

Prof. dr hab. inż. Henryk Krawczyk
Członek korespondent PAN
Wydział Elektroniki, Telekomunikacji i Informatyki
Politechnika Gdańska

Recenzja osiągnięcia naukowego dra n. med. Dariusza Świetlika oraz ocena Jego aktywności naukowej w związku z wystąpieniem o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauk medycznych.

1. Ogólna charakterystyka Habilitanta

Dr n. med. Dariusz Świetlik w latach 1995-2000 studiował na Wydziale Matematyki i Fizyki Uniwersytetu Gdańskiego gdzie uzyskał tytułu magistra na kierunku fizyka. W 2005 roku obronił pracę doktorską p.t. „Zastosowanie sztucznych sieci neuronalnych do ilościowej analizy scyntygramów perfuzji mięśnia sercowego” na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Gdańsku i uzyskał stopień doktora nauk medycznych w zakresie biologii medycznej, specjalność informatyka medyczna.

Swoją karierę zawodową związał z Gdańskim Uniwersytetem Medycznym przechodząc przez różne szczeble drabinki awansowej. Rozpoczął pracę jako instruktor w Zakładzie Medycyny Nuklearnej oraz następnie w Zakładzie Informatyki Radiologicznej i Statystyki, Wydział Nauk o Zdrowiu (2003-2006). Z asystenta awansował na adiunkta i został kierownikiem Pracowni Informatyki Medycznej i Sieci Neuronalnych w Zakładzie Anatomii i Neurobiologii, Wydział Lekarski (2007-2009). Następnie został kierownikiem Wydziałowego Studium Informatyki Medycznej i Biostatystyki (2009-2015) oraz po przejściu na stanowisko starszego wykładowcy nadal pełnił funkcję kierownika tego Studium (2015-2019). Od roku 2019 wraca na stanowisko adiunkta, zostając jednocześnie p.o. kierownikiem Zakładu Biostatystyki i Sieci Neuronowych, Katedra Anatomii, Wydział Lekarski. Funkcję tę pełni nadal.

Jest również członkiem Polskiego Towarzystwa Lekarskiego, Sekcji Metodologii Nauk Medycznych.

2. Ocena osiągnięcia naukowego

Przedmiotem oceny jest osiągnięcie naukowe dr n. med. Dariusza Świetlika przedstawione jako cykl 6 oryginalnych publikacji p.t. „Komputerowe symulacje sieci neuronowych w modelowaniu prawidłowo działających funkcji poznawczych oraz zaburzeń pamięci w chorobie Alzheimera oparte o system lokalizacji hipokampa”. Wszystkie publikacje, poza jedną są współautorskie i zostały wydane w recenzowanych czasopismach, znajdujących się w bazie *Journal Citation Reports (JCR)*. Udział innych autorów tych prac nie jest istotny, bowiem zgodnie z zawartymi w dokumentacji habilitacyjnej oświadczeniami współautorów sprowadzał się tylko do konsultacji uzyskanych wyników oraz korekty manuskryptów. Główny wysiłek w opracowaniu koncepcji i prowadzeniu badań symulacyjnych oraz analizie i interpretacji uzyskanych wyników, a także napisaniu manuskryptu i jego udoskonaleniu po recenzjach należały do Habilitanta.

Cały dorobek habilitanta stanowi 51 publikacji. Liczba cytowań wg bazy Web of Science Core Collection wynosi 69 (bez autocytowań 59), zaś index Hirsha wg. tej bazy jak i bazy Scopus wynosi 5.

Tematyka badań dotyczy poznawania roli i funkcji hipokampu, w którym wydziela się odpowiednie sektory odpowiedzialne za istotne funkcje mózgowe. Na przykład uważa się, że rolą tylnej części hipokampa jest m.in. pamięć epizodyczna zdarzeń przeszłych i ich kontekstu przestrzennego, natomiast rolą przedniej części hipokampa jest bardziej elastyczne przetwarzanie skojarzeń. Wysuwane są jednak również postulaty teoretyczne, które zachowują daleko idącą ostrożność wobec ścisłego określania funkcji danych ośrodków nerwowych kładąc, na przykład większy nacisk na rolę połączeń między ośrodkami lub wskazując na bardziej rozproszoną lokalizację funkcji psychicznych w mózgu. Generalnie rzecz ujmując wykonuje się wiele różnych eksperymentów czy symulacji dotyczących monitorowania aktywności hipokampa oraz scenariuszy jego funkcjonowania. Dzięki temu potwierdza się różne hipotezy dotyczące roli i znaczenia jego sektorów.

Wychodząc z przeprowadzonych na świecie badań eksperymentalnych i symulacyjnych hipokampa Habilitant zaproponował własne oryginalne modele teoretyczne ukazujące kognitywne i behawioralne funkcje hipokampa. Modele te dotyczą dwóch sektorów CA1 i CA3 współpracujących ze sobą w pewien określony sposób, a także reagujących w określony (różny dla modeli) sposób na sygnały zewnętrzne. Propozycja komputerowych modeli sektorów CA1 i CA3 oraz ich behawioralna analiza umożliwiła przedstawienie kognitywnych i behawioralnych funkcji hipokampa. Stanowią one złożone mechanizmy związane z przetwarzaniem informacji, a także odgrywają istotną rolę w kontekstowym uczeniu się rozpoznawania przedmiotów. Przy czym komputerowe symulacje pokazały, że model uwzględniający efektywną indukcję LTP (dzięki przyjętemu protokołowi indukcji LTP) wykrywa koincydencje poniżej jednej milisekundy, zaś oscylacje theta pełnią podstawową rolę w aktywności hipokampa, m.in. dotyczącej informacji przestrzennej. Każdy taki sektor zbudowany jest z odpowiednio połączonych komórek piramidowych, koszyczkowych i O-LM stanowiących odpowiednią liczbę kompartmentów i generujących odpowiednie sygnały jako odpowiedzi na reakcje zewnętrzne. Zachowanie się modelu oraz wartości parametrów odpowiedzi testowych powinny być przybliżone (w sensie statystycznym) do wartości parametrów uzyskiwanych w podobnych badaniach bądź tego typu eksperymentach. Ten fakt decyduje o adekwatności modelu do poznanej rzeczywistości. Mimo że tego typu podejście nie może być w pełni wiarygodne stanowi jednak dalszy krok w przybliżaniu się do określenia roli i znaczenia hipokampa. Co więcej tego typu modele obwodów hipokampu mogą dostarczyć nowych danych pozwalających zrozumieć rozwój zmian patologicznych w chorobach neurodegeneracyjnych mózgu, jak np. w chorobie Alzheimera, czy pomóc w wyjaśnieniu działania kanabinoidów w zakłócaniu kodowania pamięci przez funkcjonalne izolowanie sektorów hipokampa CA1 od CA3. Stąd ważność uprawianej przez Habilitanta tematyki badawczej jest więc bezdyskusyjna.

Do wyróżniających się osiągnięć badawczych Habilitanta należy zaliczyć:

1. Zaproponowanie komputerowych modeli sektorów CA1 i CA3, o określonych własnościach, które ukazują kognitywne i behawioralne funkcje hipokampa. Prezentowany model sieci sektora CA1 obejmuje region pamięci przedmiotów, zapachów i co ważniejsze ich sekwencji i odgrywa również rolę w kontekstowym uczeniu się rozpoznawania przedmiotów oraz w zapamiętywaniu ich w pamięci, a także nawigacji. Poza tym CA1 jest postrzegany jako dekodery aktywności CA3, inaczej aktywność wejściowa występująca w CA3 jest skorelowana z aktywnością w CA1 poprzez protokół indukcji LTP. Zachowanie się CA3 sprowadza się do funkcjonowania auto-asocjacyjnej pamięci i sektor ten jest zbudowany z komórek piramidowych, komórek koszyczkowych i O-LM. Co więcej habilitant zasygnalizował implementację

modelu CA3 jako pewnego mikroukładu. Analizował cały pakiet parametrów: rytm oscylacji theta odnoszący się do oddzielnych faz przechowywania i przywoływania pamięci, sygnały wejściowe komórki w postaci pików z zadaną częstotliwością, a także czas opóźnień (stosując metodę opartą na analizie funkcji autokorelacji), wymiar zanurzenia (stosując metody najbliższego pozornego sąsiada). Określano zachowanie się tych parametrów dla różnych eksperymentów i wykazano biologiczną wiarygodność modeli CA1 i CA3 jako mechanizmu związanego z przetwarzaniem informacji. Poza tym wyniki eksperymentów pokazały, że dla wszystkich komórek sektora CA3: piramidowych, koszyczkowych oraz O-LM entropia była istotnie wyższa w symulacjach z protokołem LTP w porównaniu do symulacji bez indukcji (publikacja 1 i 2).

2. Opracowanie i przeanalizowanie modeli sieci hipokampa CA3-CA1 w postaci sieci neuronowej złożonej z 4 komórek piramidowych, 2 komórek koszyczkowych i jednej O-LM sektora CA3 i CA1 w zakresie uczenia i pamięci. Dokonanie porównania takiego modelu kontrolnego z modelem patologicznym związanym z chorobą Alzheimera uwzględniającym synaptyczną degradację oraz zmianę wag pamięci w sieci CA3-CA1. Do porównania wykorzystano metodę Visual Recurrence Analysis (VRA) rozwiniętą przez E. Kononova). Zauważono, że entropia komórek piramidowych sektora CA3 modelu kontrolnego była istotnie wyższa względem entropii komórek piramidowych modelu patologicznego. Wykazano też, że progresja choroby Alzheimera była związana ze zmniejszeniem się liczby impulsów i ich częstotliwości w modelu patologicznym (publikacja 3).
3. Przeprowadzenie analizy funkcji oscylacji gamma (40Hz) w celu złagodzenia patologii związanej z chorobą Alzheimera w komputerowym modelu sieci hipokampa DG-CA3-CA1. W modelu sieci neuronowej funkcjonowało 21 komórek, gdzie w regionie DG było 4 komórki ziarniste i 3 interneurony hamujące (2 komórki koszyczkowe, 1 komórka kiciasta). Sektory CA3 i CA1 zawierały po 4 komórki piramidowe oraz po 3 interneurony hamujące (2 komórki koszyczkowe, 1 komórka O-LM). Modelowanie choroby Alzheimera polegało na wyłączaniu kolejnych połączeń dochodzących do komórek ziarnistych zakrętu zębatego i neuronów piramidowych sektora CA3 dochodzących z kory śródwęczowej (EC2) oraz połączeń wychodzących z EC2 do interneuronów hamujących. Modelowanie indukcji gamma polegało na symulowaniu oscylacji dostarczanej drogą przegrodowo-hipokampalną częstotliwościami w paśmie od 40Hz. Wyniki analizy informacji wzajemnej pokazały bardzo silne sprzężenie między neuronami okolic DG, CA3 i CA1 hipokampa, przy jednoczesnej słabej interakcji DG z CA3 w modelu kontrolnym. Model patologiczny bez indukcji gamma pokazał osłabienie sprzężenia w okolicach CA3, CA1 i DG, przy równoczesnym wzmocnieniu interakcji między DG i CA3 (publikacja 4).
4. Porównanie komputerowego modelu rozpadu synaptycznego w chorobie Alzheimera (AD) okolic DG, CA3 i CA1 hipokampa z modelem kontrolnym. Przyjęto model sieci neuronowej jak w problemie powyższym (punkt 3). Model patologiczny symulował rozpad synaptyczny w hipokampie dla 4 kolejnych faz: 9%, 18%, 26% i 35% ubytku synaps, modelującego dynamikę AD. Wykonano rekonstrukcję przestrzeni fazowej, poprzez metodę opisującą złożoność systemu dynamicznego, zaś rekonstrukcję atraktora metodą opóźnień czasowych. Z kolei metodą najbliższych sąsiadów wybrano minimalny wymiar osadzania jednowymiarowych szeregów czasowych dotyczących symulacji sieci neuronowych. Wymiar korelacyjny, entropię Shannona i największego, dodatniego wykładnika Lapunowa wyznaczono metodami analizy ilościowej sygnałów, zaś informację wzajemną alternatywą analizy korelacji. Do wyznaczenia informacji o dynamice i kierunku jej przepływu wykorzystano metodę transferu entropii. Analizując rozpad synaptyczny wykazano, ujemną korelację w poziomie rozpadu synaptycznego a liczbą i serią plików, również określono podobną relację dla czasu trwania serii oraz

liczby impulsów dla DG. Zauważono też zmniejszenie się informacji wzajemnej w DG-CA3 oraz wzrost w CA3-CA1. Szczegółowa analiza statystyczna wykazała istotne statystyczne różnice współczynnika Lapunova względem rozpadu synaptycznego w okolicach DG, CA3 i CA1. Co więcej zauważono, że wzrost rozpadu synaptycznego powoduje zmniejszenie się entropii transferu dla DG-CA3, zaś dla CA3-CA1 wykazuje zależność odwrotną. Tak więc w większości rozpatrywanych przypadków oceniane parametry modelu kontrolnego różniły się statystycznie od otrzymanych parametrów dla modelu patologicznego, co może mieć bardzo ważne implikacje dla przyszłych interwencji terapeutycznych u pacjentów w chorobach neurodegeneracyjnych (publikacja 5).

5. Zaproponowanie nową koncepcji komputerowego modelu neuronu piramidowego hipokampa, który symuluje przebieg impulsów w żywej komórce. Zaletą komputerowego modelu jest możliwość jego dostosowania do symulacji jednej z trzech form komórki: zwojowej (receptorowej), pobudzającej i hamującej. Uzyskanie kompromisu między biologiczną wiernością, a efektywnością obliczeniową zostało osiągnięte przez wykorzystanie zestawu rejestrów przesuwanych, który zastąpił układ równań różniczkowych przewodnictwa dla poszczególnych kanałów jonowych. Wejścia synaptyczne w modelu neuronu są zbudowane z tabel rejestrów przesuwanych, przy czym czas pojedynczego przesunięcia równy jest 0.5 milisekundy symulowanego czasu rzeczywistego. Każda tabela ma długość wystarczającą do zapisu odpowiedniego pobudzającego (EPSP) lub hamującego (IPSP) potencjału postsynaptycznego, przy czym pierwsza pozycja zawiera na zakończenie każdego kroku symulacji aktualną wartość potencjału postsynaptycznego w danym kompartmentcie. Podstawowe zasady modelu wywodzą się bezpośrednio z teorii tranzystorów z płynną bramką i pojemnościowym sterowaniem, jak również wynikają z języka programowania komputerowego oraz ze szczegółów biologicznych w dotychczasowych modelach neuronów. Tym samym wprowadzono nowy fenomenologiczny algorytm naśladujący dość dokładnie najważniejszy biologicznie proces długotrwałego wzmocnienia synaptycznego i jednocześnie uwzględniający proces zapominania, czyli powrotu wagi danej synapsy do stanu wyjściowego przy braku działania mechanizmów podtrzymujących.

Reasumując należy stwierdzić, że Habilitant posiada w dorobku osiągnięcia naukowego cykl tematycznie powiązanych artykułów, które wnoszą znaczący wkład w rozwój uprawianej dyscypliny naukowej. Publikacje te potwierdzają pełne rozpoznanie aktualnego dorobku światowego oraz na tym tle, odniesienie się Habilitanta do Jego własnych osiągnięć naukowych. Co więcej z punktu widzenia zastosowanych metod symulacyjnych oraz statystycznych prowadzone badania, a w szczególności analiza wyników tych badań nie budzi zastrzeżeń.

Dzięki rozwojowi technik pomiarowych badania nad funkcjonalnością hipokampa oraz rolą poszczególnych jego części, stają się coraz bardziej wnikliwe. Jednak przeważa obecnie pogląd o konieczności całościowego ujęcia badań, związanych z hipokampem jak też pozostałych części mózgu. Dopiero zintegrowanie wiedzy uzyskanej w toku badań nad pacjentami z uszkodzeniami hipokampa i osobami zdrowymi (bez uszkodzeń mózgu) mogłoby dać pełniejszy obraz funkcji tej ważnej struktury mózgowej. Habilitant wpisuje się w ten nurt proponując modele, które uwzględniają zachowanie się istotnych części hipokampa jak też ich wzajemną współpracę oraz częściowe współdziałanie z otoczeniem zewnętrznym.

Proponowane przez Habilitanta modele są na tyle sparametryzowane, że pozwalają na dokonanie analizy różnych zachowań, również w warunkach niesprzyjających. Umożliwia to zasygnalizowanie przyczyn różnych chorób i ocenę założonej terapii. Jest jednak początek drogi, który jak sądzę, będzie intensywnie kontynuowany w następnych latach.

Rozpatrywane modele sprowadzają się w zasadzie do sieci neuronowych o złożonej strukturze, zbudowanych z komórek zarówno o różnej funkcjonalności jak też o różnej architekturze. Istotnym osiągnięciem Habilitanta jest uzyskanie wystarczającej zgodności zachowania się tych modeli, w sensie generowanych sygnałów, z odpowiednimi częściami hipokampa, w szczególności CA1 oraz CA3. Potwierdza to głęboką wiedzę Habilitanta, jak też wysoką umiejętność abstrakcyjnego myślenia. Wykorzystanie zaawansowanych metod uczenia sieci głębokich daje dodatkową szansę rozwoju tych modeli. Poza tym należy podkreślić, że uwzględnienie możliwości obliczeń wysokiej wydajności, np. na superkomputerach, przyspieszyłoby obliczenia jak też zapewniłoby rozbudowę proponowanych modeli o dodatkowe parametry uwzględniając w ten sposób nowe aspekty badanych części hipokampa i całego mózgu. To powinno być uwzględnione przez Habilitanta w dalszych Jego badaniach. Co więcej, należy zauważyć, że w stosunkowo krótkim czasie społeczeństwo przeszło ogromną zmianę technologiczną. Zmienia to sposób w jaki się zachowujemy, nasze przyzwyczajenia, sposób wykonywania zadań, komunikowania się i uzyskiwania dostępu do informacji. Zatem zmienia się też funkcjonowanie mózgu, a nawet w pewnym sensie i jego anatomia. Zatem wykorzystanie technik obliczeniowych dużej mocy, a także gromadzenie i wykorzystanie wielu danych na ten temat jest jak najbardziej wskazane.

3. Ocena aktywności naukowej

Pełen zakres zainteresowań naukowych Habilitanta dotyczy metod sztucznej inteligencji, a w szczególności sieci neuronalnych w zastosowaniach biomedycznych czy medycynie nuklearnej. Jest autorem opublikowanej monografii (rozprawa doktorska), 10 rozdziałów w monografiach wydanych przez wydawnictwa o tematyce medycznej, a także 41 publikacji w czasopismach zagranicznych (14) i polskich (27). Habilitant wygłosił referaty na 8 konferencjach zagranicznych (np. 44th ESMO Congress, 2019, Barcelona; ERS International Congress 2016, London; 50th Congress ERA-EDTA, 2013, Istanbul) oraz na 12 polskich (X Konferencja Naukowo-Szkoleniowa, Nałęczów, 2016; XII Zjazd Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego, 2013, Wrocław; Kongres Medycyny Rodzinnej "Człowiek, zdrowie, środowisko", 2009, Białystok). Był członkiem Komitetu Programowego The Polish-Italian Conference w Gdańsku w roku 2019.

Pełnił też rolę kierownika w kilku projektów własnych finansowanych przez Gdański Uniwersytet Medyczny oraz przez badania statutowe. Jest członkiem Polskiego Towarzystwa Lekarskiego, Sekcji Metodologii Nauk Medycznych. Był recenzentem artykułów w czasopismach z listy filadelfijskiej: Applied Sciences, Mathematics, Cognitive Neurodynamics, Cellular and Molecular Neurobiology, Symmetry, International Journal of Obesity, co świadczy o wysokim uznaniu wśród naukowców zagranicznych.

Współpracował z różnymi firmami: (Nearshoring Solutions Sp. z o.o., Infrared group s.c., Ośrodek Informacji Naukowej OINPHARMA Sp. z o.o., Biogen Idec Poland Sp. z o.o., Roche Polska Sp. z o.o., BIOSCIENCE SA) w zakresie wykonywanie ekspertyz statystycznych i biostatystycznych, analiz i raportów statystycznych skuteczności leków, metod leczenia oraz szkoleń pracowników.

Jest autorem komputerowych symulatorów sieci neuronowych okolic hipokampa DG, CA3 i CA1 oraz modeli komórek piramidowych i interneuronów.

Można więc stwierdzić, że wykazał się wystarczającą aktywnością naukową realizowaną zarówno na UMG jak i w innych organizacjach krajowych i zagranicznych.

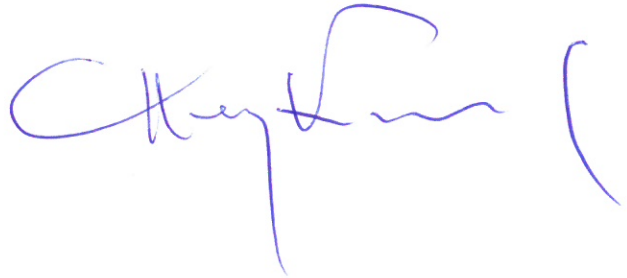
4. Wniosek końcowy

Biorąc pod uwagę akceptowalną aktywność naukową, głęboką znajomość wiedzy medycznej w zakresie hipokampa, umiejętność wykorzystania metod modelowania i analizy statystycznej, a także poprawne przeprowadzenie wnikliwych analiz uzyskiwanych wyników modelowania, stwierdzam, że dr. n. med. Dariusz Świetlik jest dobrze przygotowany do prowadzenia samodzielnych badań naukowych.

Ważność uprawianej tematyki badawczej, jak też istotne osiągnięcia naukowe w zakresie nauk medycznych przy wykorzystaniu właściwych metod nauk informatycznym, a także opublikowanie wyników realizowanych badań w kilku publikacjach z listy JCR dotyczących nauk medycznych potwierdzają zasadność nadania dr. n. med. Dariuszowi Świetlikowi stopnia doktora habilitowanego.

W związku z powyższym stwierdzam, że dr. n. med. Dariusz Świetlik spełnia wymagania wynikające z art. 219 Ustawy Prawo o Szkolnictwie wyższym i nauce z dnia 20.07.2018 oraz Dziennika Ustaw z dnia 30.08.2018 dotyczące nadania stopnia Mu stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauk medycznych.

Gdańsk dnia 17.09.2020

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'C. Kępczyński', is written on the right side of the page.