

Recenzja

rozprawy doktorskiej mgr inż. Beaty Trzpił-Jurgielewicz

pt. „**Opracowanie wielokanałowego układu scalonego w technologii CMOS do rejestracji aktywności neuronalnej oraz jego aplikacja w funkcjonalnych badaniach mózgu**”.

opracowana na zlecenie prof. dr hab. Janusza Wolnego, Przewodniczącego Rady Dyscypliny Nauki Fizyczne Akademii Górniczo- Hutniczej im. St. Staszica w Krakowie.

1. Tematyka, cele i tezy rozprawy

Tematyka pracy dotyczy opracowania wielokanałowego układu scalonego wzmacniacza sygnałów biologicznych mającego zastosowanie w rejestracji aktywności neuronalnej oraz jego aplikacji w funkcjonalnych badaniach mózgu. Tematyka pracy jest aktualna i ma charakter interdyscyplinarny, jest bezpośrednio związana z naukami fizycznymi i elektroniką, ale wykazuje również możliwości aplikacyjne w szeroko pojętej dziedzinie inżynierii biomedycznej i w naukach biomedycznych.

Autorka rozprawy przedstawiła kompletne podejście do budowy systemu do akwizycji sygnałów neuronowych przy użyciu mikroelektrod. Jest to aktualny i szeroko rozwijany temat przez wiodące ośrodki dysponujące dostępem do współczesnych technologii półprzewodnikowych. Warta podkreślenia jest udana próba dołączenia do tego grona.

Cel recenzowanej rozprawy doktorskiej został przedstawiony przez Autorkę w rozdziale **Wprowadzenie** (strona 15) i był następujący: „Celem projektu przedstawionego w niniejszej pracy było opracowanie przedwzmacniacza należącego do toru odczytowego dedykowanego do sondy neuronalnej umożliwiającej rejestrację sygnałów mózgowych. Opracowany wzmacniacz jest zorientowany wyłącznie na rejestrację, ale z uwzględnieniem wymagań, które pozwolą na wykorzystanie tego projektu w przyszłości do integracji systemu łączącego rejestrację i stymulację elektryczną”

Również kolejne etapy pracy (cele szczegółowe, zadania badawcze), które prowadzą do realizacji celu głównego pracy zostały przedstawione w rozdziale **Wprowadzenie** i brzmią następująco:

- analiza i wybór koncepcji przedwzmacniacza,
- zaprojektowanie wszystkich obwodów układu scalonego,
- zaprojektowanie masek technologicznych kompletnego układu scalonego w wybranej technologii CMOS,
- zaprojektowanie dedykowanego obwodu drukowanego do testów układu scalonego,
- opracowanie systemu akwizycji danych,

- wykonanie testów elektronicznych i analiza parametrów i charakterystyk opracowanego układu scalonego,
- przygotowanie systemu do pomiarów elektrofizjologicznych z wykorzystaniem zwierzęcia doświadczalnego,
- udział w eksperymentach neurobiologicznych i analiza zebranych danych.

Przedstawione etapy pracy zostały zrealizowane. Cel pracy, jak również cele szczegółowe i zadania badawcze, odpowiadają zakresowi i tematyce rozprawy oraz określają zakres przeprowadzonych badań naukowych i prac eksperymentalnych. Moim zdaniem dokładnie przedstawione tezy pracy, cel rozprawy, cele szczegółowe i zadania badawcze znacząco wpływają na czytelność pracy, ocenę wartości naukowej oraz analizę możliwości aplikacyjnych. W przypadku przedstawionej pracy Autorka precyzyjnie przedstawiła główny cel pracy oraz wyszczególniła kolejne etapy pracy prowadzące do realizacji celu głównego. Niestety w pracy nie zauważyłem wyszczególnionych tez pracy. **Jakie są zatem tezy pracy? Czy tezy pracy zostały udowodnione?**

2. Zawartość rozprawy

Recenzowana rozprawa zawiera 162 strony i składa się z sześciu numerowanych rozdziałów, wprowadzenia, bibliografii, streszczenia w języku polskim i angielskim (Abstract), listy skrótów, zawiera również deklarację autorstwa oraz podziękowania. **Wprowadzenie** zawiera krótki wstęp oraz określa cele pracy.

Rozdział 1 (strony 3-21) zawiera szczegółowy opis budowy i działania komórki nerwowej, omawia metody rejestracji sygnałów neurobiologicznych, opisuje znane z literatury wybrane metody rejestracji aktywności bioelektrycznej mózgu: funkcjonalny rezonans magnetyczny, elektroencefalografię oraz elektrokortykografię. Zawiera również opis rodzajów sygnałów rejestrowanych za pomocą elektrod oraz precyzuje wymagania stawiane interfejsom neurologicznym.

Rozdział 2 (strony 23-50) zawiera opis istniejących systemów do rejestracji aktywności elektrycznej żywych tkanek nerwowych oraz ilustruje postęp w rozwoju systemów wieloelektrodowych. Rozdział ten charakteryzuje właściwości elektryczne elektrody, interfejsu elektroda tkanka oraz zawiera opis konwencjonalnych elektrod, matryc mikroelektrod i systemów rejestracji aktywności neuronowej. W podrozdziale zatytułowanym „Krytyczne aspekty analogowych układów „front-end” opisano również typowe problemy oraz wymagania dotyczące rejestracji nisko-amplitudowych sygnałów biologicznych. Skoncentrowano się głównie na trzech aspektach: optymalizacji szumowej, stałym potencjale występującym na elektrodach pomiarowych oraz przesłuchach międzykanałowych. W rozdziale tym również dokonano przeglądu typowych rozwiązań stosowanych w konstrukcji wzmacniaczy biologicznych, w szczególności tych do pomiarów aktywności neuronowej, omówiono ich wady oraz zalety. Omówiono również: sprzężenie zmiennoprądowe, sprzężenie stałoprądowe oraz inne metody eliminacji stałego potencjału elektrody. W podrozdziale „Sprzężenie zmiennoprądowe” przedstawiono opis dostępnych w technologii CMOS pojemności oraz pseudo-rezystorów. Z uwagi na temat i cel recenzowanej rozprawy ta część rozdziału jest wyjątkowo interesująca. Omówiono również inne koncepcje eliminacji stałej: technikę wzmacniaczy z modulacją (wzmacniacze z przetwarzaniem (dop. recenzenta))

oraz zastosowanie wzmacniacza o małym lub jednostkowym wzmocnieniu i przetwornika analogowo-cyfrowego o dużej rozdzielczości. Z uwagi na rosnącą popularność tego ostatniego rozwiązania w przypadku akwizycji sygnałów biologicznych i biomedycznych uważam, że ta część rozdziału powinna być bardziej szczegółowa. Rozdział ten zawiera również krótką dyskusję dotyczącą istniejących ograniczeń wzmacniaczy sygnałów neuronalnych.

Rozdziały 3, 4 i 5 stanowią główną część pracy, w których znajduje się opis oryginalnych rozwiązań i osiągnięć Doktorantki.

Rozdział 3 (strony 51-69) zawiera opis projektu liniowego pseudo-rezystora o wartościach rezystancji w zakresie giga omów ($G\Omega$). Rozdział ten podzielony jest na podrozdziały: „Modelowanie parametrów tranzystora MOS”, „Analiza liniowości pseudo-rezystorów”, „Analiza szumów generowanych przez pseudo-rezystory”, „Wpływ pojemności wejściowych na szumy i zniekształcenia”, „Implementacja pseudo-rezystora w pętli sprzężenia zwrotnego”. W poszczególnych podrozdziałach Doktorantka szczegółowo opisuje proces projektowania i testowania pseudo-rezystorów. Przeprowadza analizę teoretyczną zaproponowanego rozwiązania, opisuje proces przeprowadzania symulacji komputerowych pseudo-rezystorów, dokonuje wyboru architektury wzmacniacza oraz technologii wykonania układu scalonego wzmacniacza sygnałów neuronalnych.

Rozdział 4 (strony 71-89) zawiera opis projektu kompletnego przedwzmacniacza sygnałów neuronalnych. W rozdziale tym Autorka zaprezentowała najczęściej stosowane w budowie przedwzmacniaczy neuronalnych topologie wzmacniaczy (przedwzmacniaczy) transkonduktancyjnych wykonanych w technologii CMOS. Dokonała analizy ich właściwości oraz wybrała topologię, która została użyta w konstrukcji prototypowego układu scalonego realizującego funkcję wzmacniacza sygnałów neuronalnych. Rozdział ten również zawiera symulacje komputerowe realizowanego układu oraz analizę wpływu wymiarów tranzystorów wejściowej pary różnicowej na szumy układu. Dla zaproponowanej konfiguracji pseudo-rezystorów przeprowadzono symulację wpływu niedopasowanie napięcia bramka źródło (V_{gs}) na częstotliwość graniczną układu oraz współczynnik zniekształceń harmonicznym (THD – ang. total harmonic distortion). Autorka przeprowadziła również analizę nieliniowości wejściowego obwodu sprzęgającego, który jest odpowiedzialny za wartość dolnej częstotliwości granicznej zaprojektowanego układu. W rozdziale tym znajduje się również krótki opis drugiej wersji przedwzmacniacza z większymi pojemnościami wejściowymi. W rozdziale tym zamieszczono projekt masek technologicznych zaprojektowanego układu oraz przedstawiono wybrane wyniki przeprowadzonych symulacji komputerowych.

Rozdział 5 (strony 91-109) zawiera opis weryfikacji zaprojektowanego i wykonanego układu wzmacniacza. W rozdziale tym opisano projekt opracowanego stanowiska badawczego oraz przedstawiono wybrane wyniki przeprowadzonych testów oraz charakterystyk typowych parametrów wzmacniacza dla zaprojektowanego i wyprodukowanego układu scalonego oraz ich porównanie z parametrami otrzymanymi w wyniku przeprowadzonych wcześniej symulacji komputerowych zaprojektowanego wzmacniacza. Głównymi testowanymi i analizowanymi przez Autorkę parametrami były wzmocnienie, właściwości szumowe oraz zniekształcenia harmoniczne.

Rozdział 6 (strony 111-122) zawiera opis przeprowadzonego eksperymentu neurofizjologicznego z zastosowaniem zaprojektowanego i wykonanego wielokanałowego

wzmacniacza sygnałów neuronalnych. Eksperyment został przeprowadzony w warunkach in vivo, w którym badano odpowiedzi neuronów kory mózgowej i wzgórza mózgu szczura na stymulację mechaniczną wibrys.

W podsumowaniu pracy Pani Beata Trzpil-Jurgielewicz zestawia oryginalne osiągnięcia swojej pracy, podsumowuje uzyskane wyniki badań oraz przedstawia wykaz czasopism i konferencji naukowych, w których część prezentowanych w pracy wyników została opublikowana.

3. Metodyka Badań

W pracy zastosowano standardową, typową dla prowadzenia prac badawczo-eksperymentalnych w naukach technicznych procedurę badawczą. Doktorantka wykonała obszerny przegląd literatury (191 pozycji literaturowych w tym dwie prace Autorki), który obejmował różne dziedziny i dyscypliny naukowe. Wykonany przegląd dotyczy zarówno zagadnień czysto teoretycznych jak i zastosowanych rozwiązań praktycznych oraz technologicznych związanych z prowadzonym i opisanym w pracy projektem. Dokonała identyfikacji problemu, przyjęła odpowiednie założenia, opracowała strukturę rozwiązania, przeprowadziła symulacje komputerowe, dokonała wyboru technologii realizacji układu zaprojektowanego wzmacniacza oraz dokonała weryfikacji eksperymentalnej zaproponowanego i wykonanego rozwiązania układu scalonego (wzmacniacza).

4. Oryginalne osiągnięcia i ocena merytoryczna rozprawy

W mojej opinii praca stanowi oryginalny wkład Autorki do dyscypliny Nauki Fizyczne oraz tematyki związanej z projektowaniem wzmacniaczy sygnałów biologicznych w szczególności układów do rejestracji sygnałów neuronalnych. Do głównych oryginalnych osiągnięć rozprawy zaliczam:

- projekt i wykonanie w technologii SOI-CMOS 180nm scalonego układu do rejestracji wielokanałowej sygnałów neuronalnych oraz szczegółową analizę wybranych parametrów układu,
- zaproponowanie nowego rozwiązania w konstrukcji i sterowaniu parametrami pseudo-rezystorów,
- przeprowadzenie dokładnej analizy wpływu konstrukcji wejściowego obwodu sprzęgającego na nieliniowość pracy wzmacniacza oraz wpływu parametrów sterujących tym obwodem na poziom zniekształceń harmonicznnych oraz wartość dolnej częstotliwości granicznej,
- wykazanie, że największy poziom zniekształceń harmonicznnych występuje dla częstotliwości sygnałów w okolicy dolnej częstotliwości granicznej wzmacniacza.

5. Uwagi krytyczne i do dyskusji (nie muszą to być słabe strony rozprawy)

Efekty osiągnięte przez Autorkę podczas prac badawczych i rozwojowych oceniam bardzo wysoko. Jednak, w recenzowanej rozprawie można wskazać pewne słabości i nieścisłości, które moim zdaniem wymagają wyjaśnienia i dyskusji. Poniżej przedstawiam moje uwagi krytyczne lub dyskusyjne, pomijając te, wynikające z dobrej oceny całości rozprawy.

5.1. Struktura rozprawy jest logiczna, jednak w pracy występuje pewna (moim zdaniem stanowczo zbyt liczna) liczba uchybień edycyjnych (tekstowych, językowych), np. forma gramatyczna, powtórzenia, brak przedimków lub słów itp.), np.

- str. 8 „prąd przez membranę”,
- str.21 „co pozwoliłoby to na ...”,
- str. 25 „Należy bowiem pamiętać, że ze zwiększaniem liczby elektrod wymaga budowy elektronicznych systemów rejestrujących o odpowiedniej liczbie kanałów.”,
- str. 28 „takimi proszek platyny...”,
- str. 29 „[82]–[84]. Pracach tych opisane...”,
- str.32. „Ze względu na tematykę niniejszej rozprawy zwrócono”,
- str. 33 „i odczytywane w poprzez multiplekser”,
- str. 33 „Domyślnym wartością wzmocnienia jest wartość 1V/V.”,
- str. 67 Tabela 3.1 – zakres wartości pojemności sprzężenia od pF do F (jednostki pojemności?),
- różne strony „ $C_{in}/C_f = 4 \text{ pF}/200 \text{ fF}$ ” – fF?,
- i jeszcze wiele innych, których w niniejszej recenzji nie będę wymieniał,

co niestety, moim zadaniem wpływa jednak na ocenę całości kształtu recenzowanej rozprawy.

5.2. W pracy występuje dość obszerna część medyczno-biologiczna służąca w zasadzie do uzasadnienia podziału sygnałów na dwie grupy LFP i AP o odpowiednich charakterystykach (pasmo i zakres amplitud). Materiał ciekawy i ważny z punktu widzenia pracy, ale być może mógłby być krótszy.

5.3. Niektóre używane w pracy określenia są moim zdaniem nietypowe, głównie dotyczy to określenia „układ odczytu” zamiast wzmacniacz. Ale z drugiej strony to określenie jest dość zrozumiałe – więc może wynika to z mojego nieobycia z aktualnie stosowaną w dyscyplinie Nauki Fizyczne terminologią. Podobnie użycie słowa „zaadresowany”. Wyrażenie „mniejsze multipleksery” (str. 34) jest mało precyzyjne, a właściwie w użytym kontekście nieprawidłowe. Również definicja wyrażenia „front-end” (str. 35) budzi moje wątpliwości. Użycie wyrażenia „może zostać drastycznie zmniejszona” wydaje mi się również niezbyt fortunate. Autorka rozprawy dosyć często używa wyrażenia offset wyjściowy, moim zdaniem jednak poprawnie powinno się używać wyrażenia offset napięcia wyjściowego.

- 5.4. Niektóre fragmenty tekstu są dla mnie niezrozumiałe lub budzą pewne wątpliwości np.:
- Str. 27. „Impedancja mikroelektrody jest ważnym parametrem dla rejestracji zewnątrzkomórkowej, ponieważ określa szумы elektrody oraz tłumienie sygnału.” – w jaki sposób impedancja określa te parametry?
 - Str. 33. „Wzmacniacz LNA występuje w każdym kanale, skąd następnie sygnał jest przysłany poprzez MUX z podziałem czasu. Wadą tego rozwiązania jest to, że gdy liczba kanałów wzrasta, częstotliwość próbkowania ADC również wzrasta, co powoduje większy pobór mocy.” - Częstotliwość próbkowania powinna być zależna od właściwości próbkowanego (rejestrowanego) sygnału, a nie zależeć od architektury systemu.
 - Str. 48 „Z punktu widzenia minimalizacji poboru mocy najkorzystniejsza jest polaryzacja tranzystorów w zakresie słabej inwersji, ponieważ w tym zakresie transkonduktancji do prądu polaryzacji tranzystora jest największy [48].„
 - Str. 67 „ale przy stałym stosunku $C_{in}/C_f = 20V/V$ ”
 - Str. 75 „Jak wspomniano wcześniej, w docelowym rozwiązaniu przewiduje się zastosowanie drugiego stopnia wzmacniającego. Przy założeniu, że kolejny stopień będzie miał wysoką impedancję wyjściową, może on być sterowany bezpośrednio z kaskody o wysokiej impedancji wyjściowej. Dla celów testowych potrzebujemy jednak stopnia wyjściowego o relatywnie niskiej impedancji wyjściowej, który skutkowałby zwiększeniem poboru mocy układu prototypowego.”
- 5.5. Wzór 2.2 str. 38 – brak liczby 4 w mianowniku pod pierwiastkiem, nie wszystkie składowe wzoru są wyjaśnione i opisane.
- 5.6. W pracy przyjęto wzmocnienie dla pierwszego stopnia projektowanego wzmacniacza na poziomie $K=20V/V$. Czy w kontekście możliwości pojawienia się składowej stałej napięcia na wejściu wzmacniacza spowodowanego zjawiskami zachodzącymi na styku tkanka–elektroda wartość ta nie jest zbyt duża i czy nie będzie powodowała nasycenia stopnia wejściowego wzmacniacza?
- 5.7. W pracy skupiono się na analizie własności i projektowaniu rezystora półprzewodnikowego, nieco mniej zajmując się samym wzmacniaczem – który jest najważniejszym elementem pracy. W szczególności dotyczy to parametru CMRR wzmacniacza. Podobnie niewiele uwagi poświęcono napięciu offsetu wzmacniacza, chociaż jego obecność jest widoczna we wszystkich zarejestrowanych przebiegach. Tu przydatne byłoby jakieś oszacowanie. Konsekwencją takiego podejścia jest dość zwięzły opis samej struktury wzmacniacza i jego własności tu przydałaby się nieco bardziej obszerna analiza.
- 5.8. Wybór współczynnika THD do oceny parametrów wzmacniacza jest poprawny, ale w mojej opinii w pracy trochę za mało uwagi poświęcono innym, dosyć istotnym parametrom wzmacniacza mających wpływ na jakość rejestrowanych sygnałów np.

takich, jak liniowość fazy, odpowiedź na skok jednostkowy czy szybkość narastania (SR – ang. slew rate).

- 5.9. Teza o dużym znaczeniu współczynnika THD dla niskoczęstotliwościowych składowych sygnałów nie jest poparta odpowiednimi przykładami uzasadniającymi to znaczenie. Jednak wymagałoby to dokładniejszej analizy własności rejestrowanych sygnałów neuronalnych, co jednak wykracza poza zakres pracy.
- 5.10. Zastanawiający jest brak w analizach widmowych zarejestrowanych sygnałów, składowych sieci i jej harmonicznym. Być może zostały użyte filtry typu „notch”, ale nie wspomniano o tym w pracy.

6. Podsumowanie i wnioski końcowe

Przedstawiona do recenzji, praca doktorska mgr inż. Beaty Trzpil-Jurgielewicz pt.: „Opracowanie wielokanałowego układu scalonego w technologii CMOS do rejestracji aktywności neuronalnej oraz jego aplikacja w funkcjonalnych badaniach mózgu” zawiera opis oryginalnego rozwiązania problemu naukowego i wskazuje na wysoki poziom wiedzy teoretycznej w zakresie Dyscypliny Nauki Fizyczne jak i znajomość rozwiązań praktycznych i współczesnych technologii stosowanych w konstrukcji wzmacniaczy biologicznych, w szczególności wzmacniaczy sygnałów neuronalnych. Recenzowana rozprawa doktorska potwierdza, że Doktorantka posiada umiejętność prowadzenia pracy naukowej, zarówno w aspekcie teoretycznym, praktycznym jak i eksperymentalnym.

W mojej opinii, przedłożona Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauki Fizyczne, rozprawa doktorska mgr inż. Beaty Trzpil-Jurgielewicz zawiera opis oryginalnego problemu naukowego. Zatem spełnia ustawowe kryteria warunków określonych w art.187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. – Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce (j.t.Dz.U.z 2020 r.poz.85.z późn.zm.). W związku z powyższym wnioskuję o dopuszczenie mgr inż. Beaty Trzpil-Jurgielewicz do dalszych czynności w postępowaniu doktorskim.

Dariusz Komorowski

