



Dr hab. Tiaza Bem

Warszawa, 14.12.2020 r.

Instytut Biocybernetyki i Inżynierii Biomedycznej

im. Macieja Nałęcza

ul. Księcia Trojdena 4

02-109 Warszawa

DZIEKANAT
SEKCJA ds. DOKTORANCKICH

Wpłynęło dnia 2020 -12- 15

Recenzja

Rozprawy doktorskiej mgr Gabrieli Jurkiewicz pt.

„Badanie zjawiska fizjologicznego i epifenomenalnego sprzężenia typu faza-amplituda w sygnałach elektrofizjologicznych”

Promotor

Dr hab. Jarosław Żygierewicz

Problematyka naukowa oraz przedmiot rozprawy. Oscylacje sygnałów bioelektrycznych w mózgu, zwane falami lub rytmem mózgowymi, powstają w wyniku synchronizacji aktywności wielkiej liczby neuronów, przy czym częstość tych oscylacji jest bardzo zróżnicowana (od wolnych fal typu delta o częstości 2-4 Hz do oscylacji wysokoczęstotliwościowych o częstości powyżej 500 Hz) i zmienia się w zależności od warunków fizjologicznych i obserwowanego obszaru mózgu. Zarówno oscylacjom samym w sobie jak, i różnym formom zależności między nimi przypisuje się w neurofizjologii ważną rolę. W szczególności sprzężenia między oscylacjami o różnej częstości, tzw. sprzężenia między częstotliwościowe (ang. cross-frequency coupling, CFC) odgrywają, jak się postuluje, istotną rolę w szeregu procesów poznawczych, jak np. podejmowanie decyzji, pamięć robocza czy formowanie pamięci długotrwałej. Sprzężenia takie mogą zachodzić albo między fazami obu typów oscylacji lub też między fazą oscylacji wolniejszej a amplitudą oscylacji o wyższej częstotliwości (ang. phase-amplitude frequency coupling, PAC). Najbardziej znanym literaturowym przykładem sprzężenia PAC jest sprzężenie między oscylacjami o częstości theta (4-8 Hz) i gamma (40-90 Hz),

występującymi w hipokampie, a mianowicie fakt, iż amplituda oscylacji w paśmie gamma jest modulowana przez fazę oscylacji w paśmie theta. Obserwacja ta stała się punktem wyjścia dla słynnej teorii Lismana, opublikowanej przeszło 20 lat temu, w której zakłada się, że sprzężenie theta-gamma koordynuje aktywność neuronów w odpowiedniej skali czasowej i stanowi podstawowy mechanizm formowania pamięci przestrzennej w hipokampie (Skaggs et al., 1996; Lisman et al., 2005). Poza hipokampem PAC jest obserwowane także w takich strukturach mózgowych jak kora nowa i zwoje podstawy u gryzoni, małp i u człowieka, a potencjalna rola tego sprzężenia obejmuje nie tylko procesy pamięciowe ale również integrację i selekcję informacji czuciowej.

Wobec tak dużych możliwości poznawczych, jakie kryje w sobie wykrywanie PAC w strukturach mózgowych, jest zupełnie zrozumiałe, że metodologia związana z jego analizą i interpretacją wzbudziła zainteresowanie Doktorantki. Autorka rozprawy postawiła sobie za cel opracowanie nowej udoskonalonej metody detekcji PAC, którą nazwała Rozszerzonym Indeksem Modulacji, oraz porównanie jej z metodami referencyjnymi. Przeprowadziła też szereg badań zmierzającej do ewaluacji swojej autorskiej metody na sygnałach symulowanych a także na sygnałach elektrofizjologicznych.

Analiza treści rozprawy oraz uzyskanych wyników. Przedstawiona do recenzji praca obejmuje 105 stron tekstu poprzedzonego spisem treści oraz spisem rysunków i wykazem stosowanych skrótów. W rozdziale pierwszym, oprócz przedstawienia motywacji do podjętych badań i koncepcji pracy Autorka przedstawia następujące tezy, których uzasadnienia podejmuje się w dalszej części rozprawy:

1. Autorska metoda poprawnie wykrywa sprzężenie PAC a jej czułość swoistość i zależność od parametrów analizowanego sygnału jest porównywalna z metodami referencyjnymi.

2. Metoda ta, w przeciwieństwie do innych metod, wspiera interpretację wykrytego sprzężenia.

3. Informacja o fazie wolnej oscylacji w której następuje sprzężenie, a którą metoda wykrywa, jest użyteczną cechą PAC.

4. Metoda jest użyteczna do badania dynamiki sprzężeń typu faza-amplituda.

Rozdział drugi zawiera opis dwóch wybranych przez Autorkę metod referencyjnych oraz zwięzły opis metody autorskiej, objaśniający zasadnicze etapy analizy oraz te elementy metodologii które zostały ulepszone w porównaniu do metod referencyjnych lub też zostały wprowadzone po raz pierwszy.

W rozdziale trzecim przedstawione są wyniki badań, przeprowadzonych na sygnałach symulowanych i elektrofizjologicznych, zmierzające do porównania swoistości i czułości metody autorskiej i metod referencyjnych. Wyniki te potwierdzają tezę pierwszą.

Z kolei rozdział czwarty poświęcony jest udowodnieniu tezy drugiej, czyli wykazaniu możliwości rozróżnienia przez autorską metodę sprzężeń typu faza-amplituda o charakterze fizjologicznym i epifenomenalnym. Zastosowano tutaj dwa równoległe podejścia: heurystyczny algorytm automatycznie oceniający genezę sprzężenia i wykresy pomocnicze, zawierające dodatkowe informacje o cechach danego sprzężenia, oraz wykazano, że przy ich użyciu możliwe jest rozróżnienie cech właściwego sprzężenia.

Rozdział piaty poświęcony został bardzo interesującej tezie trzeciej o użyteczności informacji o fazie, w której występuje sprzężenie, a której wykrycie umożliwia autorska metoda. Opisano tu wyniki analiz sygnałów elektrofizjologicznych rejestrowanych z opuszki węchowej szczurów w trakcie swobodnej aktywności a następnie po podaniu ketaminy – środka psychoaktywnego, stosowanego jako eksperymentalny lek na depresję. W badaniu tym wykryto różnicę faz charakteryzujących sprzężenia oscylacji o niskiej częstotliwości z pasmem gamma i z pasmem wysokich częstotliwości oraz odmienną zależność tych faz od częstotliwości amplitudowej. Dało to podstawę do postawienia hipotezy o dwutorowym przetwarzaniu sygnałów węchowych przez dwa typy komórek opuszki węchowej o odmiennym czasie reakcji na sygnał czuciowy, której potwierdzenie inspiruje dalsze badania.

W rozdziale szóstym Autorka udowadnia zasadność tezy czwartej, czyli użyteczność swojej metody w badaniu dynamiki sprzężeń PAC. W rozdziale tym przedstawiono wyniki analiz sygnałów elektrofizjologicznych charakteryzujące zależności parametrów PAC w opuszcze węchowej szczurów od rytmu oddechowego oraz w trakcie iniekcji ketaminy. Opisano w jaki sposób wykryte zależności doprowadziły do wniosków dotyczących mechanizmów fizjologicznych, m. in. do potwierdzenia hipotezy o roli rytmu oddechowego w generacji oscylacji wysokoczęstotliwościowych.

Rozdział siódmy zawiera podsumowanie przedstawionych w rozprawie wyników badań zmierzających do ewaluacji metody Rozszerzonego Indeksu Modulacji, opis ograniczeń tej metody oraz przedstawia możliwości dalszych jej udoskonaleń.

Rozprawa zawiera 44 rysunki i 84 pozycje literaturowe obejmujące między innymi najnowsze prace metodologiczne dotyczące sprzężenia faza-amplituda.

Rozprawa doktorska mgr Jurkiewicz zawiera wnikliwą analizę dotychczas stosowanych metod detekcji PAC i ich ograniczeń i stopniowo zaznajamia czytelnika z charakterem i zasadnością wprowadzanych rozwiązań i udoskonaleń posługując się szeregiem przykładów, porównań i zastosowań metody autorskiej oraz przedstawiając wnioski dotyczące mechanizmów fizjologicznych, wpływające z przeprowadzonych analiz. Ograniczenia wynikające z charakterystyki sygnałów oraz wszelkie dostrzeżone możliwości popełnienia błędów interpretacyjnych potraktowane są z wielką uwagą i przenikliwością a zaproponowane rozwiązania opracowane są z pietyzmem.

Znaczenie uzyskanych wyników dla dyscypliny naukowej. Nie ulega dla mnie wątpliwości, że metoda Rozszerzonego Indeksu Modulacji jest użytecznym narzędziem, które będzie stosowane w badaniach wymagających prawidłowej detekcji fizjologicznych sprzężeń faza-amplituda oraz precyzyjnej charakterystyki ich cech. Należy podkreślić, że pakiet zawierający autorska metodę, metody referencyjne oraz zestaw przykładowych skryptów i sygnałów został udostępniony do powszechnego użytku.

Uwagi krytyczne. Mam szereg uwag krytycznych do rozdziału pierwszego i drugiego, które w przeciwieństwie do następnych rozdziałów zawierają pewne niejasności i nieprawidłowości.

1. Rysunek 2.1 to najważniejszy rysunek prezentowany w rozprawie, przedstawiający główne ścieżki ideowe metody Rozszerzonego Indeksu Modulacji wraz z modulem służącym do oznaczania sprzężenia jako „właściwe” lub „wątpliwe”. Informacje te zostały stłoczone na ok. 1/3 strony i zagęszczone w sposób prawie uniemożliwiający ich percepcję.
2. W sformułowaniu tezy pierwszej znalazło się niezrozumiałe dla mnie sformułowanie „wpływ parametrów sygnału na metodę”. Co autorka miała na myśli?
3. Na str. 4 czytamy: „zależność między fazą oscylacji o niskiej częstotliwości a amplitudą oscylacji o wysokiej częstotliwości można oszacować jako skupisko wektorów zespolonych.” Czy jest to obraz alegoryczny?
4. Następnie na str. 5: „Te struktury prowadzą do niejednorodnego rozkładu amplitud składowych..” oraz nieco dalej: „w tym przypadku obecność sprzężenia jest tylko innym sposobem opisu specyficznego kształtu sygnału”. Uprzejmie proszę o wyjaśnienie, o co tu chodzi.

5. Podrozdział 1.6 pt. „Wstęp do badanych zagadnień elektrofizjologicznych” został chyba zbyt pośpiesznie zredagowany. Znajduje się tam opis działania ketaminy, w którym czytamy m.in. „ketamina to środek psychoaktywny stosowany jako zwierzęcy model ostrej psychozy” i stwierdzenie, iż nie jest znany mechanizm jej działania . Ponadto w podrozdziale tym wymienione są znane z literatury sprzężenia faza-amplituda wykryte w opuszcze węchowej. Brak jest natomiast postawionego problemu, nie widać związku między tymi informacjami i nie jasne w jaki sposób analiza PAC w opuszcze węchowej może przyczynić się do zbadania mechanizmu działania ketaminy. Pomimo, że Autorka jest współautorem prac traktujących o tym przedmiocie. Proszę o wyjaśnienie.

Wniosek końcowy. Osiągnięcie naukowe Doktorantki, polegające na opracowaniu i ewaluacji nowatorskiej metody umożliwiającej identyfikację i, do pewnego stopnia, interpretację sprzężeń typu faza-amplituda w sygnałach elektrofizjologicznych, jest istotne i ważne naukowo. Przedstawione uwagi krytyczne tylko w niewielkim stopniu obniżają wartość rozprawy.

Mgr Gabriela Jurkiewicz wykazała się odpowiednią wiedzą z zakresu teorii analizy sygnałów oraz umiejętnością jej twórczego zastosowania do analizy danych pochodzących z eksperymentów biologicznych. Stwierdzam, że Jej praca doktorska pt. „Badanie zjawiska fizjologicznego i epifenomenalnego sprzężenia typu faza-amplituda w sygnałach elektrofizjologicznych” stanowi wartościową, sumiennie przygotowaną rozprawę, która spełnia wymagania stawiane rozprawom doktorskim przez Ustawę o Stopniach i Tytule Naukowym. Jednocześnie wnoszę o dopuszczenie jej do publicznej obrony.

Taw Bem