

Warszawa 07.07.2023

Prof. dr hab. Anna Nowicka  
Pracownia Neurobiologii Procesów Językowych  
Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN

## RECENZJA

rozprawy doktorskiej mgr Anny Marii Sobczak, zatytułowanej  
***Functional neuronal networks reorganization in cataract and multiple  
sclerosis patients – resting-state fMRI data analysis***

Tematyka przedstawionej mi do oceny rozprawy doktorskiej mgr Anny Marii Sobczak dotyczy reorganizacji funkcjonalnej sieci neuronalnych w grupie osób po operacji zaćmy oraz u pacjentów chorujących na stwardnienie rozsiane i relacji pomiędzy tymi zmianami a subiektywnymi odczuciami tych pacjentów, dotyczącymi odczuwania m. in. senności dziennej, odczuwania przyjemności, poczucia zmęczenia. Można więc spojrzeć na wybór tej tematyki jako na próbę harmonijnego połączenia wyników skomplikowanych metod analizy aktywności spoczynkowej mózgu (globalnych i lokalnych miar łączności funkcjonalnej, regionalnej homogeniczności, amplitudy fluktuacji niskich częstotliwości, frakcyjnej amplitudy fluktuacji niskiej częstotliwości, asortatywności, centralności wektora oraz globalnego i lokalnego wskaźnika klastrowania) w tych dwóch grupach klinicznych z wybranymi kwestiami związanymi z funkcjonowaniem tych pacjentów w życiu codziennym.

### Ocena formalna rozprawy

Rozprawa doktorska mgr Anny Sobczak opiera się o cykl powiązanych tematycznie artykułów, opublikowanych w czasopismach z listy JCR. Oznacza to, że każda z tych prac przeszła procedurę recenzowania, a materiał zawarty w rozprawie doktorskiej został już pozytywnie oceniony przez grono powoływanych przez redakcję recenzentów, będących ekspertami w dziedzinie analizy sygnału i/lub reorganizacji sieci neuronalnych pod wpływem czynników zewnętrznych. Nie ukrywam więc, że ułatwia to moje zadanie, ale jednak nie zwalnia mnie z obowiązku krytycznego spojrzenia na poszczególne części rozprawy.

Po streszczeniu w języku polskim i angielskim, zamieszczony jest wykaz skrótów, a następnie autoreferat, liczący 32 strony (wraz z bibliografią). Kolejnymi częściami rozprawy są 3 publikacje, zaś na końcu znalazły się oświadczenia wszystkich współautorów. Mgr Anna Maria Sobczak jest pierwszym i korespondującym autorem w każdej z prac, jednakże w dwóch spośród nich, drugi autor jest również autorem korespondującym, co wskazuje na jego znaczący udział. Wszelkie wątpliwości rozwiewają jednak oświadczenia złożone przez współautorów wszystkich publikacji, które zgodnie wskazują na wiodącą rolę mgr Anny Sobczak, która swój udział w powstaniu każdej z nich ocenia na 50% (pozostali współautorzy – od 1 do 10%). Oceniana rozprawa spełnia więc wszystkie kryteria formalne.

Dwa badania, których wyniki stanowią podstawą dwóch spośród prac wchodzących w skład rozprawy doktorskiej mgr Anny Sobczak, przeprowadzone zostały w wyniku realizacji projektu *Team Net project: Bio-inspired Artificial Neural Networks*, finansowanego przez Fundację na rzecz Nauki Polskiej. Kolejne badanie, którego wyniki zostały opisane w trzeciej publikacji, zrealizowano w ramach 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*, przyznanego przez Narodowe Centrum Nauki. Doktorantka brała czynny udział w realizacji tych projektów.

### Ocena merytoryczna

Autoreferat w sposób zwięzły prezentuje główne wyniki uzyskane przez Doktorantkę. Doktorantka za każdym razem udziela informacji, w jakiej publikacji omawiany wynik został zawarty. Autoreferat generalnie nie budzi moich zastrzeżeń, choć w trakcie jego lektury dostrzegłam pewne kwestie, które wymagają wyjaśnienia lub doprecyzowania. Wymienione są one pod koniec mojej recenzji wraz z pytaniami i komentarzami dotyczącymi trzech publikacji, które stanowią podstawę niniejszej rozprawy. Od razu zaznaczę, że część z nich jest sugestiami do wykorzystania w dalszej pracy badawczej Doktorantki.

Mgr Anna Maria Sobczak rozpoczyna autoreferat od przedstawienia metody funkcjonalnego rezonansu magnetycznego i zalet analiz stanu spoczynkowego (rs-fMRI). Następnie przechodzi do omówienia podejścia sieciowego w badaniach mózgu, a następnie – tematyki symptomów patologii sieci neuronalnych i metod pomiaru funkcjonalnej reorganizacji mózgu. Ten ostatni podrozdział wstępu w autoreferacie jest najdłuższy, co wydaje się być oczywiste biorąc pod uwagę tematykę doktoratu. Po tej części wstępnej sformułowany został cel ogólny rozprawy i pięć szczegółowych pytań badawczych. W szczególności doceniłam ostatnie pytanie (*What qualitative changes in global and local reorganization of functional networks can be observed in cataract and multiple sclerosis?*),

gdyż stanowi ono próbę powiązania analiz przeprowadzonych w dwóch tak odmiennych grupach klinicznych.

W oparciu o publikację nr 1 (Sobczak AM, Bohaterewicz B, Fafrowicz M, Zyrkowska A, Golonka N, Domagalik A, Beldzik E, Oginska H, Rekas M., Bronicki D, Romanowska-Dixon, B, Bolsega-Pacud J, Karwowski W, Farahani FV, Marek T. (2021). Brain functional network architecture reorganization and alterations of positive and negative affect, experiencing pleasure and daytime sleepiness in cataract patients after intraocular lenses implantation. *Brain Sciences*, 11(10), 1275) mgr Anna Maria Sobczak przedstawiła w autoreferacie wyniki odnoszące się do kwestii reorganizacji funkcjonalnej architektury sieci neuronalnych oraz deklarowany poziom senności dziennej, zdolności do odczuwania przyjemności oraz afekt pozytywny i negatywny w grupie pacjentów po operacji zaćmy. Wyniki przeprowadzonych analiz pokazały znaczące różnice (przed operacją vs. po operacji zaćmy) w lokalnych miarach grafowych, które odzwierciedlają efektywną komunikację, integrację i wytrzymałość sieci. Zmiany te obserwowane były głównie w górnym zakręcie ciemieniowym. Stwierdzono m. in. pozytywną korelację pomiędzy współczynnikiem klastrowania w prawym górnym zakręcie ciemieniowym a wskaźnikiem SHAPS. Zaobserwowano też pozytywną korelację pomiędzy różnicami w poziomie senności (wartościami skali ESS) a centralnością wektora w wielu strukturach (lewy i prawy górny zakręt ciemieniowy, lewy mózdzek, lewy zakręt nadbrzeżny).

Kolejną omówioną w autoreferacie pracą jest publikacja nr 2 (Sobczak AM, Bohaterewicz B, Fafrowicz M, Domagalik A, Beldzik E, Oginska H, Golonka N, Rekas M, Bronicki D, Romanowska-Dixon B, Bolsega-Pacud J, Karwowski W, Farahani FV, Marek T. (2021). The Influence of Intraocular Lens Implantation and Alterations in Blue Light Transmittance Level on the Brain Functional Network Architecture Reorganization in Cataract Patients. *Brain Sciences*, 11(11), 1400). Doktorantka skupiła się na próbie ustalenia wpływu usunięcia zaćmy oraz transmitancji światła niebieskiego na funkcjonalną architekturę mózgu pacjentów. Mgr Anna Maria Sobczak wykazała, że zabieg usunięcia zaćmy i wszczepienia soczewek wewnątrzgałkowych skutkuje – na poziomie behawioralnym – ogólnym skróceniem czasów reakcji. Nie wykazano, aby efekt ten korelował z poziomem transmitancji światła niebieskiego. W grupie pacjentów przed operacją stwierdzono większą centralność wektora w szczególności w robaku, bilateralnie w mózdzku, zakręcie potylicznym dolnym i zakręcie ciemieniowym górnym. Z kolei po operacji, pacjenci mieli większy współczynnik klastrowania dla robaka, mózdzku oraz prawego górnego i lewego dolnego zakrętu ciemieniowego. Zaobserwowano również pozytywną korelację pomiędzy wektorem centralności w prawym mózdzku a poziomem ekspozycji na światło niebieskie. Zabieg usunięcia zaćmy i wszczepienie soczewek wiązały się więc z poprawą funkcji nie tylko

wzrokowych, ale również poznawczych i motorycznych, następowała również funkcjonalna reorganizacja obszarów związanych z procesami uwagowymi.

Ostatnia z publikacji wchodzących w skład rozprawy (publikacja nr 3: Sobczak AM, Bohaterewicz B, Ceglarek A, Zyrkowska A, Fafrowicz M, Słowik A, Wnuk M, Marona M, Nowak K, Zur-Wyrozumska K, Marek T, (2022). Brain under fatigue – can perceived fatigability in Multiple Sclerosis be seen on the level of functional brain network architecture? *Frontiers in Human Neuroscience*, 16, 852981) koncentrowała się na identyfikacji wzorców połączeń neuronalnych, związanych ze zmęczeniem we wczesnych fazach rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego w trzech sieciach: sieci istotności, sieci stanu domyślnego/spoczynkowego oraz sieci sensomotorycznej w dwóch podgrupach pacjentów, wyodrębnionych w oparciu poziom zmęczenia. W grupie pacjentów z wysokim poziomem zmęczenia, w porównaniu do grupy, gdzie wskaźnik ten był niższy, mgr Anna Maria Sobczak wykazała występowanie nadmiarowych połączeń funkcjonalnych w tylnej części sieci istotności. Regiony, których wzorzec aktywności neuronalnej różnicował pacjentów ze względu na poziom zmęczenia, są strukturalnie oraz funkcjonalnie połączone z tzw. siecią zmęczenia (siecią prążkowo-wzgórzowo-czołową). Ponadto pacjenci z wysokim poziomem zmęczenia charakteryzowali się niższą amplitudą frakcyjną fluktuacji niskiej częstotliwości.

Końcowa część autoreferatu to wnioski i podsumowanie wybranych wyników, uzyskanych w wyniku realizacji przedstawionych badań. Doktorantka zawarła tu przede wszystkim te wyniki, które stanowią pewną nowość w literaturze przedmiotu oraz te, które uznała za najciekawsze.

## **Pytania, uwagi i komentarze**

### *Streszczenie*

- W streszczeniu w języku polskim pojawia się sformułowanie ‘zapisy’ w odniesieniu do rs-fMRI, stworzony zapewne poprzez analogię do prawidłowego i powszechnie stosowanego zwrotu ‘zapis EEG’. Użycie określenia ‘zestawy danych’ wydaje się być bardziej adekwatne.

### *Autoreferat*

- Tym, co spaja od – strony metodologicznej – prace wchodzące w skład rozprawy doktorskiej mgr Anny Sobczak jest zastosowanie złożonych metod analizy aktywności spoczynkowej mózgu i korelowanie wyników tych analiz z wynikami kwestionariuszowymi, dotyczącymi subiektywnie ocenianej jakości życia. Zabrakło mi jednak w autoreferacie spójnego, przekonującego wywodu, który połączyłby te trzy prace od strony merytorycznej. Doktorantka podjęła próbę odniesienia się do tej kwestii pisząc o reorganizacji funkcjonalnej mózgu w grupie osób z chorobą neurodegeneracyjną oraz w grupie osób, w których choroba ta nie występuje, lecz

interwencja medyczna (operacja zaćmy) może owocować zmianami sieci neuronalnych, jednak nie do końca jest to przekonujące.

- Brak jest w autoreferacie wyjaśnień dotyczących tego, dlaczego Doktorantka podjęła akurat te, a nie inne kwestie, tym bardziej, że nie wydają się one oczywiste, np. odczuwanie przyjemności po operacji katarakty.
- Wydaje mi się, że nadmiarowo używane były w autoreferacie sformułowania, takie jak „*novel*”, „*It is the world's first study (...)*”, „*The study is the first one of its kind*”, „*No other study investigating(...)*”.
- Istotne korelacje mówią tylko i jedynie o współwystępowaniu pewnych efektów, a nie o ich związku przyczynowo-skutkowym. Doradzałabym pewną powściągliwość przy interpretacji korelacji wyników rs-fMRI a wynikami kwestionariuszowymi.
- Prezentacja wyników w autoreferacie zaczyna się od następującego sformułowania: „*Current work consists of three different datasets covering patients with multiple sclerosis and cataract.*” Z opisu przebadanych grup wynika jednak, że w przypadku pacjentów z zaćmą wyniki rs-fMRI, stanowiące podstawę dwóch publikacji, uzyskane były w jednej, tej samej grupie, w czasie tych samych sesji skanowania przed i po operacji zaćmy i wszczepienia soczewek. Wskazuje na to ta sama liczebność grupy, taka sama liczba kobiet i mężczyzn, ta sama średnia wieku i takie samo odchylenie standardowe, ten sam średni okres skanowania po operacji.
- W autoreferacie sformułowane zostały pytania badawcze, ale uzyskane wyniki prezentowane są w odniesieniu do kolejnych publikacji Doktorantki, a nie w odniesieniu do tych pytań.
- Przy opisie wyników publikacji nr 2 pojawiło się takie określenie: „*significant positive correlation*”, Z założenie wszystkie raportowane szczegółowo wyniki są istotne, więc wystarczyło napisać *positive correlation*.
- Liczba przebadanych pacjentów uwarunkowana była – jak się domyślam – ich dostępnością. Warto jednak sprawdzać *a priori* wymaganą wielkość grupy z wykorzystaniem programów *G\*Power* lub *M\*Power*.

#### *Publikacje*

- Cykl prac składających się na rozprawę doktorską mgr Anny Marii Sobczak to dwie publikacje w *Brain Sciences* i jedna – w *Frontiers in Human Neuroscience*. Spojrzałam w *Web of Science* i zobaczyłam, że Doktorantka ma więcej publikacji w tych czasopismach. Moja rada na przyszłość jest następująca: warto stosować „płodozmian”, czyli starać się publikować w różnych czasopismach. Wyjątkiem od tej reguły jest publikowanie prac tylko i wyłącznie w *Nature* lub *Science*, gdyż w tym przypadku na pewno nie będzie rodzić to żadnych pytań i uwag ☺.

### **Kwestie do przedyskutowania**

- Czy któraś ze zmian zaobserwowanych w pacjentów z SM może być dobrym predyktorem tego, jaki będzie przebieg choroby (tempo rozwoju SM)?
- Jakby miała Pani zupełną swobodę wybrania tematyki badań, grupy badanych osób, wszelkich procedur eksperymentalnych itd., to do czego by użyła swoich zdolności analitycznych?

### **Podsumowanie**

W finalnej części recenzji pragnę podkreślić, że wymienione powyżej uwagi i komentarze nie powinny przesłaniać faktu, że przedłożona mi do oceny rozprawa doktorska zatytułowana *Functional neuronal networks reorganization in cataract and multiple sclerosis patients – resting-state fMRI data analysis* stanowi prezentację interesującego i wartościowego materiału. Mgr Anna Maria Sobczak wykazała występowania relacji pomiędzy między odczuciami subiektywnymi (u pacjentów chorych na SM - dotyczącymi poczucia zmęczenia, u pacjentów cierpiących na kataraktę – dotyczącymi odczucia senności dziennej, pozytywnego i negatywnego afektu oraz zdolności do odczuwania przyjemności) a funkcjonalną architekturą sieci neuronalnych oraz wykazała również znaczącą reorganizację funkcjonalnych sieci neuronalnych po zabiegu usunięcia zaćmy i wszczepieniu soczewek wewnątrzgałkowych, związaną z poprawą widzenia oraz transmitancją światła niebieskiego. Przedłożona do oceny rozprawa doktorska dowodzi dużych kompetencji analitycznych mgr Anny Marii Sobczak, jak również pokazuje jej dużą wiedzę na temat mechanizmów mózgowych funkcji poznawczych i emocjonalnych.

Zatem z całym przekonaniem stwierdzam, że rozprawa ta spełnia warunki określone Przedstawiona od oceny rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668 ze zm.). W związku z tym wnioskuję o dopuszczenie mgr Anny Marii Sobczak do dalszych etapów w postępowaniu o nadanie stopnia doktora.

Signature Not Verified

Dokument podpisany przez Anna Nowicka  
Data: 2023.07.07 10:33:16 CEST

