



Prof. dr hab. Włodzisław Duch
Katedra Informatyki Stosowanej WFAiIS,
i Laboratorium Neurokognitywne, ICNT,
Uniwersytet Mikołaja Kopernika, Toruń



Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Anny Sobczak,
„Functional neuronal networks reorganization in cataract and multiple
sclerosis patients – resting-state fMRI data analysis”.

Strona formalna: niniejsza recenzja została napisana na podstawie uchwały Rady
Dyscypliny Psychologia Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, z dnia 18.05.2023 r.
Moja opinia składa się z 6 ponumerowanych stron.

Mgr Anna Sobczak przygotowała rozprawę doktorską w Instytucie Psychologii Stosowanej Wydziału Zarządzania i Komunikacji Społecznej, pracując pod opieką prof. dr hab. Tadeusza Marka. Rozprawa składa się z liczącego 9 stron wstępu, rozdziału opisującego wykonane badania, liczącego 11 stron, 12 stron odnośników do literatury, oraz przedruku 3 publikacji, w których mgr Anna Sobczak jest pierwszym autorem. Taka forma jest zgodna z obecnie obowiązującą ustawą (Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, 20.07.2018). Ostatnie 40 stron rozprawy stanowią oświadczenia współautorów określające ich procentowy i merytoryczny udział w tych publikacjach.

Badania mgr Sobczak można umieścić w obrębie nowej dyscypliny naukowej, jaką jest neuronauka sieciowa (network neuroscience), łączącej ze sobą badania nad mózgiem, neuropsychologię, psychologię, analizę sieci i grafów, jak i metody analizy sygnałów. Funkcjonalne sieci neuronalne zmieniają się pod wpływem wielu czynników, wpływając na subiektywne odczucia i zachowanie człowieka. Wiele z obecnie publikowanych badań dotyczy analizy aktywności spoczynkowej mózgu (rs-fMRI). Pytania dotyczące relacji umysł-mózg, subiektywnych odczuć i obiektywnych pomiarów aktywności mózgu, są szczególnie interesujące, ale niestety dość rzadko podejmowane w specjalistycznej literaturze. Temu właśnie zagadnieniu poświęcona jest rozprawa doktorska mgr Sobczak. Dysertacja prezentuje wyniki analiz przeprowadzonych na podstawie skanów rs-fMRI, zgromadzonych w ramach dwóch więk-

szych projektów: Team Net project: „Bio-inspired Artificial Neural Networks”, Fundacji na rzecz Nauki Polskiej (FNP), oraz projektu SYMFONIA “The dual role of blue light – an interdisciplinary study on effects of the short wavelength visible light on circadian regulation, neural aspects of cognitive and affective functioning, and on the light contribution to degeneration and pathologies of the retina”, NCN.

Rozprawa zawiera próbę charakteryzacji związku między aktywnością sieci neuronalnych w stanie spoczynku a subiektywnymi odczuciami. Było to możliwe dzięki badaniom funkcjonalnej architektury sieci neuronalnych pacjentów cierpiących na stwardnienie rozsiane, powodujące zmiany neurodegeneracyjne, oraz zmiany architektury sieci mózgu związanych z usunięciem zaćmy. Badania przeprowadzono korzystając ze skanera 3 Tesla. Analiza dotyczyła ośmiu globalnych i lokalnych miar właściwości sieci neuronalnych: łączności funkcjonalnej, regionalnej homogeniczności, amplitudy fluktuacji niskich częstotliwości, ułamkowych amplitud fluktuacji niskich częstotliwości, miary asortatywności sieci, centralności wektorów własnych, oraz globalnego i lokalnego wskaźnika klasteryzacji. Takie miary obliczane są za pomocą standardowych pakietów programów w MATLABie, takich jak stosowany w tych pracach GraphVar. Wykonanie eksperymentów przy użyciu skanerów fMRI, analiza danych przy użyciu narzędzi analitycznych jest technicznie trudnym zadaniem. Wymaga to wsparcia ekspertów różnych specjalności, stąd wszystkie publikacje mają ponad 10 współautorów.

Doktorantka sformułowała pięć konkretnych pytań badawczych. Pierwsze z nich dotyczy reorganizacji sieci funkcjonalnych związanych z ekstrakcją zaćmy. Wiadomo, że efekty takiego zabiegu dotyczą nie tylko percepcji, ale mają pozytywny wpływ na stany emocjonalne, poznawcze, poczucie dobrostanu. Niewiele jednak było wiadomo o zmianach sieci funkcjonalnych mózgu na poziomie globalnym i lokalnym. W szczególności zbadano wpływ wszczepienia soczewek wewnątrzgałkowych, które zmniejszają przepuszczalność światła niebieskiego, na zmiany we wzorcach połączeń sieci mózgu. Te badania opisane zostały w artykule mgr Sobczak i 13 współautorów w czasopiśmie *Brain Sciences*, 11, 2021 (w rozprawie to publikacja 1, ale badanie drugie). Wyniki są bardzo interesujące i należy je uznać za pionierskie. Zbadano 34 starsze osoby, wykonując skany fMRI dwa tygodnie przed zabiegiem usunięcia zaćmy i implantacji soczewek, a potem 6-12 miesięcy po zabiegu. Wykonano też badania psychometryczne za pomocą kwestionariuszy, by określić wpływ zabiegu na senność w ciągu dnia, uwagę, pozytywny i negatywny afekt, oraz zdolność do odczuwania przyjemności (he-

donię). Zrobiono też testy psychomotoryczne, badając czasy reakcji na bodźce wzrokowe. Rezultaty tych testów powiązano z miarami opisującymi sieci funkcjonalne. Zmiany neuronalnych wzorców połączeń były znaczne, zauważono zwiększoną współpracę wielu obszarów mózgu, tłumaczącą poprawę funkcji wzrokowych, poznawczych oraz motorycznych. Analiza centralności wektorów własnych macierzy połączeń węzłów sieci wskazuje na silny mechanizm kompensacyjny, podtrzymujący percepcję wzrokową, możliwości poznawcze i ruchowe pomimo utraty słabszych połączeń. Podobne efekty kompensacji znane są też w przypadku choroby Alzheimera. Korelacja transmitancji światła niebieskiego z reorganizacją sieci funkcjonalnych w obszarze 7b mózdzku chyba nie musi wskazywać na kluczową rolę tej struktury w ogólnym funkcjonowaniu. Po 6-12 miesięcy od zabiegu podniosła się ogólna sprawność badanych i to może tłumaczyć zmiany aktywności mózdków. Spodziewam się wyraźnych korelacji z ogólną aktywnością fizyczną, szybkością chodzenia, czy średnią liczbą kroków.

Następne pytanie badawcze dotyczyło również pacjentów z zaćmą: jaki jest związek senności w ciągu dnia, zmian w pozytywnym i negatywnym afekcie, oraz zdolności do odczuwania przyjemności z neurodynamiką i reorganizacją architektury funkcjonalnej sieci? Tego typu obserwacji chyba nie próbowano jeszcze skorelować ze zmianami aktywności mózgu. W publikacji „Brain Functional Network Architecture Reorganization and Alterations of Positive and Negative Affect, Experiencing Pleasure and Daytime Sleepiness in Cataract Patients after Intraocular Lenses Implantation”, również w *Brain Sciences* z 2021 roku, mgr Sobczak i jej 14 współautorów, wykorzystują dane z rezonansu dla 34 osób w połączeniu z testami psychometrycznymi. Korelacje różnic wyników testów przed i po zabiegu są tu dość słabe, odchylenia standardowe duże, więc wnioski raczej niepewne. W konkluzji autorzy przyznali, że potrzebna jest większa grupa badanych, jak i więcej informacji dotyczącej senności w ciągu dnia. Nie jest też jasne, jak wiarygodne są wyniki testów psychometrycznych. Gdyby przeprowadzono je wiele razy lub zbierano wyniki dotyczące aktywności fizycznej i snu w sposób ciągły za pomocą sensorów, ocena stabilności byłaby możliwa.

Doktorantka napisała, że badano lokalne miary grafowe sieci „związanych z efektywną komunikacją, integracją oraz wytrzymałością sieci”. Nie jest jasne, jak określono „wytrzymałość” (robustness), bo ta miara wymaga zastosowania perturbacji sieci funkcjonalnych w stanie spoczynku. Wyniki mnie nie zaskoczyły: lepszy wzrok wpływa na struktury odpowiedzialne za percepcję wzrokowo-przestrzenną, reprezentację obiektów i precyzyjną manipulację,

co angażuje korę górnego zakrętu ciemieniowego. Powinno też być widoczne w sprzężonej z nią korze ruchowej, przynajmniej w eksperymentach wymagających aktywności percepcyjno-ruchowej, trudnych do przeprowadzenia w skanerze. Pozytywny wpływ na nastrój oraz zdolność do odczuwania przyjemności też był spodziewany. Wzrost senności dziennej po operacji można tłumaczyć większą potrzebą odpoczynku neuronów, które mając więcej bodźców wzrokowych, pracują bardziej intensywnie. Podobny efekt zmęczenia i senności wywołuje dłuższa koncentracja.

Trzecia publikacja porównuje zmiany w globalnej i lokalnej reorganizacji sieci funkcjonalnych w stwardnieniu rozsianym. Czy można dostrzec w aktywności lokalnych i globalnych sieci funkcjonalnych efekty świadczące o zmęczeniu w przypadku stwardnienia rozsianego? W tej chorobie prawie połowa badanych pacjentów odczuwała silne zmęczenie, oceniane za pomocą kwestionariusza Fatigue Severity Scale (FSS). Ścisłe kryteria doboru pacjentów pozwoliły wykluczyć choroby współwystępujące. Średnia różnica wyników pomiędzy grupą o nasilonych objawach zmęczenia (4.64 ± 0.77) i słabszych objawach (2.41 ± 0.74) była bardzo wyraźna. Wiek pacjentów w grupie pierwszej to 25 do 59 lat (średnia 38.5), a drugiej 20 do 56 lat (średnia 35.1 lat). To stosunkowo niewielka różnica, ale w publikacji napisano, że obie grupy w znaczący sposób różnią się wiekiem. Dalej czytamy jednak, że „nie stwierdzono różnic wynikających z wieku”. Nie warto było podkreślać różnic wieku obu grup. Statystycznie da się te grupy odróżnić, ale wątpliwe, by miało to znaczenie. W literaturze neuropsychologicznej jest kilka prób powiązania zachodzących w mózgu procesów z subiektywnym poczuciem zmęczenia w przypadku stwardnienia rozsianego (MS). Ta publikacja Anny Sobczak i 10 współautorów ukazała się w *Frontiers in Human Neuroscience* w 2022 roku. Podobnie jak w poprzednich przypadkach Autorka ocenia swój wkład na 50%, deklarując udział na wszystkich etapach powstawania tej publikacji.

Analizie poddano 101 zapisów rs-fMRI pacjentów we wczesnej fazie rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego. Wyniki analiz skanów fMRI pokazały silniejszą łączność funkcjonalną w tylnej części sieci istotności. Wyniki na Rys. 2 pokazują jednak tylko kilka wartości, które skłoniły autorów do takiego wniosku. Większość badanych ma wyniki mieszczące się w tym samym zakresie. Uwaga na temat mechanizmów kompensacyjnych, umożliwiających efektywne codzienne funkcjonowanie pacjentów, również w tym przypadku wydaje się słuszna, ale może być tylko błędem konfirmacji, opartym na słabych przesłankach. W sekcji

opisującej ograniczenia tego badania autorzy krytykują nienadzorowaną klasteryzację k-średnich pisząc, że nie gwarantuje to grupowania obiektów tego samego typu. Jeśli grupowanie związane było z indeksem zmęczenia FSS to co tu można źle pogrupować? Na czym polegała klasteryzacja nadzorowana i czy można tu mówić o klasteryzacji? Wydaje się, że po prostu podzielono badanych na grupę, dla której FSS było powyżej 4 lub poniżej i policzono średnie.

W ostatnich latach pojawiło się pojęcie „sieci zmęczenia” (fatigue network). Wyniki omawianej publikacji nie do końca do niej pasują. Zabrakło mi tu odniesienia do pracy z 2013 roku: Gómez, Campos, Belenguer, Ávila, i Forn „Regional Brain Atrophy and Functional Connectivity Changes Related to Fatigue in Multiple Sclerosis” z PLOS ONE (cytowana jest inna praca tych autorów). Porównywano w niej pacjentów MS odczuwających silne zmęczenie, słabe zmęczenie i grupę kontrolną zdrowych osób. Badano zmiany białej i szarej materii oraz sieci rozległe, głównie sieć sensomotoryczną (SMN). Takie efekty nie były widoczne w badaniu mgr Sobczak, za to było je widać w sieci istotności. Mamy tu więc rozbieżność.

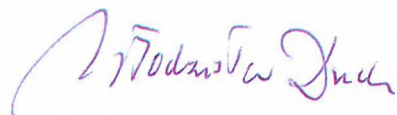
Krytykowanie opublikowanych prac w recenzji doktoratu mijają się z celem, ale nietrudno zauważyć, że redaktorzy nie przyłożyli się do poprawiania tekstu. Np. w publikacji z Frontiers na pierwszej stronie w opisie metod mamy zdanie: „The sum of 107 high-functioning patients underwent a resting-state scanning session ...”. Czym jest suma pacjentów i jak można ją skanować?

Przeprowadzone eksperymenty i analizy wyników opisane w rozprawie doktorskiej mgr Anny Sobczak dają nam unikalny wgląd w relacje pomiędzy funkcjonalną architekturą sieci neuronalnych i subiektywnymi odczuciami pacjentów chorych na stwardnienie rozsiane (poczucie zmęczenia) i pacjentów przed i po operacji zaćmy (odczucie senności dziennej, pozytywnego i negatywnego afektu oraz zdolności do odczuwania przyjemności). Doktorantka nauczyła się wykonywania trudnych technicznie badań i analiz. Nie do końca jest jasne, czy sama przeszła jakieś kursy w wykonywaniu skanów, czy robiły to inne osoby, ani też w jakim stopniu poznała głębiej metody opracowywania danych fMRI.

W publikacjach, składających się na rozprawę doktorską, jest kilka istotnych, nowych obserwacji dotyczących reorganizacji funkcjonalnych sieci neuronalnych. Oprócz publikacji uwzględnionych w rozprawie doktorskiej mgr Anna Maria Sobczak jest współautorem ośmiu innych prac naukowych zgodnych z ogólną tematyką przedstawioną w rozprawie. Chociaż wszystkie jej artykuły powstały przy współpracy wielu osób, w tego typu badaniach, wyma-

gających rekrutacji pacjentów, zbierania danych ze skanera fMRI, różnych analiz statystycznych i interpretacji, jest to standardem.

Podsumowując, rozprawa doktorska mgr Anny Sobczak dotyczy aktualnej i ważnej tematyki w ramach neuropsychologii, a dokładniej neuronauk sieciowych. Wyniki w niej opisane spełniają formalne i zwyczajowe wymagania dotyczące prac doktorskich. Z pełnym przekonaniem wnioskuję o dopuszczenie Autorki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Prof. Włodzisław Duch,

Toruń, 10/07/2023