

prof. dr hab. inż. Paweł Strumiłło
Instytut Elektroniki
Politechniki Łódzkiej

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ
DLA RADY NAUKOWEJ INSTYTUTU BIOCYBERNETYKI I INŻYNIERII
BIOMEDYCZNEJ IM. MACIEJA NAŁĘCZA PAN

Tytuł rozprawy: *Badanie sprzężenia nerwowo-naczyniowego w trakcie czynności spontanicznej i wykonywania zadania ruchowego*

Autor rozprawy: mgr inż. Piotr Lachert

Promotor: prof. dr hab. Katarzyna Cieślak-Blinowska

I. Jakie zagadnienie naukowe jest rozpatrzone w pracy /teza rozprawy/ i czy zostało ono dostatecznie jasno sformułowane przez autora? Jaki charakter ma rozprawa (teoretyczny, doświadczalny, inny)?

Przedłożona do recenzji rozprawa doktorska dotyczy wyjaśnienia mechanizmu sprzężenia nerwowo-naczyniowego u człowieka, tj. związku pomiędzy czynnością elektryczną mózgu a zmianami utlenowania krwi w badanych obszarach mózgu. Autor zastosował techniki badania aktywności mózgu takie jak funkcjonalną spektroskopię bliskiej podczerwieni fNIRS (ang. *functional Near-Infrared Spectroscopy*) i rejestrację elektroencefalograficzną (EEG). Postawił również hipotezę o istotnej roli tzw. fal Mayera w procesach sprzężenia nerwowo-naczyniowego. Dla jej wykazania wykonał badania, w których rejestrował również sygnał zmienności rytmu serca oraz ciśnienie skurczowe i rozkurczowe krwi oraz badał związki przyczynowe pomiędzy rejestrowanymi biosygnalami pochodzącymi od układu nerwowego i sercowo-naczyniowego.

W pracy nie postawiono tezy, sformułowano natomiast dwa cele pracy dotyczące wyjaśnienia mechanizmów sprzężenia nerwowo-naczyniowego:

1. Cel pierwszy – powiązanie stężeń utlenowanej i zredukowanej hemoglobiny otrzymanych przy pomocy techniki fNIRS z aktywnością EEG z uwzględnieniem związku rytmów EEG z wynikami fNIRS
2. Cel drugi – zbadanie roli fal Mayera w procesach sprzężenia nerwowo-naczyniowego oraz autoregulacji

Cel pierwszy pracy nie jest zbyt precyzyjnie sformułowany, natomiast w komentarzu do tego celu (we wprowadzeniu pracy) Autor dokładniej objaśnił techniczną istotę postawionego celu pracy polegającą na wyznaczeniu miar korelacyjnych oraz zależności czasowej pomiędzy sygnałami EEG i fNIRS.

Również drugi cel pracy jest sformułowany ogólnie. W odniesieniu do tego celu Autor jednak sprecyzował zakres zaplanowanych badań w sekcji 1.3. pracy, w której określił dwie hipotezy tłumaczące mechanizm powstawania fal Mayera, tj. hipotezy niezależnego oscylatora oraz hipotezy baroreceptorowej.

Zatem można stwierdzić, że zagadnienia naukowe podjęte w pracy zostały dobrze, choć w nietypowy sposób określone, bez podania szczegółowych tez pracy.

Praca ma charakter doświadczalny, z zastosowaniem jednocześnie wykonywanych rejestracji wielomodalnych: EEG, EKG, fNIRS oraz pomiaru ciśnienia krwi.

II. Czy w rozprawie przeprowadzono w sposób właściwy analizę źródeł, w tym literatury światowej, stanu wiedzy i zastosowań w przemyśle, świadczący o dostatecznej wiedzy autora? Czy wnioski z przeglądu źródeł sformułowano w sposób jasny i przekonujący?

W pracy nie zamieszczono przeglądu stanu dziedziny w jednej spójnej sekcji, która umożliwiłaby czytelnikowi określić cele badawcze Autora na tle doniesień światowych w tematyce rozprawy. Przegląd taki powinien wystąpić w pierwszych rozdziałach pracy. Przegląd taki natomiast został zamieszczony w różnych miejscach pracy, tj. głównie w dyskusji wyników uzyskanych z przeprowadzonych trzech doświadczeń opisanych w rozdziałach 3, 4 i 5.

Liczba doniesień literaturowych wynosi 65, jednak tylko 10 z cytowanych prac opublikowano w roku 2015 lub później. W tych 10 pracach, cztery są publikacjami współautorskimi Autora rozprawy, a tylko dwie dotyczą badań sprzężenia neuronowo-naczyniowego. Polecam Autorowi m.in. lekturę specjalnego wydania (9 artykułów) czasopisma *Frontiers on Human Neurosciences* z listopada 2019 r. poświęconego zagadnieniu sprzężenia neuronowo-naczyniowego z wykorzystaniem rejestracji EEG i techniki fNIRS [www.artinis.com/blogpost-all/2018/4/11/combining-the-world-of-nirs-and-ee]. Żadna z tych prac nie jest cytowana w rozprawie.

Polecam uwadze Autora również pracę:

Keles H.O., Barbour R.L., Omurtag A., *Hemodynamic correlates of spontaneous neural activity measured by human whole-head resting state EEG + fNIRS*, *Neuroimage* 138 (2016), 76–87.
oraz szereg prac cytowanych w tym artykule, dotyczących tematyki rozprawy.

III. Czy autor rozwiązał poprawnie postawione zagadnienia, czy użył właściwej do tego metody i czy przyjęte założenia są uzasadnione?

Zasadnicza część rozprawy składa się z opisu trzech wykonanych doświadczeń badawczych:

1. Badanie korelacji rytmów EEG i zmiany stężenia oxy-heoxyhemoglobiny
2. Analiza sprzężeń pomiędzy sygnałami elektrofizjologicznymi, hemodynamicznymi oraz ciśnieniem krwi w zakresie fal Mayera
3. Charakterystyka fal Mayera

Ad. 1

Badanie przeprowadzono z udziałem 16 ochotników (z których do właściwych badań wybrano 10). Rejestracje EEG oraz fNIRS przeprowadzono podczas wykonywania zadania ruchowego (ruch palca wskazującego prawej ręki). Sygnały EEG rejestrowano z elektrod grupy C umieszczonych na granicy płatów ciemieniowych i czołowych, w tej lokalizacji umieszczono również optody emisyjne i detekcyjne do pomiarów fNIRS. Na poziomie istotnym statystycznie uzyskano silny związek korelacyjny pomiędzy amplitudami rytmów EEG oraz zmianami stężeń HbO (współczynnik korelacji dodatni) i HbR (współczynnik korelacji ujemny). Wyznaczono również opóźnienie występujące pomiędzy zmianą amplitud rytmów EEG oraz zmianą stężeń hemoglobiny. Wskazano na zgodność uzyskanych wyników z doniesieniami literaturowymi. Grupa badawcza jest odpowiednio liczna (choć mogłaby być większa) liczna, potwierdzono istotność statystyczną wyników.

Uwagi:

Dodatkowe wyjaśnienie jest potrzebne dla otrzymanych rozkładów topograficznych stężeń HbR i HbO zobrazowanych na rys. 3.3.2. W wyniku zastosowanej metody interpolacyjnej dla czterech punktów węzłowych (w położeniu optod) uzyskano dla HbR funkcje wklęsłe natomiast dla HbO funkcje wypukłe. Dla czterech punktów węzłowych rozwiązanie problemu interpolacyjnego może mieć różną postać. W jaki sposób uzyskano te funkcje interpolacyjne?

Proszę o potwierdzenie, że czas narastania amplitudy odpowiedzi w rejestrowanych sygnałach EEG i sygnałach zmian stężeń HbO i HbR do połowy amplitudy maksymalnej (zdefiniowany w sekcji 3.2.3) jest tym samym co opóźnienie względem początku ruchu podane w tabeli 3.3.1? Tu warto zwrócić uwagę, że nie we wszystkich sygnałach miało miejsce narastanie sygnału, a również zmniejszanie amplitudy sygnałów.

Ad. 2

Badanie przeprowadzono z udziałem 18 osób (z których do właściwych badań wybrano 10). Sygnały EEG, EKG, ciśnienia krwi oraz stężeń HbR i HbO rejestrowano w trzech stanach: 1) podczas wykonywania zadania ruchowego (oznaczonego jako M), 2) podczas okresu spoczynku (R), 3) w czasie aktywności spontanicznej (S). W każdym etapie badań wyznaczano 7 parametrów dla ww. stanów, tj. EEG alfa, EEG beta, HRV, sBP, dBP, HbO, HbR, które scharakteryzowano w sekcji 4.2.1 pracy. Dla badanych stanów wyznaczono sprzężenia przyczynowe pomiędzy ww parametrami dla zakresu częstotliwości 0.05-0.15 Hz (tj. zakresu fal Mayera) z zastosowaniem modelu autoregresyjnego i kierunkowej funkcji przejścia (DTF) opierającej się na zasadzie przyczynowości Grangera. Obliczone siły sprzężeń zaprezentowano w zestawieniach tabelarycznych dla trzech badanych stanów oraz w postaci grafów przejrzyste obrazujących siły i kierunki sprzężeń. W opisanym doświadczeniu Autor prawidłowo zastosował zaawansowane metody przetwarzania i analizy sygnałów wielokanałowych i wyznaczył związki przyczynowe pomiędzy nimi. Istotnym wnioskiem z uzyskanych wyników jest potwierdzenie hipotezy baroreceptorowej, tj. mechanizmu autoregulacji ciśnienia krwi i związanych z nim oscylacji o częstotliwości ok. 0.1 Hz (wynikających z wykrytych silnych sprzężeń pomiędzy parametrami HRV, sBP i dBP). Wartościowa jest dyskusja podsumowująca to doświadczenie, w której Autor wskazuje na oryginalne osiągnięcia z przeprowadzonych badań.

Uwagi:

Proszę o objaśnienie transformacji Hjortha i celowości jej zastosowania.

Proszę o uzasadnienie wprowadzenia równania (11) na str. 53 pracy. Dla równania tego nie objaśniono zastosowanych zmiennych.

We wzorze podano równanie zdefiniowane w dziedzinie częstotliwości powołując się na postać równania w dziedzinie czasu, którego nie zamieszczono w pracy.

Ad. 3

W tym doświadczeniu przeprowadzono analizę parametrów pochodzących z układu nerwowego i układu krążenia, tj. EEG: alfa, beta, theta, delta oraz HbO, HbR, HRV, sBP i dBP. Badanie przeprowadzono z udziałem 20 osób (z których do właściwych badań wybrano 12). Badanym stanem, dla którego wyznaczano parametry była aktywność spontaniczna.

Zastosowano metodę dopasowania kroczącego (ang. *Matching Pursuits, MP*) z wykorzystaniem niesymetrycznych funkcji Gabora jako słownika funkcji składowych dopasowania oraz algorytm Mallat do rozkładu sygnałów na funkcje o zadanej lokalizacji w dziedzinie czas-częstotliwość. Uzasadniono ten wybór jako lepszy w porównaniu z transformacją Fouriera i transformacją falkową. Uzyskane wyniki, w których uzyskano funkcje składowe o dużej energii dla częstotliwościach charakterystycznych dla fal Mayera potwierdzają ponownie hipotezę baroreceptorową generacji tych fal, opisaną wcześniej w rozdziale 4. Stwierdzono też, niewielki udział energii składowych z zakresu fal Mayera w modulacji rytmów EEG.

IV. Na czym polega oryginalność rozprawy, co stanowi samodzielny i oryginalny dorobek autora, jaka jest pozycja rozprawy w stosunku do stanu wiedzy czy poziomu techniki reprezentowanych przez literaturę światową?

W rozprawie podjęto problem wyjaśnienia mechanizmu sprzężenia nerwowo-naczyniowego u człowieka. Autor zdefiniował cele pracy polegające na pomiarach i analizie sygnałów wielomodalnych pochodzących od aktywności układu nerwowego (rejestracje EEG) oraz naczyniowego z wykorzystaniem techniki fNIRS oraz pomiarach ciśnienia i sygnału zmienności rytmu serca. Pomiaru takie są złożonym eksperymentem metrologicznym przeprowadzanym z udziałem człowieka i wykonywanym podczas zadanych aktywności kognitywnych i ruchowych. Oryginalnym dorobkiem badawczym Autora jest połączona analiza wielu modalności opisujących aktywność nerwową i czynność naczyniową. W tym celu Autor zaproponował i przeprowadził badania dla stanu aktywności spontanicznej i ruchowej. Pokazał istotne (potwierdzone analizą statystyczną) sprzężenia pomiędzy układem nerwowym i naczyniowym. W analizie tej Autor zastosował zaawansowane techniki przetwarzania i analizy sygnałów wielomodalnych takie jak zasada przyczynowości Grangera oraz metodę dopasowania kroczącego. Potwierdził istotność statystyczną otrzymanych wyników analiz. Podjął się zadania opisu mechanizmu powstawania fal Mayera, który jest podejmowany w literaturze tematu, ale bez rozstrzygającego wyniku. Wyniki uzyskane Autora sugerują, że źródła tych fal w organizmie człowieka należy upatrywać w mechanizmie regulacji ciśnienia krwi. Autor pokazał również, że fale te pełnią u człowieka ważną rolę w synchronizacji działania układów nerwowego, sercowo-naczyniowego i hemodynamicznego. Wnioski te mogą stanowić zaczątek prac ukierunkowanych na badanie

powiązań pomiędzy ww układami dla innych nie rozważanych w pracy stanów psychofizycznych człowieka, np. w badaniach poziomu stresu, chorób neurodegeneracyjnych lub badaniach funkcji autonomicznego układu nerwowego.

Przeprowadzone badania Autor podsumował we współautorskich publikacjach w czasopiśmie naukowych (w tym trzech o wysokim współczynniku IF) i w doniesieniach konferencji krajowych i międzynarodowych.

V. Czy autor wykazał umiejętność poprawnego przedstawienia uzyskanych wyników i ich interpretacji (zwięzłość, jasność)?

Pomimo nietypowego układu pracy, materiał badawczy został jasno zaprezentowany na odpowiednim poziomie szczegółowości dla rozpraw doktorskich. W opisach poszczególnych doświadczeń wyróżniono sekcje dotyczące zastosowanych materiałów i metod, prezentacji wyników i ich dyskusji na tle literatury światowej. Praca jest bogato ilustrowana grafikami i zestawieniami tabelarycznymi przejrzysto obrazującymi uzyskane wyniki.

VI. Jakie są słabe strony rozprawy i ewentualnie jej główne wady?

Praca ma nietypowy układ dla rozprawy doktorskiej. Nie sformułowano tezy pracy. W zamian określono cele pracy, które zwykle definiuje się w projektach badawczych lub pracach dyplomowych. Drugi z celów sformułowanych w pracy, tj. cel polegający na „... zbadaniu roli fal Mayera w procesach sprzężenia nerwowo-naczyniowego oraz autoregulacji.” jest zbyt ogólnie sformułowany. Podobnie ogólnie sformułowano cel 3. Pracy dotyczący charakterystyki fal Mayera.

Za wadę pracy uznaję wspomniany wcześniej, brak przeglądu stanu dziedziny oraz wniosków z tego przeglądu. W rozdziale wstępnym pracy w sekcji pt. *Sprzężenie nerwowo-naczyniowe, cel pracy* zamieszczono tylko dwa cytowania prac z lat 1996 i 2002. Brak jest aktualnej charakterystyki badań krajowych i światowych w tematyce rozprawy. Omówienie literatury tematu zamieszczono głównie w sekcjach dotyczących dyskusji wyników z przeprowadzonych trzech doświadczeń, Jak wspomniano cytowane pozycje literatury nie zawierają najnowszych publikacji związanych z tematyką pracy.

VII. Co wniosła rozprawa do nauki i/lub techniki?

W pracy podjęto ambitne zadanie badawcze polegające na wyjaśnieniu podstaw mechanizmu sprzężenia nerwowo-naczyniowego u człowieka oraz wyjaśnienia genezy generacji fal Mayera. Autor pokazał przekonujące wyniki dowodzące osiągnięcie postawionych celów pracy.

Trudno jest natomiast jednoznacznie stwierdzić jaki jest wkład rozprawy do aktualnego stanu dziedziny, gdyż jak wspomniano wcześniej, Autor nie dokonał analizy aktualnych doniesień literaturowych dotyczących rozprawy. Proszę Autora przeprowadzenie takiej analizy z uwzględnieniem źródeł wskazanych w części II niniejszej recenzji.

VIII. Szczegółowe uwagi merytoryczne i redakcyjne, ew. piśmiennictwo uzupełniające.

Uwagi merytoryczne zamieszczono w części III recenzji odnoszącej się do opisu przeprowadzonych doświadczeń. Poniżej zestawiono uwagi redakcyjne:

- w wykazie stosowanych skrótów nie zamieszczono objaśnień do wielu skrótów stosowanych w pracy, są to m.in. MP, PSP, EPSP, IPSP, ERD, ERS, DTOF, MPE, MTF, DTOF, TCSPC, CAR, MEG, dBP, RRI, HSD,...
- w wielu miejscach pracy Autor stosuje określenia potoczne, których nie powinno się stosować w opracowaniach naukowych są to m.in.:
 - str. 15: „Istnieją dwie hipotezy, które próbują tłumaczyć mechanizm generacji ...”
 - str. 21: „... przypisany spory fragment kory.”
 - str. 39 i w innych miejscach pracy: „...oparty/oparta o” zależnie od kontekstu lepiej pisać: „z wykorzystaniem”, lub ”z zastosowaniem”
 - str. 45: „...korelacja negatywna” powinno być: współczynnik korelacji ujemny
 - str. 52: „... surowy sygnał” lepiej „sygnał źródłowy”
 - str. 54: „... sygnałów nieliniowych” jest nieodpowiednią nazwą użytą w kontekście zastosowanych liniowych metod do modelowania sygnałów

IX. Jak Recenzent ocenia rozprawę (podać uzasadnienie):

c) spełniająca wymagania.

Jak zaznaczono w części IV recenzji Autor wniósł oryginalny wkład badawczy w obszarze badań nad funkcjonowaniem układu nerwowego, sercowo-naczyniowego i hemodynamicznego człowieka. Przeprowadził bardzo dobrze udokumentowane eksperymenty badawcze poparte dojrzałą dyskusją uzyskanych wyników badań. Jednoznacznie należy stwierdzić, że osiągnął postawione w pracy cele badawcze.

Osiągnięcia badawcze Autora rozprawy, potwierdzone bardzo dobrymi publikacjami, kwalifikują się na wyróżnienie. Jednak z uwagi na brak cytowań najnowszych doniesień literaturowych rozprawa nie jest wyróżniająca. Uznanie jej za wyróżniającą warunkuję przedłożeniem przez Autora aktualnego przeglądu literatury tematu oraz wskazanie na tym tle własnych osiągnięć badawczych.

Wniosek końcowy

Stwierdzam, że przedłożona do recenzji rozprawa doktorska spełnia wymagania Ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym z 14 marca 2003 roku, Dziennik Ustaw Nr 65, poz. 595 z późn. zm. oraz Rozporządzeniem 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. Wnioskuje o dopuszczenie rozprawy doktorskiej mgr inż. Piotra Lacherta do publicznej obrony.