

AUTOREFERAT

dr n.med. Dariusz Świetlik

Zakład Biostatystyki i Sieci Neuronowych, Katedra Anatomii,
Wydział Lekarski, Gdański Uniwersytet Medyczny

Gdańsk, 2019

Spis treści

1. IMIĘ I NAZWISKO	3
2. POSIADANE DYPLOMY, STOPNIE NAUKOWE LUB ARTYSTYCZNE – Z PODANIEM PODMIOTU NADAJĄCEGO STOPIEŃ, ROKU ICH UZYSKANIA ORAZ TYTUŁU ROZPRAWY DOKTORSKIEJ.....	3
3. INFORMACJE O DOTYCHCZASOWYM ZATRUDNIENIU W JEDNOSTKACH NAUKOWYCH LUB ARTYSTYCZNYCH	3
4. OMÓWIENIE OSIĄGNIĘĆ, O KTÓRYCH MOWA W ART. 219 UST. 1 PKT. 2 USTAWY.	4
5. INFORMACJA O WYKAZYWANIU SIĘ ISTOTNĄ AKTYWNOŚCIĄ NAUKOWĄ ALBO ARTYSTYCZNĄ REALIZOWANĄ W WIĘCEJ NIŻ JEDNEJ UCZELNI, INSTYTUCJI NAUKOWEJ LUB INSTYTUCJI KULTURY, W SZCZEGÓLNOŚCI ZAGRANICZNEJ.	32
6. INFORMACJA O OSIĄGNIĘCIACH DYDAKTYCZNYCH, ORGANIZACYJNYCH ORAZ POPULARYZUJĄCYCH NAUKĘ LUB SZTUKĘ.....	35

1. Imię i nazwisko

Dariusz Świetlik

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe lub artystyczne – z podaniem podmiotu nadającego stopień, roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej.

1995-2000	Studia magisterskie na Wydziale Matematyki i Fizyki Uniwersytetu Gdańskiego, kierunek fizyka.
2000	Uzyskanie tytułu magistra fizyki na Wydziale Matematyki i Fizyki Uniwersytetu Gdańskiego.
2005	Uzyskanie stopnia doktora nauk medycznych w zakresie biologii medycznej, specjalność informatyka medyczna po obronie rozprawy „Zastosowanie sztucznych sieci neuronalnych do ilościowej analizy scyntygramów perfuzji mięśnia sercowego” na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Gdańsku; Promotor prof. dr hab. Piotr Lass.

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych lub artystycznych

2003-2004	<i>Instruktor</i> , Zakład Medycyny Nuklearnej, Wydział Nauk o Zdrowiu, Gdański Uniwersytet Medyczny.
2004-2006	<i>Instruktor</i> , Zakład Informatyki Radiologicznej i Statystyki, Wydział Nauk o Zdrowiu, Gdański Uniwersytet Medyczny.
2006-2007	<i>Asystent</i> , Zakład Informatyki Radiologicznej i Statystyki, Wydział Nauk o Zdrowiu, Gdański Uniwersytet Medyczny.
2007-2009	<i>Adiunkt</i> , kierownik Pracowni , Pracownia Informatyki Medycznej i Sieci Neuronalnych, Zakład Anatomii i Neurobiologii, Wydział Lekarski, Gdański Uniwersytet Medyczny.
2009-2015	<i>Adiunkt</i> , kierownik Jednostki , Wydziałowe Studium Informatyki Medycznej i Biostatystyki, Wydział Lekarski, Gdański Uniwersytet Medyczny.
2015-2019	<i>Starszy wykładowca</i> , kierownik Jednostki , Wydziałowe

Studium Informatyki Medycznej i Biostatystyki, Wydział Lekarski, Gdański Uniwersytet Medyczny.

2019-obecnie

Adiunkt, **p.o. kierownika Jednostki**, Zakład Biostatystyki i Sieci Neuronowych, Katedra Anatomii, Wydział Lekarski, Gdański Uniwersytet Medyczny.

4. Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 Ustawy.

Komputerowe symulacje sieci neuronowych w modelowaniu prawidłowo działających funkcji poznawczych oraz zaburzeń pamięci w chorobie Alzheimera oparte o system lokalizacji hipokampa.

Osiągnięcie zostało udokumentowane cyklem **6 oryginalnych** prac opublikowanych w recenzowanych czasopismach, znajdujących się w bazie *Journal Citation Reports (JCR)*. **Sumaryczny IF** wynosi **12.049 (MNiSW – 365 punktów)**. Wymienione prace powstały po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych.

1. **Świetlik D.** Simulations of learning, memory and forgetting processes with model of CA1 region of the hippocampus. *Complexity* 2018, ID 1297150, 1-13. **(IF- 2.591, MNiSW- 35)**

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: (a) opracowaniu koncepcji badania, (b) zaplanowaniu i przeprowadzeniu badań symulacyjnych, (c) analizie i interpretacji uzyskanych wyników, (d) napisaniu manuskryptu i jego poprawie po recenzjach, (e) korespondencji z edytorem i recenzentami, (f) stworzeniu wszystkich rycin.

2. **Świetlik D.**, Białowas J, Kusiak A, Cichońska D. A computational simulations of long-term synaptic potentiation inducing protocol processes with model of CA3 hippocampal microcircuit. *Folia Morphol.* 2018, 77, 210-220. **(IF- 0.780, MNiSW- 15)**

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: (a) opracowaniu koncepcji badania, (b) zaplanowaniu i przeprowadzeniu badań symulacyjnych, (c) analizie i interpretacji

uzyskanych wyników, (d) napisaniu manuskryptu, (e) przeglądzie piśmiennictwa, (f) stworzeniu wszystkich rycin.

3. **Świetlik D**, Białowąż J, Moryś J, Klejbor I, Kusiak A. Computer modeling of Alzheimer's disease: simulations of synaptic plasticity and memory in the CA3-CA1 hippocampal formation microcircuit. *Molecules* 2019, 24, ID 1909, 1-15. **(IF- 3.060, MNiSW- 100)**

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: (a) stworzeniu koncepcji badania, (b) zaplanowaniu i przeprowadzeniu badań symulacyjnych, (c) analizie i interpretacji uzyskanych wyników, (d) przeglądzie piśmiennictwa, (e) napisaniu manuskryptu i jego poprawie po recenzjach, (f) korespondencji z edytorem i recenzentami.

4. **Świetlik D**, Białowąż J, Moryś J, Klejbor I, Kusiak A. Effects of inducing gamma oscillations in hippocampal subregions DG, CA3, and CA1 on the potential alleviation of Alzheimer's disease-related pathology: computer modeling and simulations. *Entropy* 2019, 21, ID 587, 1-21. **(IF- 2.419, MNiSW- 100)**

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: (a) stworzeniu koncepcji badania, (b) zaplanowaniu i przeprowadzeniu komputerowych symulacji, (c) analizie i interpretacji uzyskanych wyników, (d) przeglądzie piśmiennictwa, (e) napisaniu manuskryptu i jego poprawie po recenzjach, (f) korespondencji z edytorem i recenzentami.

5. **Świetlik D**, Białowąż J, Moryś J, Klejbor I, Kusiak A. Computer model of synapse loss during an Alzheimer's disease-like pathology in hippocampal subregions DG, CA3 and CA1 : the way to chaos and information transfer. *Entropy* 2019, 21, ID 408, 1-18. **(IF- 2.419, MNiSW- 100)**

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: (a) stworzeniu koncepcji badania, (b) zaplanowaniu i przeprowadzeniu komputerowych symulacji, (c) analizie i interpretacji uzyskanych wyników, (d) przeglądzie piśmiennictwa, (e) napisaniu manuskryptu i jego poprawie po recenzjach, (f) korespondencji z edytorem i recenzentami.

6. **Świetlik D**, Białowąż J, Kusiak A, Cichońska D. Memory and forgetting processes with the firing neuron model. *Folia Morphol.* 2018, 77, 221-233. **(IF- 0.780, MNiSW- 15)**

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: (a) opracowaniu koncepcji badania, (b) zaplanowaniu i przeprowadzeniu badań symulacyjnych, (c) analizie i interpretacji uzyskanych wyników, (d) przeglądzie piśmiennictwa, (e) napisaniu manuskryptu, (f) stworzeniu wszystkich rycin.

Publikacja nr 1 i nr 2

W badaniach zaprezentowałem wyniki komputerowych modeli sektorów CA1 i CA3, które pokazywały kognitywne i behawioralne funkcje hipokampa. Komputerowe symulacje pokazały, że model wykazuje efektywną indukcję LTP i wykrywa koincydencje poniżej jednej milisekund. Mój model inspirowany eksperymentami biologicznymi pozwala zrozumieć neurofizjologiczne sygnały (Bliis i Lømo, 1973). Ponadto dyskutuję możliwość implementacji sieci CA1 jako modelu sprzętowego wykonanego w krzemie.

Hipokamp odgrywa bardzo istotną rolę w zapamiętywaniu i pamięci oraz nawigacji (Buzsáki 1989, Alvarez i Squire 1994, Murre 1996, Kali i Dayan 2004, Muller i Stead 1996, Redish i Touretzky 1998, Foster i wsp. 2000, Arleo i Gerstner 2000, Gaussier i wsp. 2002, Koene i wsp. 2003, Gluck i Myers 1993, Buhusi i Schmajuk 1996, Rodriguez i Levy 2001).

Modele sektora CA1 pokazują, że występujący rytm theta odnosi się do oddzielnych faz przechowywania i przywoływania pamięci w CA1 i CA3 (Hasselmo i wsp. 1994, 1995, 2002). Inne modele koncentrują się na ogólnej funkcji CA1 i mogą nie być zgodne ze sprawdzoną aktywnością hipokampa (Levy 1996). Uważa się, że aktywność wejściowa ma miejsce w CA3 i jest związana z aktywnością w CA1 poprzez kolaterale Schaffera (Levy 1996). W innym modelu CA1 jest postrzegany jako dekodek aktywności CA3, podobnie jak kora śródwęchowa, a kolaterale powracające CA3 upraszczają zachowanie pamięci sekwencyjnej (Levy 1989). Natomiast przewidywanie istnienia zależności od plastyczności i czasu w kolateralach Schaffera było badane w pracy Nishiyama i wsp. (2000).

Z drugiej strony Lorincz i Buzsaki (2000) sugerują, że niedopasowanie między obecnym sygnałem wejściowym, a zdarzeniami przywoływanymi przez hipokamp jest obliczane w korze śródwęchowej. CA1 obejmuje ten region w pamięci przedmiotów, zapachów i, co ważniejsze, ich sekwencji. Hipokamp odgrywa również rolę w kontekstowym uczeniu się rozpoznawania przedmiotów (Lehn i wsp. 2009). Dlatego

nawet proste modele obwodów hipokampu mogą dostarczyć nowych danych pozwalających zrozumieć rozwój zmian patologicznych w chorobach neurozwyrodnieniowych mózgu jak np. w chorobie Alzheimera, czy pomóc w wyjaśnieniu działania kanabinoidów w zakłócaniu kodowania pamięci przez funkcjonalne izolowanie sektorów hipokampa CA1 od CA3 (Braak i Braak 1991, Sandleri *wsp.* 2017).

Prezentowany model sieci sektora CA3 zbudowano z komórek piramidowych, komórek koszykowych i O-LM (Cutsuridis i *wsp.* 2010). Ponadto symulowano oscylację theta dostarczaną drogą przegrodowo-hipokampalną poprzez sklepienie i opisaną częstotliwościami w paśmie od 4Hz do 12Hz oraz czasowo zakotwiczoną w szybszych oscylacjach gamma (Buzsáki 1983, 1989, Stewart i Fox 1990, Bragin i *wsp.* 1995, Pietak i Levin, 2018). Uważa się, że oscylacje theta odgrywają podstawową rolę w aktywności hipokampa, m.in. informacji przestrzennej (O'Keefe i Recce 1993, Skaggs i *wsp.* 1996, Omura i *wsp.* 2015).

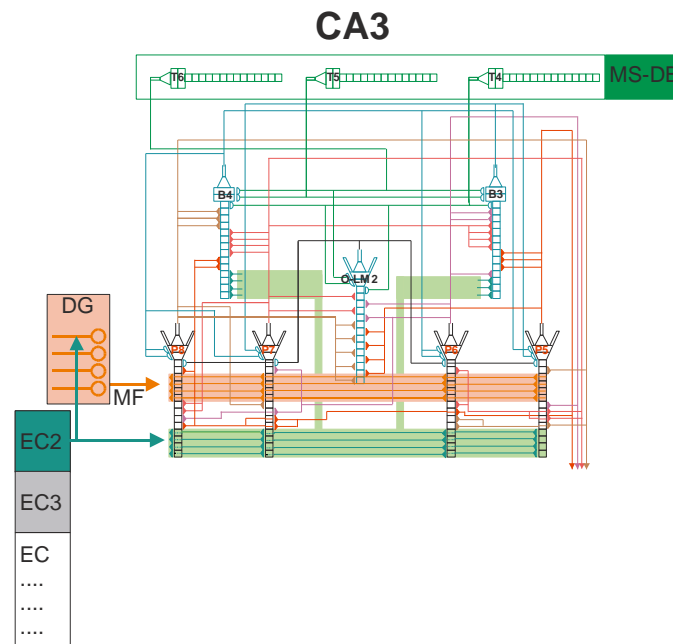
Wszystkie modele komórek: piramidowe, koszykowe i O-LM zbudowane były z 16 kompartmentów. Każdy dendryt posiadał synapsy pobudzające lub hamujące. Wykorzystano formalizm matematyczny opisujący receptory AMPA, NMDA oraz GABA z poprzednich prac (Świetlik i *wsp.* 2018). Każda komórka piramidowa sektora CA3 otrzymywała synapsy hamujące z komórek koszykowych i komórek O-LM. Wejścia pobudzające komórek piramidowych sektora CA3 otrzymywały z drugiej warstwy kory entorynalnej (śródwęchowej) i zakrętu zębatego. Natomiast komórki koszykowe otrzymywały wejścia pobudzające z dystalnych dendrytów drugiej warstwy kory entorynalnej oraz z komórek zakrętu zębatego przez włókna kiciaste. Każda komórka O-LM posiadała wejścia pobudzające z komórek piramidowych CA3 i hamujące z przegrody (Amaral i Lavenex 2007, Andersen i *wsp.* 2007).

Badania połączeń wewnętrznych hipokampa wykazały że źródłem wejść do sektora CA1 są włókna kiciste i bocznic Schaffera z CA3 oraz projekcji z trzeciej warstwy kory entorynalnej (Witter 2010). Każde wejście komórki piramidowej CA1 z włókien kiciastych było modelowane w postaci pików ze średnią częstotliwością 44Hz. Natomiast wejścia z trzeciej warstwy kory entorynalnej modelowano w postaci pików ze średnią częstotliwością 24Hz. Każda komórka koszykowa CA1 posiadała wejścia z bocznic Schaffera sektora CA3 modelowane w postaci pików ze średnią

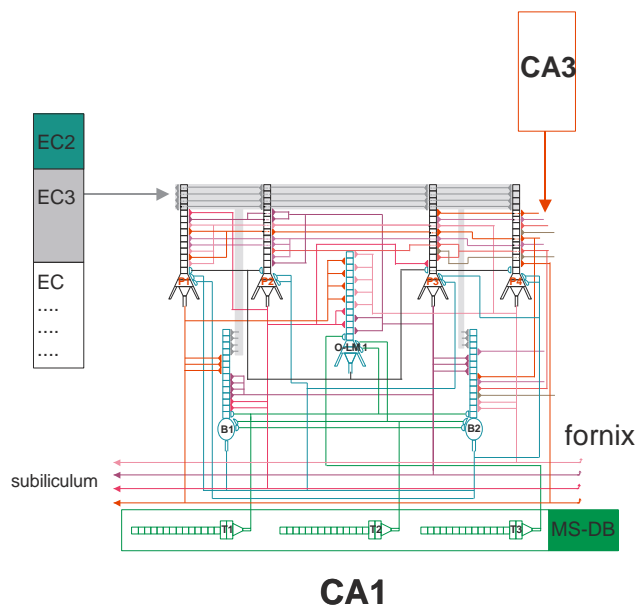
częstotliwością 50Hz, a z rejonu przegrody przyśrodkowej jako rytm theta 8Hz. Schemat układu sieci CA3 hipokampa przedstawiono na ryc. 3 oraz sektora CA1 na ryc. 4. Biologicznie akceptowane częstotliwości zostały wybrane zgodnie z badaniami (Bliss i wsp. 1973, 1993, 2014).

W badaniu przeprowadziłem indukcje LTP na wejściach pobudzających 7, 8 i 9 komórek piramidowych CA3 w postaci stymulowania przez okres 400ms częstotliwością 100Hz (Bliss i Lomo 1973). W eksperymencie ponadto badałem wpływ zmian współczynnika zapominania w zakresie od 10 do 100.

Średnia częstotliwość komórek piramidowych sektora CA3 była istotnie wyższa w symulacjach z protokołem indukcji LTP w porównaniu do częstotliwości komórek bez indukcji ($p=0.0001$). Podobne istotne statystycznie wyniki otrzymano dla komórek koszyczkowych i O-LM ($p=0.0001$).



Ryc. 1. Schemat struktury sieci CA3 hipokampa; P5-P8 – komórki piramidowe, B3-B4 – komórki koszyczkowe, O-LM 2 komórka. Każda komórka piramidowa otrzymywała wejścia pobudzające z drugiej warstwy kory entorynalnej (EC2).



Ryc. 2. Schemat struktury sektora CA1; P1, P2, P3, P4 – komórki piramidowe; B1, B2 – komórki koszykowe i komórka O-LM.

Wyniki eksperymentu bez indukcji protokołem LTP pokazały, że po zakończeniu symulacji obserwujemy zwiększoną częstotliwość wyjściową, która stabilizuje się wokół wartości 36.69Hz (SD=1.80Hz). **Wartość tej częstotliwości jest bardzo blisko najbardziej znaczącej częstotliwości wejściowej komórek piramidowych CA3 37.03Hz (SD=1.03Hz). Natomiast symulacje z indukcją LTP wykazały wzrost częstotliwości stabilizując się w pobliżu wartości 53.75Hz (SD=3.44Hz), która była zbliżona do najbardziej znaczącej częstotliwości z wejść pobudzających 57.75Hz (SD=4.12Hz).**

Ponadto to zjawisko zaobserwowano nawet w pobliskich synapsach komórek piramidowych w związku z tymi, które były stymulowane.

W badaniach została zrekonstruowana przestrzeń za pomocą metody opóźnień. Stosując metodę opartą na analizie funkcji autokorelacji oszacowano czas opóźnień, natomiast za pomocą metody najbliższego pozornego sąsiada obliczono wymiar zanurzenia.

Wymiar zanurzenia nie różnił się w sposób istotny statystycznie dla komórek piramidowych pomiędzy symulacją z indukcją LTP i bez indukcji ($p=0.5668$) i komórek koszykowych ($p=0.2048$). Podobne wyniki nieistotne statystycznie otrzymano dla wymiaru korelacji odpowiednio dla komórek piramidowych ($p=0.3447$) i koszykowych ($p=0.1859$).

W przypadku, gdy układ jest deterministyczny, wymiar korelacyjny jest niezależny od wymiaru zanurzenia, natomiast, gdy system jest stochastyczny, występuje równość pomiędzy tymi wymiarami. Wyniki symulacji z indukcją i bez LTP pokazały związek pomiędzy wymiarem zanurzenia i wymiarem korelacyjnym, (korelacje były istotne statystycznie $p=0.0001$).

W symulacjach bez indukcji LTP dla komórek piramidowych wzrost współczynnika FQ był związany ze spadkiem entropii ($R=-0.88$, $p=0.0008$), co oznaczało, że nasz układ – CA3 zachowuje się okresowo. Natomiast w symulacji z LTP nie stwierdzono takiego związku ($p=0.4458$).

W symulacjach z indukcją LTP w komórkach koszykowych wzrost współczynnika FQ był związany z wzrostem wymiaru zanurzenia ($R=0.85$, $p=0.0020$) i wymiaru korelacyjnego ($R=0.84$, $p=0.0022$). W symulacjach bez indukcji LTP dla komórek koszykowych nie stwierdzono związku ($p=0.6329$). W eksperymencie bez stymulacji po 10s symulacji otrzymano dla komórek piramidowych CA1 zakres wartości pików od 229 do 321 (średnia 258, SD 43.2), natomiast w badaniu z indukowanym protokołem LTP zakres pików wynosił od 262 do 348 (średnia 291, SD 41.4). Nie stwierdzono istotnego statystycznie wzrostu pików w eksperymencie z indukowanym protokołem LTP w stosunku do badania bez indukcji LTP ($p=0.3123$). Zarówno w symulacji z protokołem LTP, jak i bez indukcji otrzymano dodatnie i istotne statystycznie korelacje czasu symulacji i średniej wartości pamięci 4 komórek piramidowych, odpowiednio dla bez stymulacji $R=0.97$ ($p=0.0001$) i z stymulacją LTP $R=0.98$ ($p=0.0001$). Ponadto w obu eksperymentach bez indukcji i z indukcją otrzymano istotny statystycznie wzrost pamięci komórek piramidowych wraz ze wzrostem liczby pików (współczynniki korelacji w obu przypadkach to $R=0.98$, $p=0.0001$).

Uzyskane przeze mnie wyniki są dowodem na biologiczną wiarygodność modeli CA1 i CA3 jako mechanizmu związanego z przetwarzaniem informacji. Eksperymenty symulacyjne pokazują bardzo dużą dywersyfikację i wyższą jakość wykrywania koincydencji w symulacjach z udziałem protokołu indukacji LTP. W wszystkich symulacjach wartości LTP uległy poprawie po procedurze indukacji. Wyniki eksperymentów posłużyły przedstawieniu regularnych lub chaotycznych zachowań modeli CA1 i CA3.

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 ($p < 0,05$), co oznacza, że zachowanie układu – CA3 jest chaotyczne.

Publikacja nr 3

Celem badania była prezentacja komputerowego modelowania sektora CA3-CA1 hipokampa w zakresie uczenia i pamięci. Symulacje komputerowe modelu kontrolnego CA3-CA1 porównano z modelem patologicznym związanym z chorobą Alzheimera.

Model sieci hipokampa CA3-CA1 był złożony z 4 komórek piramidowych, 2 komórek koszyczkowych i jednej O-LM sektora CA3 i CA1. Schemat sieci neuronowej związanej z sektorami hipokampa CA3-CA1 wykorzystuje formalizm matematyczny oparty na poprzednich badaniach.

Wyniki eksperymentów symulacyjnych pokazują istotnie statystycznie wyższą wartość liczby pików (impulsów) (ang. Spikes) zarówno w sektorze CA3, jak i CA1 w modelu kontrolnym względem patologicznego ($p < 0,05$). Ponadto częstotliwość komórek piramidowych sektora CA1 modelu kontrolnego była istotnie wyższa względem komórek piramidowych sektora CA3 ($p < 0,05$). Zaobserwowałem, że stosunek końcowej częstotliwości komórek piramidowych sektora CA1 modelu kontrolnego względem patologicznego wynosił prawie 7, co świadczy o istotnym spadku aktywności komórek piramidowych sektora CA1. Wyniki analiz symulacji komputerowych modelu patologicznego pokazują, że również częstotliwość komórek piramidowych sektora CA1 była istotnie wyższa względem komórek piramidowych sektora CA3 ($p < 0,05$). Zaobserwowałem, że stosunek końcowej częstotliwości komórek piramidowych sektora CA3 modelu kontrolnego względem patologicznego wynosił prawie 6, co świadczy o istotnym spadku aktywności komórek piramidowych sektora CA3.

Badania empiryczne pozwoliły na odtworzenie przestrzeni fazowej metodą opóźnień. Czas opóźnienia oszacowano zgodnie z analizą funkcji autokorelacji. Różnorodność metod, które wykorzystuje się do wykazania regularnego i/lub chaotycznego zachowania modelu CA3-CA1 pozwoliła wybrać rozwiniętą przez Eugene'a Kononova metodę Visual Recurrence Analysis (VRA). Wyniki analiz porównują

wymiar zanurzenia, wymiar korelacji i entropię między modelem kontrolnym, a patologicznym związanym z chorobą Alzheimera.

Otrzymałem brak istotnych statystycznie różnic wymiaru zanurzenia i wymiaru korelacyjnego komórek piramidowych sektorów CA3 i CA1 modelu kontrolnego względem patologicznego ($p > 0.05$). Natomiast entropia komórek piramidowych sektora CA3 modelu kontrolnego była istotnie wyższa względem entropii komórek piramidowych modelu patologicznego ($p < 0.05$). Ponadto otrzymałem istotne statystycznie zmniejszenie liczby impulsów i częstotliwości w modelu patologicznym, względem kontroli ($p < 0.05$)

Ubytek 10% populacji neuronalnej w przebiegu choroby Alzheimera nie powoduje powstania deficytów poznawczych. Z przeprowadzonych eksperymentów wynika, że 50% zmniejszenie liczby połączeń synaptycznych jest głównym wiarygodnym czynnikiem niedoboru poznawczego (Finkel 2000). Skuteczne mechanizmy kompensacyjne mózgu obejmują wzmocnienie pozostałych połączeń synaptycznych. Na tych obserwacjach opiera się synaptyczny model usuwania i kompensacji.

W mózgu obecne są specjalne mechanizmy odpowiedzialne za redukcję zakłóceń wywołanych przez ekscytotoksyczność, co zostało udowodnione przy użyciu niekontrolowanego modelu modyfikacji synaptycznej. W tej teorii pobudzająca i hamująca neuromodulacja cholinergiczna wydaje się być głównym czynnikiem regulującym przejście z jednego trybu do drugiego. Uciekającej modulacji synaptycznej w stanie fizjologiczny, zapobiega neuromodulacja, jednak w stanach patologicznych, w tym AD, jest nieunikniona (Bliss i Lomo 1973, Bliss i Collingridge 1993).

Modele neuronowe przedstawiające proces pamięci są sposobem na opisanie mechanizmów leżących u podstaw AD i jej rozwoju, jakkolwiek nie są one w pełni wyjaśnione.

W modelu patologicznym związanym z chorobą Alzheimera zaobserwowałem wysoką, ujemną i istotną statystycznie korelację między liczbą impulsów, a rozpadem synaptycznym zarówno w sektorze CA1, jak i CA3. Progresa choroby Alzheimera była związana ze zmniejszeniem liczby impulsów i częstotliwości. Natomiast wyniki stymulacji modelu kontrolnego nie były istotne statystycznie.

Publikacja nr 4

Celem badania było zbadanie funkcji oscylacji gamma (40Hz) w złagodzeniu patologii związanej z chorobą Alzheimera w komputerowym modelu sieci hipokampa DG-CA3-CA1. Obliczenia komputerowe wykonano dla modelu patologicznego, w którym choroba Alzheimera była symulowana przez rozpad synaptyczny w hipokampie.

W związku z brakiem badań symulacyjnych wpływu stymulacji gamma w chorobie Alzheimera moim celem było określenie jego wpływu na patologię procesów pamięciowych w hipokampie w modelu komputerowym. Próba zrozumienia tych mechanizmów może mieć bardzo ważne implikacje dla przyszłych interwencji terapeutycznych u pacjentów w chorobach neurozwyrodnieniowych, jak choroba Alzheimera.

Symulacje komputerowe przeprowadzono dla modelu kontrolnym oraz dwie symulacje dla modeli patologicznych, w tym po jednej dla indukcji oscylacji gamma i bez indukcji. W modelach patologicznych choroba Alzheimera była symulowana przez rozpad synaptyczny w hipokampie. W skrócie modelowanie choroby Alzheimera polegało na wyłączaniu kolejnych połączeń dochodzących do komórek ziarnistych zakrętu zębatego i neuronów piramidowych sektora CA3 dochodzących z kory śródwęchowej (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.

Schemat sieci neuronowej związanej z okolicami hipokampa DG-CA3-CA1 wykorzystuje formalizm matematyczny oparty na poprzednich badaniach. 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). Morfologia komórek nerwowych oparta była na uproszczeniu, które obejmowało ciało komórki, część aksonu i dendryty wykorzystując właściwości używane w eksperymentach opisanych w piśmiennictwie (Amaral i Lavenex 2007, Witter 2010).

Analiza nieliniowa wyników symulacji modelu kontrolnego i patologicznych pozwoliła wykonać rekonstrukcję przestrzeni fazowej, jako metody opisującej

złożoność systemu dynamicznego. Rekonstrukcja atraktora wykorzystywała metodę opóźnień czasowych. Natomiast metodą najbliższych sąsiadów wybrano minimalny wymiar osadzania jednowymiarowych szeregów czasowych wyników symulacji sieci neuronowych. Końcowym etapem było wyliczenie wymiaru korelacyjnego, entropii Shannona i największego, dodatniego wykładnika Lapunowa metodami analizy ilościowej sygnałów powracających zaproponowanymi przez Charlesa Webbera and Josepha Zbiluta. W zakresie teorii informacji jako alternatywę analizy korelacji wyznaczono informację wzajemną. Jednakże w związku, że informacja wzajemna mierzy, jak dużo informacji możemy mieć o sygnale A, znając B, ale nie dostarcza wiedzy o dynamice i kierunku jej przepływu wykorzystaliśmy metody transferu entropii.

Model DG-CA3-CA1 patologiczny bez indukcji gamma wykazywał istotnie niższe wartości częstotliwości (amplitudy) pików (liczby impulsów) (ang. Spikes) i liczby pików w serii oraz czasu trwania serii względem kontroli ($p < 0.05$) oraz w porównaniu do modelu patologicznego z indukcją gamma ($p < 0.05$). Natomiast porównanie modelu patologicznego z indukcją względem kontroli nie wykazało istotnej statystycznie różnic wartości liczby impulsów, liczby impulsów w serii oraz czasu trwania serii. Model patologiczny bez indukcji gamma wykazywał istotnie wyższą wartość interwału między seriami względem kontroli ($p < 0.001$) oraz w porównaniu do modelu patologicznego z indukcją gamma ($p < 0.001$). Natomiast porównanie modelu patologicznego z indukcją względem kontroli nie wykazało istotnej statystycznie różnicy dla interwału między seriami. Wyniki testów statystycznych modeli CA3-CA1, CA1, CA3 i DG parametrów neuronalnych były takie same jak dla odpowiednich parametrów w okolicach DG-CA3-CA.

W modelu DG-CA3-CA1 hipokampa nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic wymiaru korelacji względem modeli ($p > 0.05$). Natomiast w modelu patologicznym z indukcją zaobserwowałem istotny statystycznie spadek entropii względem modelu bez indukcji ($p < 0.05$) i kontroli ($p < 0.05$). Ponadto w modelu patologicznym z indukcją zaobserwowałem istotny statystycznie spadek największego, dodatniego wykładnika Lapunowa względem modelu bez indukcji ($p < 0.05$) i kontroli ($p < 0.05$).

Podobnie jak w modelu DG-CA3-CA1 hipokampa w modelu CA3-CA1 nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic wymiaru korelacji względem modeli

($p > 0.05$). Inaczej jak w okolicy DG-CA3-CA1 otrzymano istotny statystycznie spadek entropi w modelu patologicznym z indukcją w stosunku do modelu bez indukcji ($p < 0.05$). W modelu patologicznym z indukcją zaobserwowałem istotny statystycznie spadek największego, dodatniego wykładnika Lapunowa względem modelu bez indukcji ($p < 0.05$) i kontroli ($p < 0.05$). Ponadto największy, dodatni wykładnik Lapunowa modelu kontrolnego był istotnie niższy w porównaniu do największego, dodatniego wykładnika Lapunowa modelu patologicznego bez indukcji ($p < 0.05$).

W modelu DG wymiar korelacji był istotnie wyższy w modelu patologicznym z indukcją w porównaniu do modelu bez indukcji ($p < 0.05$) i kontroli ($p < 0.05$). Natomiast zarówno w sektorze CA3, jak i CA1 nie wykazano istotnych statystycznie różnic wymiaru korelacji względem modeli hipokampa ($p > 0.05$).

W modelu DG Entropia Shannona była istotnie niższa w modelu patologicznym z indukcją w porównaniu do modelu bez indukcji ($p < 0.05$) i kontroli ($p < 0.05$). Zarówno w sektorze CA3, jak i CA1 nie wykazano istotnych statystycznie różnic Entropi Shannona względem modeli hipokampa ($p > 0.05$).

W modelu patologicznym z indukcją zaobserwowałem istotne statystycznie zmniejszenie największego, dodatniego wykładnika Lapunowa względem modelu bez indukcji ($p < 0.05$) i kontroli ($p < 0.05$) zarówno w DG, jak i CA3. Natomiast w modelu sektora CA1 symulującym stan patologiczny z indukcją zaobserwowałem istotne statystycznie zmniejszenie największego, dodatniego wykładnika Lapunowa względem modelu bez indukcji ($p < 0.05$) i kontroli ($p < 0.05$). Ponadto największy, dodatni wykładnik Lapunowa modelu kontrolnego był istotnie niższy w porównaniu do największego, dodatniego wykładnika Lapunowa modelu patologicznego bez indukcji ($p < 0.05$).

W modelu kontrolnym i patologicznym z indukcją entropia transferu przyjmuje niższe wartości w porównaniu do modelu patologicznego bez indukcji zgodnie z przepływem informacji z DG do CA3. Podobnie otrzymałem wzrost entropi transferu w modelu patologicznym bez indukcji względem modeli kontrolnego i patologicznego z indukcją od CA3 do CA1. W modelu kontrolnym wzajemna informacja neuronów regionu CA1, CA3 i DG jest bardzo wysoka. Natomiast zależności między neuronami okolic DG i CA3 oraz CA3 i CA1 są o znacznie mniejszym stopniu. W modelu patologicznym bez indukcji zaobserwowałem zmniejszenie stopnia interakcji wzajemnej neuronów okolic CA3, CA1 i DG. Natomiast widoczny jest wzrost

informacji wzajemnej neuronów DG i CA3. Zastosowanie indukcji gamma w modelu patologicznym spowodowało powrót wzajemnej informacji między neuronami w poszczególnych obszarach hipokampa do wartości podobnych z modelu kontrolnego.

Wyniki eksperymentów opisanych w piśmiennictwie pokazują, że oscylacje gamma w hipokampie są bardzo ważne w procesach poznawczych (Fries i wsp. 2007). W moich badaniach symulacyjnych wykazałem, że indukcja gamma w modelu patologicznym choroby Alzheimera wpływa na polepszenie funkcji poznawczych w postaci wzrostu liczby impulsów, liczby impulsów w serii, czasu trwania serii oraz zmniejszenia się interwału między seriami względem modelu bez indukcji. Ciekawym potwierdzeniem polepszenia funkcji modelu patologicznego z indukcją gamma było brak istotnych statystycznie różnic wartości parametrów neuronalnych względem kontroli. Wyniki mojego eksperymentu symulacyjnego można porównać do wyników badania na myszach 5XFAD, gdzie indukcja oscylacji gamma, przy użyciu optogenetyki wpływała na redukcję peptydów A β . Ponadto redukcję oscylacji gamma zaobserwowano w wielu regionach mózgu w zaburzeniach neurologicznych, w tym u pacjentów z chorobą Alzheimera i w wielu mysich modelach choroby Alzheimera (Palop 2007, Verret 2012)

Szczegółowa analiza dynamiki nieliniowej wyników symulacji modeli patologicznych i kontrolnego pokazała, że wymiar korelacyjny miał istotne znaczenie tylko w zakręcie zębatym. Złożoność tego regionu była istotnie wyższa w modelu patologicznym z indukcją gamma względem modelu bez indukcji i kontroli. Można wyciągnąć z tego wniosek, że indukcja gamma, która powoduje wzrost parametrów neuronalnych, z drugiej strony potrzebuje większej liczby stopni swobody.

Entropia Shannona, rozumiana jako średnia ilość informacji była istotnie niższa po indukcji gamma w modelu patologicznym w okolicach DG-CA3-CA1, CA3-CA1 oraz DG względem modelu bez indukcji gamma. Obliczone wykładniki Lapunowa pokazują, że model kontrolny i patologiczny z indukcją gamma okolic DG-CA3-CA1, CA3-CA1, DG, CA3 i CA1 posiada ujemne wartości, czyli mamy układy stabilne. Dodatnie wykładniki Lapunowa dla modelu patologicznego bez indukcji czynią z niego niestabilny układ z chaosem. Indukcja gamma w modelu patologicznym sprowadza układ do stabilnego punktu.

Przepływ informacji w hipokampie odbywa się od DG do CA3 i z CA3 do CA1. Chociaż wyliczone wartości entropii informacyjnej Shannona pokazują jej spadek z kierunkiem przepływu informacji dla modeli kontrolnego i patologicznego bez indukcji, z drugiej strony procesy nieustannej dyssypacji energii powodują jej wzrost dla całego mózgu. Wyniki analizy informacji wzajemnej pokazują 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 pokazuje osłabienie sprzężenia w okolicach CA3, CA1 i DG, przy równoczesnym wzmocnieniu interakcji między DG i CA3. Obiecującym wynikiem po zastosowaniu indukcji gamma w modelu patologicznym jest powrót do warunków zbliżonych do kontroli.

W moim eksperymencie symulacji modelu kontrolnego wartości entropii transferu z DG do CA3 i z CA3 do CA1 mieszczą się w zakresie średnich wartości i pokazują wzajemną równowagę. Model patologiczny bez indukcji wskazuje na zwiększenie się entropii transferu z DG do CA3, przy jednoczesnym bardzo silnym wzroście z CA3 do CA1. Indukcja gamma łagodzi patologię AD. Wyniki badań symulacyjnych pokazują, że indukowanie oscylacji gamma w hipokampie może łagodzić patologię związaną z chorobą Alzheimera.

Publikacja nr 5

Celem badania było porównanie komputerowego modelu rozpadu synaptycznego w chorobie Alzheimera (AD) okolic DG, CA3 i CA1 hipokampa z modelem kontrolnym. Przeprowadzono 5 symulacji, w tym jedna charakteryzowała model kontrolny, a 4 model patologiczny. Model patologiczny symulował rozpad synaptyczny w hipokampie dla 4 kolejnych faz: 9%, 18%, 26% i 35% ubytku synaps, modelującego dynamikę AD. Modelowanie choroby Alzheimera polegało na wyłączaniu po kolei na komórkach ziarnistych zakrętu zębatego i na neuronach piramidowych CA3 połączeń z EC2 oraz połączeń z EC2 na interneuronach hamujących (komórki koszyczkowe w obrębie DG i CA3).

Nasz model był zbudowany z 21 komórek. Region DG zawierał 4 neurony ziarniste oraz 3 interneurony hamujące: 2 komórki koszyczkowe oraz 1 komórkę kiciastą (dwie

tw. komórki koszyczkowe i jedną O-LM). Natomiast sektory CA3, jak i CA1 zawierały po 4 neurony piramidowe oraz po 3 interneurony hamujące: 2 komórki koszyczkowe oraz 1 komórkę O-LM. Wykorzystano uproszczoną morfologię komórek nerwowych obejmujących ciało komórki, część aksonu i dendryty, głównie wierzchołkowy. Wszystkie właściwości komórki nerwowej, używane w eksperymencie były oparte na funkcjach opisanych w piśmiennictwie (Aradi i Holmes, 1999; Migliore i wsp., 1995; Poirazi i wsp., 2003; Santhakumar i wsp. 2005;).

Wszystkie modele komórek: piramidowe, koszyczkowych i O-LM zbudowane były z 16 kompartmentów. Każdy dendryt posiadał synapsy pobudzające lub hamujące. Każda komórka piramidowa sektora CA3 otrzymywała synapsy hamujące z komórek koszykowych i komórek O-LM. Wejścia pobudzające komórki piramidowe sektora CA3 otrzymywały z drugiej warstwy kory entorynalnej i zakrętu zębatego. Natomiast komórki koszykowe wejścia pobudzające otrzymywały z dystalnych dendrytów drugiej warstwy kory entorynalnej oraz z neuronów zakrętu zębatego przez włókna kiciaste. Wejścia z EC2 i EC3 były przesunięte w fazie względem siebie, tak aby silnemu pobudzeniu z jednego odpowiadało słabe pobudzenie drugiego (Borhegyi i wsp. 2004). Każda komórka O-LM posiadała wejścia pobudzające z komórek piramidowych CA3 i hamujące z przegrody (Amaral i Lavenex, 2007). Źródłami wejść do sektora CA1 są włókna kiciste z trzeciej warstwy kory entorynalnej i bocznic Schaffera z sektora CA3 (Witter 2010). Ponadto symulowano oscylację theta dochodzącą przez drogę przegrodowo-hipokampalną biegnącą przez sklepienie i opisaną częstotliwościami w paśmie od 4Hz do 12Hz oraz czasowo zakotwiczoną w szybszych oscylacjach gamma (Buzsáki i wsp. 1983; Buzsáki, 1989). Uważa się, że oscylacje theta odgrywają podstawową rolę w aktywności hipokampa, m.in. tworzeniu informacji przestrzennej (O'Keefe i Recce, 1993; Skaggs i wsp. 1996; Omura i wsp. 2015).

Analizy statystyczne wyników liczby pików (ang. Spikes) w symulacjach hipokampa okolic DG-CA3-CA1 pokazują istotne statystycznie różnice między modelem patologicznym a kontrolnym. Otrzymano istotne statystycznie obniżenie liczby pików w modelu rozpadu synaptycznego na poziomie 26% i 35% w porównaniu do kontroli (268.4 i 288.1 vs. 504.8, $p < 0.001$). Ponadto liczba pików była istotnie mniejsza w modelu rozpadu synaptycznego na poziomie 26% i 35% w porównaniu do poziomu 9% (268.4 i 288.1 vs. 412.9, $p < 0.01$). Istotne statystycznie

zmniejszenie liczby pików otrzymano również na poziomie 26% i 35% w porównaniu do rozpadu na poziomie 18% (268.4 i 288.1 vs. 399.3, $p < 0.05$). **Otrzymano istotną statystycznie, ujemną korelację w poziomie rozpadu synaptycznego, a liczbą pików (współczynnik korelacji $R = -0.79$, $p < 0.001$).** Podobne wyniki otrzymano w sektorach CA3-CA1

Otrzymano istotne statystycznie różnice dla serii pików porównując model patologiczny z kontrolą. Wykazano istotne statystycznie obniżenie w modelu rozpadu synaptycznego na poziomie 26% i 35% w porównaniu do kontroli (2.5 i 2.8 vs. 5.4, $p < 0.001$). Ponadto seria pików była istotnie mniejsza w modelu rozpadu synaptycznego na poziomie 26% i 35% w porównaniu do poziomu 9% (2.5 i 2.8 vs. 4.2, $p < 0.01$). Istotny statystycznie spadek otrzymano również na poziomie 26% i 35% w porównaniu do rozpadu na poziomie 18% (2.5 i 2.8 vs. 4.1, $p < 0.05$). Otrzymano istotną statystycznie, ujemną korelację w poziomie rozpadu synaptycznego, a serią pików (współczynnik korelacji $R = -0.76$, $p < 0.001$).

Analiza statystyczna czasu trwania serii wykazała istotne statystycznie skrócenie czasu w modelu rozpadu synaptycznego na poziomie 9%, 26% i 35% w porównaniu do kontroli (33.3, 18.6 i 19.4 vs. 41.9, $p < 0.05$, $p < 0.001$) w DG-CA3-CA1. Ponadto otrzymano skrócenie czasu na poziomie rozpadu 26% w porównaniu do 9% (18.6 vs. 33.3, $p < 0.01$) oraz na poziomie 26% i 35% w porównaniu do 18% (18.6 i 19.4 vs. 35.2, $p < 0.01$). Otrzymano istotną statystycznie, ujemną korelację w poziomie rozpadu synaptycznego, a czasem trwania serii (współczynnik korelacji $R = -0.83$, $p < 0.001$).

Analizy statystyczne wyników liczby impulsów w symulacjach hipokampa obszaru DG, CA3 i CA1 pokazują również istotne statystycznie różnice pomiędzy modelem patologicznym a kontrolnym. Otrzymano istotne statystycznie obniżenie w modelu rozpadu synaptycznego na poziomie 26% i 35% w porównaniu do kontroli (232.0 i 234.0 vs. 413.0, $p < 0.05$) w DG. Ponadto liczba impulsów była istotnie mniejsza w modelu rozpadu synaptycznego na poziomie 26% w porównaniu do poziomu 9% (232.0 vs. 353.0, $p < 0.05$) w DG. W CA3 otrzymano istotne statystycznie obniżenie w modelu rozpadu synaptycznego na poziomie 26% i 35% w porównaniu do kontroli (300.0 i 329.3 vs. 587.8, $p < 0.05$). Natomiast w sektorze CA1 istotny spadek otrzymano w modelu rozpadu synaptycznego na poziomie 26% w porównaniu do kontroli (273.3 vs. 513.5, $p < 0.05$). Otrzymano istotne statystycznie,

ujemne korelacje w poziomie rozpadu synaptycznego, a liczbą impulsów dla DG (współczynnik korelacji $R=-0.80$, $p<0.001$), CA3 (współczynnik korelacji $R=-0.86$, $p<0.001$) i CA1 (współczynnik korelacji $R=-0.82$, $p<0.001$).

Analizy statystyczne wyników wymiaru korelacyjnego w symulacjach hipokampa okolic DG-CA3-CA1 pokazują istotne statystycznie różnice między modelem patologicznym a kontrolnym. Otrzymano istotne statystycznie zmniejszenie w modelu rozpadu synaptycznego na poziomie 35% w porównaniu do kontroli (3.9 vs. 6.0, $p<0.05$). Ponadto wykazano istotny statystycznie spadek wymiaru korelacyjnego w modelu rozpadu synaptycznego na poziomie 35% w porównaniu do rozpadu synaptycznego na poziomie 26% (3.9 vs. 6.6, $p<0.01$).

Natomiast w sektorach CA3-CA1 nie wykazano istotnych statystycznie różnic wymiaru korelacyjnego względem badanych modeli ($p=0.8452$).

Wyniki analiz statystycznych również nie wykazały istotnych statystycznie zmian entropi Shannona względem rozpadu synaptycznego w modelu DG-CA3-CA1 ($p=0.3528$). Natomiast w sektorach CA3-CA1 otrzymano istotny statystycznie wzrost entropi w modelu rozpadu synaptycznego na poziomie 26% i 35% w porównaniu do kontroli (1.9 i 1.6 vs. 1.0, $p<0.05$).

Szczegółowa analiza statystyczna wykazała istotne statystycznie różnice współczynnika Lapunova względem rozpadu synaptycznego w okolicach DG-CA3-CA1 i CA3-CA1. W okolicach DG-CA3-CA1 otrzymano istotny statystycznie wzrost na wszystkich poziomach rozpadu synaptycznego względem modelu kontrolnego (0.053, 0.048, 0.036 i 0.034 vs. -0.136, $p<0.01$, $p<0.05$). Podobnie otrzymano w sektorach CA3-CA1 (0.066, 0.060, 0.042 i 0.042 vs. -0.213, $p<0.01$, $p<0.05$).

Analizy statystyczne wyników wymiaru korelacyjnego w symulacjach hipokampa okolic DG, CA3 i CA1 pokazują istotne statystycznie różnice między modelem patologicznym a kontrolnym tylko w DG. Otrzymano istotny statystycznie spadek w modelu rozpadu synaptycznego na poziomie 35% w porównaniu do kontroli (1.0 vs. 7.0, $p<0.05$). Ponadto otrzymano istotny statystycznie wzrost na poziomie 26% i 35% w porównaniu do poziomu 26% (5.0 i 1.0 vs. 10.0, $p<0.01$). W sektorach CA3 i CA1 nie wykazano istotnych statystycznie różnic wymiaru korelacyjnego względem rozpadu synaptycznego ($p>0.05$).

Wyniki analiz statystycznych wykazały istotne statystycznie zmiany entropii Shannona względem rozpadu synaptycznego w okolicach DG i CA1. Entropia istotnie wzrosła na poziomie 35% w porównaniu do modelu kontrolnego (3.5 vs. 2.8, $p < 0.01$) oraz na poziomie 18% w porównaniu do 35% (3.0 vs. 3.5, $p < 0.05$) w DG. Natomiast w sektorze CA1 otrzymano istotny statystycznie wzrost w modelu rozpadu synaptycznego na poziomie 35% w porównaniu do kontroli (1.8 vs. 0.4, $p < 0.01$). Ponadto otrzymano istotny statystycznie wzrost na poziomie 9% i 18% w porównaniu do 35% (0.8 i 0.6 vs. 1.8, $p < 0.5$, $p < 0.01$). Wykazano istotny statystycznie wzrost entropii w modelu rozpadu synaptycznego na poziomie 9% i 18% w porównaniu do poziomu 26% (0.8 i 0.6 vs. 1.9, $p < 0.001$).

Szczegółowa analiza statystyczna wykazała istotne statystycznie różnice współczynnika Lapunova względem rozpadu synaptycznego w okolicach DG, CA3 i CA1. W DG otrzymano istotny statystycznie wzrost na poziomach rozpadu synaptycznego 9% i 18% względem modelu kontrolnego (0.027 i 0.025 vs. 0.018, $p < 0.5$, $p < 0.001$). Natomiast na poziomie 26% i 35% otrzymano istotnie niższą wartość względem wartości na poziomie 9% (0.024 i 0.020 vs. 0.027, $p < 0.05$, $p < 0.001$). W CA3 otrzymano istotny statystycznie wzrost na wszystkich poziomach rozpadu synaptycznego względem modelu kontrolnego (0.060, 0.035, 0.045 i 0.036 vs. -0.230, $p < 0.05$). Podobnie otrzymano dla sektora CA1 istotny statystycznie wzrost na wszystkich poziomach rozpadu synaptycznego względem modelu kontrolnego (0.072, 0.085, 0.039 i 0.047 vs. -0.197, $p < 0.05$).

Dwu-czynnikowa ANOVA trzech okolic hipokampa (DG→CA3→CA1 – przepływ informacji) pokazała istotny statystycznie spadek entropii Shannona z kierunkiem przepływu informacji ($p < 0.001$) oraz istotny statystycznie wzrost wraz większym rozpadem synaptycznym ($p < 0.01$). Zarówno w modelu patologicznym, jak i kontrolnym wraz z kierunkiem przepływu informacji malała wartość entropii Shannona ($p < 0.001$).

W DG ze wzrostem rozpadu synaptycznego entropii Shannona również wzrastała (współczynnik korelacji $R = 0.49$, $p < 0.01$). Podobną korelację otrzymano dla sektora CA1 (współczynnik korelacji $R = 0.48$, $p < 0.05$) i sektorów CA3-CA1 (współczynnik korelacji $R = 0.24$, $p < 0.05$). Natomiast w okolicach CA3 i DG-CA3-CA1 nie otrzymano istotnych statystycznie zależności rozpadu synaptycznego i entropii Shannona.

Analizując rozpad synaptyczny widzimy zmniejszenie się informacji wzajemnej w $DG \rightarrow CA3$ oraz wzrost w $CA3 \rightarrow CA1$. Wzrost rozpadu synaptycznego powodował zmniejszenie się entropia transferu dla $DG \rightarrow CA3$. Natomiast dla $CA3 \rightarrow CA1$ otrzymano zależność odwrotną. Entropia transferu dla $DG \rightarrow CA3$ obniżyła się do 35% względem kontroli na poziomie rozpadu synaptycznego 35%. Ponadto taką samą zależność obserwujemy dla rozpadu synaptycznego na poziomie 9%. Entropia transferu dla $CA3 \rightarrow CA1$ na poziomie rozpadu synaptycznego 9% wzrosła do 90% względem kontroli. Ponadto na poziomie rozpadu synaptycznego 35% wzrosła do 95% względem modelu kontrolnego.

Publikacja nr 6

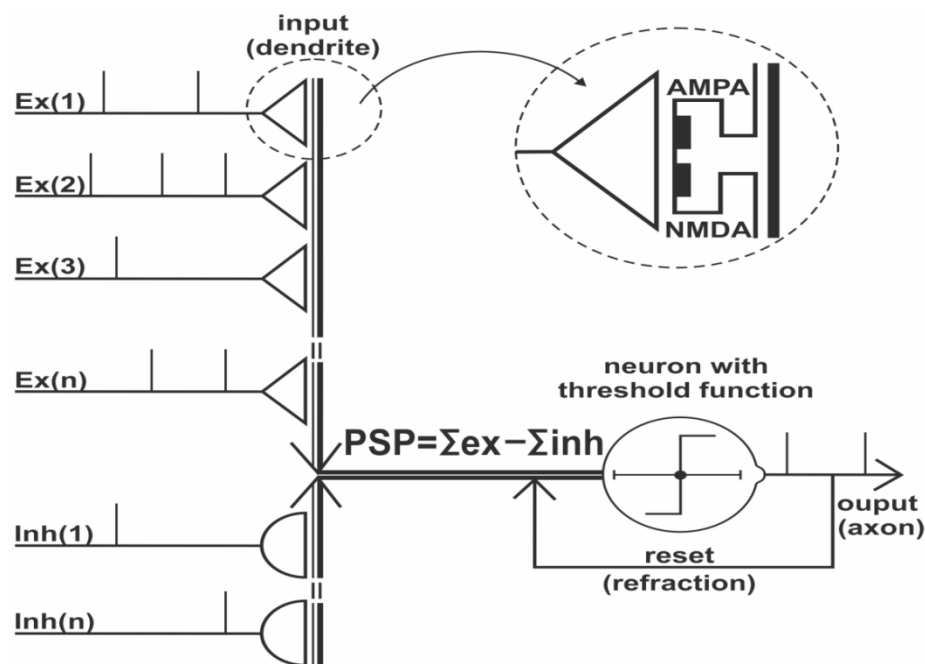
Zaprezentowałem nową koncepcję komputerowego modelu neuronu piramidowego hipokampa, który symuluje przebieg impulsów w żywej komórce. Do głównych właściwości modelu neuronu można zaliczyć: modyfikację pamięci dla każdego wejścia zgodną z mechanizmem funkcjonowania długotrwałego wzmocnienia synaptycznego (LTP), zmianę wewnętrznych wag związaną z propagacją potencjału postsynaptycznego wzdłuż dendrytu oraz generowanie impulsu przy spełnieniu warunku przekroczenia wartości progowej sumarycznego potencjału postsynaptycznego (Bliss i Collingridge 1993; Malenka i Bear 2004; Raymond 2007). 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 zastąpiły układ równań różniczkowych przewodnictwa dla poszczególnych kanałów jonowych.

Końcowym rezultatem dla skomplikowanych wewnętrznych mechanizmów komórki nerwowej jest zawsze potencjał czynnościowy występujący w określonym w stosunku czasowym do impulsów na wejściach.

Dotychczasowe rozwiązania jak symulatory Neuron i Genesis, czy też prostsze modele typu Integrate and Fire odwzorowują dość dokładnie przepływ prądów jonowych przez poszczególne kanały w komórce nerwowej i modelują dendryt jako zestaw obwodów typu RC (Izhikevich 2004; Brette i wsp. 2007).

Wymagają one integracyjnego rozwiązywania układu równań różniczkowych oddzielnych dla każdego kanału jonowego wejścia i wyjścia (Hines 1989; Bower i Beeman 2003; Traub i wsp. 2005). Związane jest to z koniecznością stosowania małych kroków czasowych i wymaga ogromnej mocy obliczeniowej dla symulacji większych układów sieciowych.

Tak więc najczęściej stosowaną regułą dla modeli neuronów jest plastyczność zależna od czasu emisji potencjału czynnościowego (STDP) uzupełniona czasem o szczegóły wewnątrzkomórkowego obrotu wapniem (Gerstner i Kistler 2002; Nowotny i wsp. 2003).



Ryc. 3. Uproszczony schemat działania modelu neuronu. W kole zakreślona koincydencja dla zmian wagi opartej na biologicznym mechanizmie LTP. Dla Ex(n) n=13, dla Inh(n) n=3.

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 kompartmentencie.

Tabele są powiązane z odpowiednimi wejściami synaptycznymi. Wejścia synaptyczne pobudzające posiadają dwa rejestry: E(k,i) związany z receptorem

glutaminowym AMPA i rejestr pamięciowy $M(k,i)$ związany z receptorem glutaminowym NMDA. Wejście synaptyczne hamujące zawiera jeden rejestr $I(k,i)$ związany z receptorem GABA.

Na początku symulacji wszystkie wartości tabel w rejestrach są wypełnione wartością potencjału resztkowego $ReP = -80mV$. Gdy na dane wejście dociera potencjał czynnościowy, funkcja synaptyczna $SF(t)$ wpisuje do odpowiedniego rejestru obliczone wartości z uwzględnieniem wszystkich parametrów. Sumaryczny potencjał $S(k,i)$ w kompartmente k dla wejść pobudzających przyjmuje postać

$$S(k,i+1) = ReP + \sum_{m=1}^{NE} (E(m,i) - ReP) \ln f(m,k),$$

gdzie $E(m,i)$ to aktualna wartość rejestru.

Kolejną funkcją to pamięć (LTP), która dana jest następującym wzorem:

$$MEM(k,i) = 1 - \ln \frac{(C(k,i) + 1)}{6 \text{ clog}},$$

gdzie $\text{clog} = 2.3026$ to parametr, a $C(k,i)$ to czas trwania

pamięci w kompartmente k . Funkcja ta oblicza aktualną wielkość wagi dla danego wejścia pobudzającego (synapsy) i modeluje biologiczny proces długotrwałego wzmocnienia synaptycznego (LTP).

Jeżeli w tym samym czasie będziemy mieli potencjał czynnościowy na wejściu pobudzającym, a wartość sumarycznego potencjału w kompartmente k $S(k,i)$ będzie większa od progu otwarcia kanału NMDA dla jonów Ca ($CaMT = -68mV$ wówczas zadziała funkcja pamięci $MEM(k,i)$).

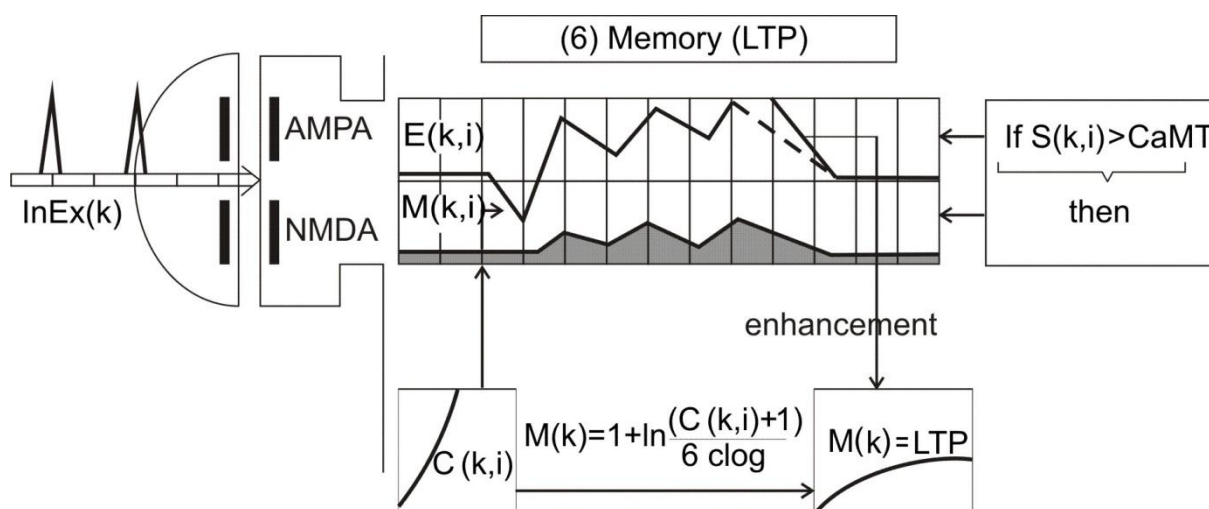
Zapoczątkowanie kaskady reakcji biochemicznych prowadzących do LTP zależy od ilości jonów wapnia wpływających do komórki przez otwarte kanały NMDA. Modeluję to funkcją $power$ występującą w zależności $power = powerA(M(k,i) - ReP)$, gdzie $powerA = 9$. Funkcja czasu trwania pamięci $C(k,i)$ ma dodatkowy warunek związany ze współczynnikiem zapomnienia FQ . Jeżeli $C(k,i,t+1) > FQ$ wówczas $C(k,i,t+1) = C(k,i,t+1) - FQ$. Współczynnik FQ zmniejsza w każdym kroku symulacji czas pamięci o podaną wartość. Sumaryczny potencjał postsynaptyczny jest dany:

$$PSP(i+1) = ReP + \sum_{m=1}^{NE} W(k) (E(m,i) - ReP) + \sum_{m=1}^{NI} (I(m,i) - ReP)$$

Kiedy $PSP(i) < KEP$ wówczas $PSP(i) = KEP$ ($KEP = -90mV$ - potencjał równowagi dla jonów potasu). Funkcja progowa dla potencjału czynnościowego:

$$out = \begin{cases} 0 & PSP < \text{próg} \\ 1 & PSP \geq \text{próg} \end{cases} \quad \text{gdzie } \text{próg} = -50mV.$$

Refrakcja neuronu jest modelowana przez ustawienie wartości sumarycznego potencjału postsynaptycznego na poziomie potencjału resztkowego -80mV i jednoczesnym wypełnieniu tabel rejestrów przesuwnych wartościami bliskimi potencjału resztkowego, dla wejść pobudzających zgodnie z funkcją ADRV (AntiDromic Reset Voltage) przez czas 1.5ms.



Ryc. 4. Zasada działania synapsy dla wejść pobudzających.

Model neuronu został skonfigurowany dla 13 wejść (synaps) pobudzających i 3 wejść hamujących. Częstotliwości potencjałów czynnościowych przychodzących na wejścia zostały arbitralnie wybrane z literatury dotyczącej różnych biologicznych badań eksperymentalnych (Witter 2010, Bliss i Collingridge 2014). W badaniu indukcja LTP została przeprowadzona na wejściach pobudzających (nr 7, 8 i 9) poprzez stymulowanie przez okres 400ms wartością 100Hz. Stymulacja taka była zbliżona do protokołów indukujących LTP z pracy (Bliss i Lomo 1973). Otrzymano dla wszystkich przypadków wzrost częstotliwości generowania potencjału czynnościowego i wartości LTP. Ponadto wartości LTP wzrastały również w sąsiednich synapsach w stosunku do pobudzanych, model wyraźnie pokazuje heterosynaptyczną LTP.

Dla demonstracji regularnego, okresowego lub chaotycznego działania neuronu i analizy danych ciągu impulsów na wyjściu można stosować różne metody. Przedstawiłem analizy danych wykorzystujące wykresy w 2-wymiarowej przestrzeni fazowej z ewolucją trajektorii w czasie i przy pomocy wizualnej analizy powrotów (VRA), opracowanej przez Eugene Kononova.

Symulacje bez protokołu indukującego LTP pokazały zwiększoną częstotliwość wyjścia i indukcji LTP. Sytuacja taka wynikała z faktu, że pod koniec 2 sekundy pojawiła się bardzo bliska koincydencja niektórych sąsiednich pobudzających sygnałów wejściowych. Pierwszy zauważalny wzrost wartości LTP występuje bez tego, że komórka odpala jakikolwiek potencjał czynnościowy. Eksperyment bez protokołu indukcyjnego LTP pokazuje, że po zakończeniu symulacji zwiększona częstotliwość wyjściowa stabilizuje się na wartości 15.039 ± 0.104 Hz w pobliżu najbardziej znaczącej częstotliwości wejściowej 15.033 Hz. Trajektoria w przestrzeni fazowej zbliża się do 8 sekundy symulacji do prawie punktowego atraktora. Indukcja LTP ułatwia dodatkowe wyzwalać impulsów na wyjściu w zgodności z mniej istotnymi częstotliwościami na wejściach. W ten sposób model neuronu zmienia wzorzec impulsów wyjściowych z prawie regularnego na prawie-periodyczny z niestabilnymi orbitami w przestrzeni fazowej. Wyniki eksperymentów z różnymi wartościami FQ potwierdzają biologiczną wiarygodność modelu związaną z przetwarzaniem informacji (Bliss i Lomo 1973). We wszystkich badanych seriach, częstotliwość powstawania potencjału czynnościowego i wartości LTP zwiększały się po zastosowaniu protokołu stymulacji. Dla FQ powyżej 10, trajektorie dążą do samego atraktora jak w podstawowej symulacji bez indukcji LTP, które wskazują wzorzec zachowań regularnych. Przy niskich wartościach FQ zaobserwowałem podstawowe zachowania regularne, z włączającą się nieregularnie quasi-periodyczną większą częstotliwością. W ten sposób model można uznać za bardzo skomplikowany system iteracyjny z tendencją do różnego rodzaju chaotycznych zachowań.

Zagadnienie modelowania plastyczności synaps biologicznych jest bardzo trudne. Proces zmiany wagi synapsy może być w skrajnym przypadku zainicjowany pojedynczym potencjałem czynnościowym na wejściu trwającym 1 milisekundę, natomiast zmiana wagi może się utrzymywać wiele dni, tygodni a nawet lat przy uwzględnieniu biologicznych mechanizmów podtrzymujących. Obecnie najczęściej jest używany algorytm STDP wprowadzony przez Gerstnera (2002) oparty na zasadzie Hebb'a, wymaga on dokładnego określenia czasu wystąpienia potencjału czynnościowego na wejściu w stosunku do czasu aktywacji wyjścia. Ostatnio pojawiły się wątpliwości dotyczące dokładności takich algorytmów jak i ich biologicznego prawdopodobieństwa (Brea i Gerstner 2016, Feldman 2012).

Pokazałem, że w krótkim skończonym czasie (15 milisekund - czas trwania EPSP) liczba kombinacji odstępów między impulsami dochodzącymi do tej samej synapsy z uwzględnieniem refrakcji jest stosunkowo mała i taka sama dla modelowanego neuronu biologicznego, jak w naszym modelu. Refrakcja oznacza, że po wysłaniu potencjału czynnościowego neuron nie natychmiast wysyła następny. Zdolność do wysłania następnego potencjału musi zostać przywrócona poprzez przepływy jonów w obrębie wzgórka aksonalnego i to wymaga czasu – czasu refrakcji. Przy 16 wejściach model pokazuje dziesiątki tysięcy możliwych wariantów wzorów na wejściach. Wybrałem tylko bardzo niewiele z tych z biologicznie prawdopodobnych wzorców częstotliwości.

To dobrze znane zjawisko psychologiczne, że niektóre emocje takie jak ciekawość lub strach zwiększają zdolność do uczenia się i zapamiętywania nowych wzorów (Shen i wsp. 2009). Komórki piramidowe w korze mózgu i hipokampie otrzymują wtedy dodatkowe impulsy na wejścia z ośrodków emocji, takich jak ciało migdałowate (Diano i wsp. 2017). Może to być interpretowane jako algorytm uczenia nadzorowanego pośrednio. Podstawowym mechanizmem indukcji LTP jest napływ jonów wapnia przez kanały NMDA (Bliss i Collingridge 2014, Bliss i Collingridge 1993, Malenka i Bear 2004, Raymond 2007). Napływ jonów może wystąpić dopiero po usunięciu blokady jonów magnezu z kanału NMDA przez wystarczającą depolaryzację rejonu postsynaptycznego.

Prezentowane metody nieliniowej analizy ISI są dość uniwersalne i można je używać przy dowolnych seriach danych, np. do oceny zmian w rytmie serca (Babinec i wsp. 2005). Prezentowany model umożliwia modyfikacje parametrów i zmianę właściwości kablowych dendrytu poprzez różne wartości LSW, aby wykorzystać je do modelowania odmiennych rodzajów neuronów pobudzających lub hamujących. Istnieje również możliwość modyfikacji funkcji wejściowych, tak aby współpracowały z modelami receptorów i mogły zostać wykorzystane do modelowania komórek zwojowych (Sikora i wsp. 2005).

Podstawowe zasady modelu pochodzą bezpośrednio z teorii tranzystorów z płynną bramką i pojemnościowym sterowaniem, jak również z języka programowania komputerowego oraz ze szczegółów biologicznych w dotychczasowych modelach neuronów (Shibata i Ohmi, 1991, 1993). Takie uproszczone metody powinny mieć wiele zalet dla długotrwałych badań różnych procesów rozpoznawania lub decyzji.

Modele neuronów z rejestrami przesuwными można łatwo zaimplementować w sprzęcie wykorzystując teorię Neuron-MOS tranzystor opracowaną przez Shibata i Ohmi (Shibata i Ohmi, 1991, 1993), czy propozycje neuronu wykonanego technologią nanodotacji opisaną przez Morie i wsp. (2003). Emulacja sprzętowa plastyczności synaptycznej powiązanej z pamięcią jest nadal przedmiotem licznych prac (Kang i wsp. 2015, La Barbera i wsp. 2015, Saïghi i wsp. 2015). Obliczeniowe, komputerowe abstrakcje mogą służyć do modelowania aktywności poznawczej mózgu. Implementacja sprzętowa takich modeli może być krokiem do przodu w rozwiązywaniu problemu powstawania świadomości i znaczenia synchronizacji między różnymi obszarami mózgu w tym procesie (Pereira i wsp. 2011).

Stworzyłem uproszczony model neuronu, którego wyjście jak i wejścia mają postać czysto cyfrową ciągów zerojedynkowych przy jedynym ograniczeniu przez refrakcję.

W moim badaniu jako pierwszy zaproponowałem, że w symulacjach neuronowych wymagających dużej mocy obliczeniowej model przewodnictwa kanałowego można zastąpić modelem opartym na zbiorze rejestrów przesuwanych.

W modelu neuronu wprowadziłem 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.

Piśmiennictwo

1. Alvarez P, Squire L. (1994). Memory consolidation and the medial temporal lobe: a simple network model. *Proceedings of the National Academy of Science, U.S.A.*, 91(15):7041–5.
2. Amaral D, Lavenex P. (2007). Hippocampal neuroanatomy. In P. Andersen, R. Morris, D.
3. Amaral, T. Bliss, & J. O'Keefe (Eds.) (2007), *The hippocampus book* (pp. 37–114). Oxford: University Press.
4. Andersen P, Morris R, Amaral D, Bliss T, O'Keefe J. (2007). *The hippocampus book*. Oxford: University Press.
5. Aradi I, Holmes W. (1999). Role of multiple calcium and calcium-dependent conductances in regulation of hippocampal dentate granule cell excitability. *Journal of Computational Neuroscience*, 6, 215–235.
6. Arleo A, Gerstner W. (2000). Spatial cognition and neuro-mimetic navigation: a model of hippocampal place cell activity. *Biol Cybern*, 83(3): 287–299.

7. Babinec P, Kučera M, Babincová M. (2005). Global characterization of time series using fractal dimension of corresponding recurrence plots: from dynamical systems to heart physiology. *Harmon Fractal Image Anal*, 1: 87–93.
8. Bliss T, Lømo T. (1973). Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol*, 232(2): 331–356.
9. Bliss T, Collingridge G. (1993). A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature*, 361(6407): 31–39.
10. Bliss T, Collingridge G, Morris R. (2014). Synaptic plasticity in health and disease: introduction and overview. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 369(1633): 20130129.
11. Borhegyi, Z, Varga V, Szilagyi N, Fabo D, Freund T. (2004). Phase segregation of medial septal GABAergic neurons during hippocampal theta activity. *Journal of Neuroscience*, 24, 8470–8479.
12. Bower J, Beeman D. (2003). *The Book of Genesis — Exploring Realistic Neural Models with the GENeral NEural Simulation System*. Genesis.
13. Braak H, Braak E. (1991). Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathologica*, 82: 239-259.
14. Bragin A, Jandó G, Nádasdy Z. (1995). Gamma (40-100 Hz) oscillation in the hippocampus of the behaving rat. *J Neurosci*, 15(1 Pt 1): 47–60.
15. Brea J, Gerstner W. (2016). Does computational neuroscience need new synaptic learning paradigms? *Curr Opin Behav Sci*, 11: 61–66.
16. Brette R, Rudolph M, Carnevale T. (2007). Simulation of networks of spiking neurons: a review of tools and strategies. *J Comput Neurosci*, 23(3): 349–398.
17. Buhusi C, and Schmajuk N. (1996). Attention, configuration, and hippocampal function. *Hippocampus*, 6(6):621–42.
18. Buzsáki G, Leung LW, Vanderwolf C. (1983). Cellular bases of hippocampal EEG in the behaving rat. *Brain Res*, Oct;287(2):139-71.
19. Buzsáki G. (1989). Two-stage model of memory trace formation: A role for “noisy” brain states. *Neuroscience*, 31(3): 551–570.
20. Cutsuridis V, Cobb S, Graham BP. (2010). Encoding and retrieval in a model of the hippocampal CA1 microcircuit. *Hippocampus*, Mar;20(3):423-46.
21. Diano M, Tamietto M, Celeghein A. (2017). Dynamic changes in amygdala psychophysiological connectivity reveal distinct neural networks for facial expressions of basic emotions. *Sci Rep*, 7: 45260.
22. Feldman D. (2012). The spike-timing dependence of plasticity. *Neuron*, 75(4): 556–571.
23. Finkel L. (2000). Neuroengineering Models of Brain Disease. *Annu Rev Biomed Eng*, 2(1): 577–606
24. Foster D, Morris R, Dayan P. (2000). A model of hippocampally dependent navigation, using the temporal difference learning rule. *Hippocampus*, 10(1):1–16.
25. Fries P, Nikolić D, Singer W (2007). The gamma cycle. *Trends Neurosci*. 30, 309–316.
26. Gaussier P, Revel A, Banquet J, Babeau V. (2002). From view cells and place cells to cognitive map learning: processing stages of the hippocampal system. *Biological Cybernetics*, 86(1):15–28.
27. Gerstner W, Kistler W. (2002). *Spiking neuron models: single neurons, populations*. Plasticity. Book, 494.
28. Gluck M, Myers C. (1993). Hippocampal mediation of stimulus representation: a computational theory. *Hippocampus*, 3(4):491–516.
29. Hasselmo M. (1995). Neuromodulation and cortical function: Modeling the physiological basis of behavior, *Behavioral Brain Research* 67, 1–27.
30. Hasselmo M. (1994). Runaway synaptic modification in models of cortex: Implications for Alzheimer’s disease, *Neural Networks* 7, 13–40.
31. Hasselmo M, McClelland J. (1999). Neural models of memory. *Curr Opin Neurobiol*, 9(2): 184–188
32. Hasselmo M, Bodelon C, Wyble B. (2002). A proposed function for hippocampal theta rhythm: separate phases of encoding and retrieval enhance reversal of prior learning. *Neural Computation*, 14(4):793–817.
33. Hines M. (1989). A program for simulation of nerve equations with branching geometries. *Int J Biomed Comput*, 24(1): 55–68.
34. Izhikevich E. (2004). Which model to use for cortical spiking neurons? *IEEE Trans Neural Netw*, 15(5): 1063–1070.

35. Kali S, Dayan P. (2004). Off-line replay maintains declarative memories in a model of hippocampal-neocortical interactions. *Nature Neuroscience*, 7(3):286–94.
36. Kang D, Jun H, Ryoo K. (2015). Emulation of spike-timing dependent plasticity in nano-scale phase change memory. *Neurocomputing*, 155: 153–158.
37. Koene R, Gorchetchnikov A, Cannon R, Hasselmo M. (2003). Modeling goal-directed spatial navigation in the rat based on physiological data from the hippocampal formation. *Neural Networks*, 16(5-6):577–84.
38. La Barbera S, Vuillaume D, Alibart F. (2015). Filamentary switching: synaptic plasticity through device volatility. *ACS Nano*, 9(1): 941–949.
39. Lehn H, Steffenach H, van Strien N, Veltman D, Witter M, Haberg A. (2009). A specific role of the human hippocampus in recall of temporal sequences. *J. Neurosci.* 29, 3475–3484.
40. Levy W. (1989). Computational models of learning in simple neural systems, chapter A computational approach to hippocampal function, pages 243–305. Academic Press, New York.
41. Levy W. (1996). A sequence predicting CA3 is a flexible associator that learns and uses context to solve hippocampal-like tasks. *Hippocampus*, 6:579–590.
42. Lorincz A, Buzsaki G. (2000). Two-phase computational model training longterm memories in the entorhinal-hippocampal region. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 911:83–111.
43. Malenka R, Bear M. (2004). LTP and LTD: an embarrassment of riches. *Neuron*. 2004; 44(1): 5–21.
44. Migliore M, Cook E, Jaffe D, Turner D, Johnston D. (1995). Computer simulations of morphologically reconstructed CA3 hippocampal neurons. *Journal of Neurophysiology*, 73(3), 1157–1168.
45. Morie T, Matsuura T, Nagata M. (2003). A multinanodot floating-gate MOSFET circuit for spiking neuron mod-els. *IEEE Transactions On Nanotechnology*, 2(3): 158–164.
46. Muller R, Stead M. (1996). Hippocampal place cells connected by Hebbian synapses can solve spatial problems. *Hippocampus*, 6(6):709–19.
47. Nishiyama M, Hong K, Mikoshiba K, Poo M, Kato K. (2000). Calcium stores regulate the polarity and input specificity of synaptic modification. *Nature*, 408(6812):584–8.
48. Nowotny T, Rabinovich M, Abarbanel H. (2003). Spatial representation of temporal information through spike-timing-dependent plasticity. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys*, 68: 011908.
49. O’Keefe J, Recce ML. (1993). Phase relationship between hippocampal place units and the EEG theta rhythm. *Hippocampus*, 3(3): 317–330.
50. Omura Y, Carvalho M, Inokuchi K, Fukai T. (2015). A Lognormal Recurrent Network Model for Burst Generation during Hippocampal Sharp Waves. *J Neurosci*, Oct 28;35(43):14585-601.
51. Palop, J.J. (2007). Aberrant excitatory neuronal activity and compensatory remodeling of inhibitory hippocampal circuits in mouse models of Alzheimer’s disease. *Neuron*, 55, 697–711.
52. Pereira A, Ferreira Almada L. (2011). Conceptual spaces and consciousness: integrating cognitive and affective pro-cesses. *Int J Mach Conscious*, 03(01): 127–143.
53. Pietak A, Levin M. (2018). Bioelectrical control of positional information in development and regeneration: A review of conceptual and computational advances. *Prog Biophys Mol Biol*, Apr 4. pii: S0079-6107(18)30041-5.
54. Poirazi P, Brannon T, Mel B. (2003). Arithmetic of subthreshold synaptic summation in a model CA1 pyramidal cell. *Neuron*, 37, 977–987.
55. Poirazi P, Brannon T, Mel B. (2003). Pyramidal neuron as a 2-layer neural network. *Neuron*, 37, 989–999.
56. Raymond C. (2007). LTP forms 1, 2 and 3: different mechanisms for the “long” in long-term potentiation. *Trends Neurosci*, 30(4): 167–175.
57. Redish A, Touretzky D. (1998). The role of the hippocampus in solving the morris water maze. *Neural Computation*, 10(1):73–111.
58. Rodriguez P, Levy W. (2001). A model of hippocampal activity in trace conditioning: where’s the trace? *Behavioral Neuroscience*, 115(6):1224–38.
59. Saïghi S, Mayr C, Serrano-Gotarredona T. (2015). Plasticity in memristive devices for spiking neural networks. *Front Neurosci*. 2015; 9.
60. Sandler R, Fetterhoff D, Hampson R, Deadwyler S, Marmarelis V. (2017). Cannabinoids disrupt memory encoding by functionally isolating hippocampal CA1 from CA3. *PLoS Comput Biol*, Jul; 13(7).

61. Santhakumar V, Aradi I, Soltesz I. (2005). Role of mossy fiber sprouting and mossy cell loss in hyperexcitability: A network model of the dentate gyrus incorporating cell types and axonal topography. *Journal of Neurophysiology*, 93, 437–453.
62. Shen L, Wang M, Shen R. (2009). Affective e-Learning: Using “emotional” data to improve learning in pervasive learning environment related work and the pervasive e-learning platform. *Educ Technol Soc*, 12: 176–189.
63. Shibata T, Ohmi T. (1991). An intelligent MOS transistor featuring gate-level weighted sum and threshold operations. *International Electron Devices Meeting [Technical Digest]. IEDM*, 919–922.
64. Shibata T, Ohmi T. (1993). Neuron MOS binary-logic integrated circuits. I. Design fundamentals and soft-hardware-logic circuit implementation. *IEEE Transactions on Electron Devices*, 40(3): 570–576.
65. Sikora M, Gottesman J, Miller R. (2005). A computational model of the ribbon synapse. *J Neurosci Methods*, 145(1-2): 47–61.
66. Skaggs W, McNaughton B, Wilson M. (1996). Theta phase precession in hippocampal neuronal populations and the compression of temporal sequences. *Hippocampus*, 6(2): 149–172.
67. Stewart M, Fox S. (1990). Do septal neurons pace the hippocampal theta rhythm? *Trends Neurosci*, 13(5): 163–169.
68. Świetlik D, Białowas J, Kusiak A, Cichońska D. (2018). A computational simulation of long-term synaptic potentiation inducing protocol processes with model of CA3 hippocampal microcircuit. *Folia Morphol*, 77(2):210-220.
69. Świetlik D, Białowas J, Kusiak A, Cichońska D. (2018). Memory and forgetting processes with the firing neuron model. *Folia Morphol*, 77(2):221-233.
70. Traub R, Contreras D, Cunningham M. (2005). Single-column thalamocortical network model exhibiting gamma oscillations, sleep spindles, and epileptogenic bursts. *J Neurophysiol*, 93(4): 2194–2232.
71. Witter M. (2010). Connectivity of the hippocampus. In V. Cutsuridis et al. (Eds.), *Hippocampal microcircuits: A computational modeler’s resource book* (pp. 27–67). New York: Springer.
72. Verret, L. (2012) Inhibitory interneuron deficit links altered network activity and cognitive dysfunction in Alzheimer model. *Cell*, 149, 708–721.
73. Zbilut J, Webber C. (2007) Recurrence quantification analysis: introduction and historical context. *International Journal of Bifurcation and Chaos* Vol. 17, No. 10, pp. 3477-348.

5. Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej.

1. Lehmann A, Bobowicz M, Lech P, Orłowski M, Siczewski W, Pawlak M, **Świetlik D**, Witzling M, Michalik M. Comparison of percentage excess weight loss after laparoscopic sleeve gastrectomy and laparoscopic adjustable gastric banding. *Videosurgery* 2014; 9: 351-356.

Współpraca z:

- a) Szpital Specjalistyczny im. Floriana Ceynowy, Oddział Chirurgii Ogólnej i Naczyniowej
 - b) Katedra Chirurgii Ogólnej i Małoinwazyjnej, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie
2. Dębska-Ślizień A, Małgorzewicz S, Dudziak M, Książek A, Sułowicz W, Grzeszczak W, Stanek-Piotrowska M, Myśliwiec M, Nowaczyk R, **Świetlik D**, Rutkowski B. Cardiovascular risk in patients undergoing maintenance hemodialysis with Helixone® membrane: a multicenter randomized study. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2014; 124: 593-598.

Współpraca z:

- a) Katedra Nefrologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie
 - b) Katedra Nefrologii, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie z Collegium Medicum
 - c) Zakład Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
 - d) Zakład Nefrologii i Transplantacji z Oddziałem Dializy, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
3. Zaucha JM, Małkowski B, Chauvie S, Subocz E, Tajer J, Kulikowski W, Fijołek-Warszewska A, Biggi A, Fallanca F, Kobylecka M, Dziuk M, Woszczyk D, Rybka J, Kroll-Balcerzak R, Bergesio F, Romanowicz A, Chamier-Ciemińska A, Kurczab P, Giza A, Leśniewski-Kmak K, Zaucha R, **Świetlik D**, Wróbel T, Knopińska-

Postużny W, Walewski J, Gallamini A. The predictive role of interim PET after the first chemotherapy cycle and sequential evaluation of response to ABVD in Hodgkin's lymphoma patients : the Polish Lymphoma Research Group (PLRG) Observational Study. Ann. Oncol. 2017; 28: 3051-3057.

Współpraca z:

- a) Zakład Medycyny Nuklearnej, Centrum Onkologii w Bydgoszczy
- b) Zakład PET i Obrazowania Molekularnego, Collegium Medicum UMK w Bydgoszczy
- c) Medical Physics Department, Santa Croce e Carle Hospital, Cuneo, Italy
- d) Zakład Hematologii, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa
- e) Zakład Chorób Limfoproliferacyjnych, Instytutu M. Curie-Skłodowskiej, Warszawa
- f) Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie
- g) Nuclear Medicine Department, Santa Croce Carle Hospital, Cuneo
- h) Nuclear Medicine Department, San Raffaele Hospital, Milano, Italy
- i) Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa
- j) Wrocławski Uniwersytet Medyczny, Wrocław
- k) Uniwersytet Jagielloński w Krakowie, Kraków
- l) Department of Research, Innovation and Statistics, A. Lacassagne Cancer Center, Nice, France

4. Kotowski A, **Świetlik D**, Dziachan M, Matulka M, Juszczyńska K, Wronowski M, Kotowska M, Fal AM. Wiedza i nastawienie do badań klinicznych studentów wybranej uczelni medycznej i niemedycznej w Polsce. Public Health Forum 2018; 12: 251-258.

Współpraca z:

- a) Uniwersytet Łazarskiego, Warszawa
- b) Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa
- c) Wrocławski Uniwersytet Medyczny, Wrocław
- d) Uniwersytet Stefana Wyszyńskiego, Warszawa

5. **Świetlik D**, Baran M. Techniki wykorzystywane w zdalnych interakcjach personelu medycznego oraz pomiędzy personelem medycznym i pacjentami. Tom 7. Informatyka w medycynie redaktor Monografii: Władysław Torbicz, redaktorzy tomu: Marek Kurzyński, Leon Bobrowski, Antoni Nowakowski, Jacek Rumiński, 2019.

Współpraca z:

- a) Politechnika Gdańska, Gdańsk
- b) Instytut Biocybernetyki i Inżynierii Biomedycznej im. Macieja Nałęcz PAN
- c) Politechnika Wrocławska, Wrocław
- d) Politechnika Białostocka, Białystok

6. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę lub sztukę.

Od początku zatrudnienia w Zakładzie Medycyny Nuklearnej, a następnie w Zakładzie Informatyki Radiologicznej i Statystyki (początkowo na etacie instruktora i później asystenta) zajmowałem się prowadzeniem zajęć z informatyki radiologicznej i statystyki medycznej dla studentów I roku elektroradiologii, pielęgniarstwa, położnictwa, ratownictwa medycznego, zdrowia publicznego oraz fizjoterapii. Ponadto prowadziłem zajęcia z Zastosowania metod komputerowych w statystyce dla doktorantów I roku.

W latach 2007-2009 powierzono mi funkcje kierownika Pracowni Informatyki Medycznej i Sieci Neuronalnych w Zakładzie Anatomii i Neurobiologii GUMed, gdzie będąc na etacie adiunkta prowadziłem zajęcia z informatyki i biostatystyki, technologii informacyjnej, biostatystyki oraz statystyki medycznej dla studentów I i II roku kierunku lekarskiego, lekarsko-dentystycznego i technik dentystycznych. Oprócz wymienionym powyżej przedmiotów prowadziłem zajęcia z „Zastosowania metod komputerowych w statystyce” dla doktorantów I roku.

W latach 2009-2019 roku pełniłem funkcje kierownika Wydziałowego Studium Informatyki Medycznej i Biostatystyki. Prowadziłem zajęcia z informatyki i biostatystyki, technologii informacyjnej, biostatystyki oraz statystyki medycznej dla studentów I roku kierunku lekarskiego, lekarsko-dentystycznego i technik dentystycznych oraz z „Zastosowania metod komputerowych w statystyce” dla doktorantów I roku Wydziału Lekarskiego i Farmaceutycznego. Ponadto prowadziłem autorskie fakultety dla studentów i doktorantów GUMed z „Krytycznego czytania publikacji medycznych z elementami statystyki”, „Sieci Neuronowych w Modelowaniu Mózgu” oraz „Zastosowanie programu STATISTICA do obliczeń z zakresu statystyki medycznej”.

Od 2019 roku jestem p.o. kierownika Zakładu Biostatystyki i Sieci Neuronowych, Katedra Anatomii, Wydział Lekarski. Prowadzę zajęcia z informatyki i biostatystyki, technologii informacyjnej, biostatystyki oraz statystyki medycznej dla studentów I roku kierunku lekarskiego, lekarsko-dentystycznego i technik dentystycznych oraz fakultety dla studentów i doktorantów GUMed z „Krytycznego czytania publikacji medycznych z elementami statystyki” oraz „Zastosowanie programu STATISTICA do obliczeń z zakresu statystyki medycznej”.

W latach 2009/2010 roku byłem współautorem nowego programu nauczania przedmiotu informatyka i biostatystyka dla studentów I roku kierunku lekarskiego. Program ten zawierał wykorzystanie nowych technologii w przyszłej pracy lekarza oraz lekarza dentystry. Treści programowe zostały dostosowane do standardów kształcenia studentów na kierunku lekarskim.

Od 2009 roku jestem administratorem uczelnianego systemu antyplagiatowego plagiat.pl. Do moich obowiązków należy nadzór nad prawidłowym funkcjonowaniem systemu oraz monitorowanie wszystkich prac, które podlegają sprawdzeniu pod kątem podobieństwa z innymi pracami.

Począwszy do 2005 roku biorę udział w pracach związanych z procesem rekrutacji kandydatów do GUMed, początkowo w charakterze członka komisji rekrutacyjnej, a następnie jako administrator elektronicznej bazy rekrutacyjnej GUMed. Przygotowuję sprawozdania dot. statystyk rekrutacyjnych dla Władz GUMed.

Od blisko 10 lat zajmuję się opieką nad oprogramowaniem statystycznym w GUMed. Do moich obowiązków należy kontakt z firmami, które udostępniają programy statystyczne. Ponadto zajmuję się dystrybucją oprogramowania i pomocą w instalacji. Wydaję różnego typu ekspertyzy dotyczące wykorzystania pakietów statystycznych w GUMed.

Nagrody i wyróżnienia

1999 - Nagroda Rektora Uniwersytetu Gdańskiego II stopnia za szczególne wyniki w nauce uzyskane w Uniwersytecie Gdańskim w roku akademickim 1998/1999

2010 – Dyplom za najlepsze doniesienie oryginalne prezentowane w czasie III Konferencji Naukowej Sekcji Epidemiologii i Prewencji Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego Kardiologia Prewencyjna 2010

2015 - Podziękowania za udział w Spotkaniu poświęconym postępowi w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi, Roche Polska Sp. z o.o.

Projekty własne finansowane przez Gdański Uniwersytet Medyczny

2007-2010 - „Zastosowanie sztucznych sieci neuronowych w wspomaganie decyzji klinicznej podejmowanej przez lekarza” (W-145), **kierownik projektu**

2015-2019 - „Oprogramowanie do analiz statystycznych STATISTICA - promocja wyników badań” (DUN-2015-2019), **kierownik projektu**

Projekty związane z działalnością statutową prowadzoną w ramach Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

2007-2009 - „Zastosowanie sieci neuronalnych w medycynie” (ST-11), wykonawca

2010-2012 - „Opracowanie założeń i programu sieci neuronalnej do badań modelowych nad pamięcią i zapominaniem w obrębie systemu hipokampa w oparciu o własny model neuronu” (ST-558), **kierownik projektu**

2013-2016 - „Komputerowe symulacje sieci neuronalnych w badaniach modelowania zaburzeń neuropsychologicznych i chorób psychicznych” (MN – 02-0558/07), **kierownik projektu**

2017-2019 - „Komputerowe symulacje zaburzeń pamięci w chorobie Alzheimera” (ST-558), **kierownik projektu**

2019-2020 – „Brak narzędzia do tworzenia modeli wirtualnych 3D człowieka na bazie TK/MRI do potrzeb wykorzystania w codziennej praktyce lekarskiej”, e-Pionier współfinansowanego ze środków NCBiR (Nr 56/08/2019/UD), wykonawca

Ekspertyzy

2010 - Ekspertyza dla Rektora Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego dot. informacji statystycznych o kandydatach na studia stacjonarne GUMed w latach 2005-2009

2012 - Ekspertyza statystyczna, Nearshoring Solutions Sp. z o.o.

2012 - Ekspertyza statystyczna, infrared group s.c.

2013 - Ekspertyza naukowo-statystyczna, Ośrodek Informacji Naukowej OINPHARMA Sp. z o.o.

2014 - Ekspertyza wyników badań, Biogen Idec Poland Sp. z o.o.

2016 – Ekspertyza w zakresie statystyki badania “A multicenter, single-arm, phase II study to evaluate a safety and efficacy of obinutuzumab induction followed by 2 years

of maintenance in patients with relapsed/refractory Waldenstrom macroglobulinemia”, Roche Polska Sp. z o.o.

2016 - Ekspertyza wyliczenia minimalnej liczności próby, Polska Grupa Badawcza Chłoniaków Stowarzyszenie

Prowadzone kursy/szkolenia

2011 – Prowadzenie kursu "Statystyka w naukach medycznych z zastosowaniem STATISTICA PL (poziom podstawowy)"

2011 - Kurs statystyka w naukach medycznych z zastosowaniem STATISTICA PL, Wojewódzkie Centrum Onkologii w Gdańsku

2014 - Szkolenie dla Roche Polska Sp. z o.o. nt. „Krytycznego czytania publikacji naukowych z zakresu medycyny oraz z korzystania z medycznych baz danych”.

2016 – Szkolenie „Publikacje wyników badań klinicznych w ujęciu statystycznym (GADOLIN1, CLL112, SABRINA3)”, Roche Polska Sp. z o.o.

2017 - „Podstawy statystyki medycznej, nomenklatura stosowana w badaniach klinicznych, jej znaczenie, czytanie badań na podstawie coBRIM i COMBI-v”, Roche Polska Sp. z o.o.

2017-2018 - Szkolenie certyfikowane "Analiza danych i statystyka medyczna", Warszawski Uniwersytet Medyczny

2018 – Szkolenie z posługiwania się programami statystycznymi w ramach Rozwoju Kompetencji kadry dydaktycznej GUMed POWER 2014-2020 współfinansowany ze środków EFS, Gdański Uniwersytet Medyczny

Popularyzacja nauki na konferencjach i sympozjach

1. Grabowska H, Narkiewicz K, Grabowski W, **Świetlik D**. Ocena masy ciała oraz jej wpływ na wartość ciśnienia tętniczego krwi w opinii licencjatów pielęgniarstwa. XI Zjazd Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego, Warszawa, 16-18 X 2008
2. Grabowska H, Grabowski W, Grzegorzczak M, Gaworska-Krzemińska A, **Świetlik D**, Narkiewicz K. Wiedza a pielęgniarstwo podstawowej opieki zdrowotnej nt. spożywania alkoholu w aspekcie wpływu na wartość ciśnienia tętniczego krwi

oraz ryzyko rozwoju nadciśnienia tętniczego. Międzynarodowa Konferencja Naukowa, Dni Medycyny Społecznej i Zdrowia Publicznego: "Między profilaktyką a medycyną kliniczną", Poznań, 9-11.09.2009. Probl. Hig. Epidemiol. 2009; t. 90, supl. 1, s. 12-13

3. Grabowska H, Grabowski W, Grzegorzczak M, Gaworska-Krzemińska A, **Świetlik D**, Narkiewicz K. Wpływ kursu kwalifikacyjnego w dziedzinie pielęgniarstwa rodzinnego na znajomość wybranych zasad pomiaru ciśnienia tętniczego krwi w grupie pielęgniarek. IX Kongres Medycyny Rodzinnej "Człowiek, zdrowie, środowisko", Białystok, 4-7 czerwca 2009
4. Grabowska H, **Świetlik D**, Narkiewicz K. Wybrane zasady pomiaru ciśnienia tętniczego w opinii pielęgniarek. XII Zjazd Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego, Szczecin, 14-16 października 2010
5. Wolf J, Kanarek J, **Świetlik D**, Nowak R, Kulas M, Orłowska-Kunikowska E, Narkiewicz K. Applicability of Berlin Questionnaire for obstructive sleep apnea diagnosis in hypertensive patients with type 2 diabetes. 21st European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Prevention, Milan, June 17-20, 2011
6. Grabowska H, Grabowski W, Gaworska-Krzemińska A, **Świetlik D**, Narkiewicz K. Czy pielęgniarki są przygotowane do samodzielnego poradnictwa na temat zaleceń dietetycznych stosowanych w prewencji nadciśnienia tętniczego? XIII Zjazd Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego, Kraków, 18-20 października 2012
7. Badowska-Szalewska E, Spodnik JH, **Świetlik D**, Moryś J. Czy rodzaj zastosowanej stymulacji stresowej wpływa na liczbę neuronów zawierających interleukinę 1B (IL-1B) w strukturach hipokampa u starzejących się szczurów? XXXI Congress of the Polish Anatomical Society, Strzelinko, 27th-30th June, 2013
8. Tylicki L, Jakubowska A, Weber E, Lizakowski S, **Świetlik D**, Rutkowski B. Management of hypertension among nondialysis chronic kidney disease patients in Poland 1996-2011 : retrospective, cross-sectional one center study. 50th Congress ERA-EDTA, Istanbul, Turkey, May 18-21, 2013. Nephrol. Dial. Transplant. 2013; vol. 28, nr S1, s. i398-i399.
9. Tylicki L, Jakubowska A, Weber E, Lizakowski S, **Świetlik D**, Rutkowski B. Retrospektywne, przekrojowe, jednośrodkowe badanie oceniające stosowanie

zaleceń dotyczących leczenia nadciśnienia tętniczego u chorych z przewlekłą chorobą nerek w latach 1996-2011. XII Zjazd Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego, Wrocław, 20-22 czerwca 2013

10. Prowadzenie warsztatów edukacyjnych na konferencji „Postęp w leczeniu chorych na her2-dodatniego raka piersi”, Roche Polska Sp. z o.o., 2014
11. Prowadzący „Warsztaty ze statystyki medycznej na podstawie publikacji w onkohematologii”, Roche Polska Sp. z o.o., 2015
12. Okuniewski O, Woźniak K, Rękawiecki B, Słomiński J, **Świetlik D**, Dubaniewicz A. Neutrophil phagocytic activity in differentiating tuberculosis from sarcoidosis. ERS International Congress 2016, London, 3-7 September 2016
13. Bochniak M, Kusiak A, **Świetlik D**. Nikotynizm jako czynnik modyfikujący zależności pomiędzy zapaleniem przyzębia a chorobami układu sercowo-naczyniowego. X Konferencja Naukowo-Szkoleniowa: Środowisko a stan zdrowia jamy ustnej, Nałęczów, 27 kwietnia 2016
14. Prowadzący warsztaty na konferencji „Immunoterapia w nowotworach układu moczowo-płciowego i raku piersi”, Roche Polska Sp. z o.o., 2017
15. Kotowski A, **Świetlik D**, Dziachan M, Matulka M, Juszczyńska K, Wronowski M, Kotowska M, Fal AM. Knowledge and attitude to clinical trials: a cross-sectional pilot survey of medical and non-medical students in Poland. The 2nd International Annual Congress on Clinical Trials, Vienna, Austria, 25-26 June 2018.
16. Kotowski A, **Świetlik D**, Kotowska M, Wronowski M, Fal AM. Knowledge and perception of clinical trials (CTs) and attitude towards participation among Polish oncological patients: A pilot survey. 44th ESMO Congress (ESMO 2019), Barcelona, Spain, 27 September-1 October 2019. Ann. Oncol. 2019; vol. 30, suppl. 5, abs. 1651P.

Opieka naukowa/dydaktyczna nad studentami/uczniami

2007 - Promotor pracy licencjackiej studentki Magdaleny Konefał, kierunek Zdrowie Publiczne, specjalność techniki medyczne - elektroradiologia nt. „Awarie i wypadki radiacyjne oraz katastrofy jądrowe na świecie”

2007 - Recenzent pracy licencjackiej studentki Patrycji Polcyn, kierunek Zdrowie Publiczne, specjalność techniki medyczne - elektroradiologia nt. „Specyfika ochrony

radiologicznej wobec narażenia zawodowego na promieniowanie jonizujące w praktyce radiologii interwencyjnej”.

2008 – Uczestnictwo w „Drzwiach otwartych GUMed”

2010 - Opieka nad praktykami studenta Wydziału Elektroniki, Telekomunikacji i Informatyki Politechniki Gdańskiej w zakresie: prac warsztatowo-elektronicznych i instalacyjnych, przeglądowo-konserwacyjnych i utrzymaniowych oraz prac pomiarowych i pomocniczych prac badawczych.

2011 - Recenzent pracy magisterskiej studentki Marii Lamczyk, kierunku Zdrowie Publiczne nt. „Wpływa światła laserowego na zdrowie człowieka”

2012 - Opieka nad praktykami studenta Wydziału Fizyki Technicznej i Matematyki Stosowanej Politechniki Gdańskiej w zakresie prac dydaktyczno-naukowych w Wydziałowym Studium Informatyki Medycznej i Biostatystyki

2014-2018 – Kierownik praktyk zawodowych uczniów Technikum Nr 1 w Zespole Szkół o nazwie Pomorskie Szkoły Rzemiosła w Gdańsku (łącznie 16 uczniów)

2018 - Współpraca naukowa z Studenckim Kołem Naukowym Fizjologii Płodności, którego rezultatem jest praca „Wiedza studentów trójmiejskich uczelni wyższych na temat fizjologii prokreacji oraz Metod Rozpoznawania Płodności (MRP)” grudniowy numer Kwartalnika "Fides et Ratio”

Ukończone kursy/szkolenia

2000 - Kwalifikacje pedagogiczne uprawniające do nauczania fizyki w szkole

2001 - Certyfikat „Prezentacja wobec grupy”, Greń Communication

2011 – STATISTICA w nauczaniu statystyki, StatSoft

2012 - Kurs dydaktyki akademickiej (nr 2012-708-148-024), Gdański Uniwersytet Medyczny

2018 – Zadania administratora danych osobowych w świetle zmian RODO 2018, IODO Consulting Jarosław Feliński

Członkostwo w towarzystwach naukowych

Polskie Towarzystwo Lekarskie, Sekcja Metodologii Nauk Medycznych

Recenzje w czasopismach z listy filadelfijskiej

1. Applied Sciences (IF - 2.217)
2. Mathematics (IF – 1.105)
3. Cognitive Neurodynamics (IF – 3.021)
4. Cellular and Molecular Neurobiology (IF – 3.811)
5. Symmetry (IF - 2.143)
6. International Journal of Obesity (IF - 4.514)

Udział w komitetach organizacyjnych międzynarodowych i krajowych konferencji naukowych

The Polish-Italian Conference, Molecular Impact of Western Diet on Obesity, Diabetes Mellitus and Cancer, Gdańsk, Poland, September 9-13, 2019

Działalność organizacyjna

Przewodniczący Komisji Egzaminacyjnej dla kandydatów na I rok studiów Akademii Medycznej w Gdańsku (czerwiec 2009).

Nie ubiegałem się uprzednio o nadanie stopnia doktora habilitowanego.

Gdańsk, 16-12-2019
D. Świątek