kilku. Zwyczajowo w pracy typu rozprawa doktorska powinny pojawić się spisy: oznaczeń i skrótów, tabel i rysunków. Spis skrótów znajduje się w rozprawie, ale pozostałych elementów zabrakło.

Praca, jak mi się wydaje, nie została przygotowana w profesjonalnym środowisku LATEX, co nie świadczy dobrze o Autorze, który nie posługuje się profesjonalnymi narzędziami do edycji tekstów, a jednocześnie pisze bardzo dobre artykuły naukowe. Na stronie 50 wzór (15) jest błędny podczas gdy poniżej jego wersja „cyfrowa” jest już poprawna. Również na stronie 77 wzór (27) jest nie wystarczająco precyzyjny, gdyż w literaturze dla oznaczenia transpozycji używa się literki T (superscript). Autor z uporem posługuje się pojęciem „częstość” i wyraża ją w Hz (hercach). Jest to oczywisty błąd, gdyż wspomniana jednostka to jednostka częstotliwości, zaś jednostką częstości są *rad/s* (*radiany na sekundę*), które jak się wydaje nie miały by w kontekście rozprawy sensu. W pracy znalazłem też sporo literówek i niestety kilka błędów ortograficznych. Część z nich jest niewykrywalna dla większości tzw. „check-spellerów”, ale części można było z pewnością uniknąć. Ogólne jednak wrażenie z czytania pracy jest bardzo pozytywne. Nie mam uwag krytycznych do biegłości tematycznej Autora. Zagadnienia poruszane w pracy zdecydowanie nie są przedmiotem studiów wyższych, stąd docenić należy zaangażowanie Autora w pozyskanie fachowej wiedzy w tematyce związanej z chorobą Alzheimera na poziomie umożliwiającym zaproponowanie czegoś nowego i wartościowego do jej oceny mimo wieloletniej historii stowarzyszonej z jej diagnostyką i niezwykle trudną oraz mało skuteczną terapią.

6. Pytania do Doktoranta

- a. Czy do oceny zarejestrowanych przebiegów podejmowana była próba zastosowania tzw. deskryptorów Hjorth'a mających na celu ustalenie np. złożoności analizowanych sygnałów.
- b. Uprzejmie proszę o precyzyjne wyjaśnienie pojęcia sygnału analitycznego, gdyż zastosowane w rozprawie chyba nie jest precyzyjne
- c. Uprzejmie poproszę o wyjaśnienie przewagi zastosowania metody DTF do wyjaśnienia zależności przyczynowych w danych wielokanałowych, gdyż z pracy prof. Blinowskiej i zespołu [76] bezpośrednio to nie wynika.

7. Wniosek końcowy

Biorąc pod uwagę wskazane powyżej elementy rozprawy doktorskiej mgr Bartosza Jury stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa spełnia wymagania Ustawy o stopniach i tytule naukowym (art. 179 ust.2 Ustawy z dnia 3 lipca 2018 roku *Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce* (Dz. U. z dnia 30 sierpnia 2018 r., poz. 1669) w związku art. 18a ust. 11 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku *o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki* [Dz. U. z 2003 r. nr 65, poz. 595 z późn. zm.] oraz Rozporządzenie Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 19 stycznia 2018 roku *w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzania czynności w przewodach doktorskich, postępowaniu habilitacyjnym oraz w postępowaniu o nadanie tytułu profesora*). W związku z powyższym wnoszę do Wysokiej Rady Naukowej Instytutu Biocybernetyki i Inżynierii Biomedycznej im Macieja Nałęcza PAN o dopuszczenie Autora do dalszych etapów przewodu doktorskiego. W szczególności do publicznej obrony rozprawy.