

## Streszczenie

W ostatnich latach badania wzorców połączeń neuronalnych oraz zmian w architekturze funkcjonalnych sieci neuronalnych, zachodzących pod wpływem różnego rodzaju czynników, stanowią jeden z istotniejszych nurtów w neuropsychologii i neurokognitywistyce. Szczególnie dynamicznie rozwija się relatywnie nowy obszar badań realizowanych w skanerach MRI w odniesieniu do mózgu pozostającego w stanie spoczynku (rs-fMRI). W obszarze tym wiele pytań pozostaje wciąż bez odpowiedzi i to właśnie na nich koncentruje się prezentowana rozprawa doktorska. Pierwsze pytanie dotyczy określenia związku między neuronalnymi korelatami sieci w stanie spoczynku oraz subiektywnymi odczuciami. Kolejne pytania dotyczą opisu funkcjonalnej architektury sieci neuronalnych pacjentów cierpiących na dwie różne choroby, mające odmienny wpływ na układ nerwowy. Jedną z nich - stwardnienie rozsiane - skutkuje zmianami o charakterze neurodegeneracyjnym, natomiast druga - katarakta - nie powoduje uszkodzeń tego typu.

Dysertacja prezentuje wyniki analiz przeprowadzonych w oparciu o dane rs-fMRI zgromadzonych w ramach dwóch projektów, w których brałam czynny udział: Team Net project: Bio-inspired Artificial Neural Networks, Foundation for Polish Science (FNP) (POIR.04.04.00-00-14DE/18-00), (2019 - 2023) oraz 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", Polish National Science Centre (NCN) (2013/08/W/NZ3/00700), (2013 – 2020). Na dysertację składają się trzy artykuły, w których jestem wiodącym i korespondencyjnym autorem. U podłoża prezentowanych w pracy analiz leżała chęć poznania zmian funkcjonalnej architektury mózgu zachodzących w chorobie prowadzącej do zmian degeneracyjnych versus chorobie nie związanej ze zmianami degeneracyjnymi mózgu.

Analizom poddano 135 zapisów rs-fMRI uzyskanych w skanerze 3T Siemens Skrya dla pacjentów cierpiących na stwardnienie rozsiane (101 zapisów) i pacjentów cierpiących na kataraktę (34 zapisy). W przypadku obu grup pacjentów dobór był wysoce restrykcyjny. Z badań wykluczono pacjentów z chorobami współwystępującymi, takimi jak cukrzyca, schorzenia neurologiczne, choroby psychiatryczne, zaburzenia psychiczne czy traumatyczne uszkodzenie mózgu. W przypadku pacjentów z kataraktą czynnikami wykluczającymi były również jaskra oraz inne choroby okulistyczne. W celu identyfikacji neuronalnych korelatów

subiektywnych odczuć oraz uchwycenia funkcjonalnej architektury sieci neuronalnych przeprowadzono analizy ośmiu 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. Wyniki analiz opublikowane zostały w trzech artykułach.

Pierwsza z analiz, której wyniki opublikowano w artykule „Brain Functional Network Architecture Reorganization and Alterations of Positive and Negative Affect, Experiencing Pleasure and Daytime Sleepiness in Cataract Patients after Intraocular Lenses Implantation” miała na celu identyfikację funkcjonalnej architektury sieci neuronalnych w odniesieniu do senności dziennej, zdolności do odczuwania przyjemności, jak również pozytywnego i negatywnego afektu u pacjentów po ekstrakcji zaćmy i wszczepieniu soczewek wewnątrzgałkowych. Wyniki ujawniły różnice między sesjami (przed i po zabiegu) w lokalnych miarach grafowych związanych z efektywną komunikacją, integracją oraz wytrzymałością sieci. Powyższe zmiany dotyczą między innymi górnego zakrętu ciemieniowego, odpowiedzialnego za percepcję wzrokowo-przestrzenną, w tym reprezentację obiektów i manipulowanie nimi. Zgodnie z literaturą, powyższa struktura pełni również ważną rolę w przywróceniu ostrości widzenia oraz funkcjonalnym ozdrowieniu po operacji zaćmy. Badanie potwierdziło pozytywny wpływ usunięcia zaćmy i wszczepienia soczewek na nastrój oraz zdolność do odczuwania przyjemności. Wykryto nietypowy wzrost senności dziennej po operacji, co stanowić może interesujący punkt wyjścia do dalszych badań. Wyniki przeprowadzonych analiz stanowią dowód na obszerną reorganizację sieci neuronalnych związaną z usunięciem zaćmy i wszczepieniem soczewek wewnątrzgałkowych w relacji do subiektywnych odczuć pacjentów.

Druga analiza koncentrowała się na uchwyceniu wpływu ekstrakcji zaćmy oraz transmitancji światła niebieskiego na funkcjonalną architekturę mózgu starszych osób. Jak wynika z przeglądu literatury, tego typu analiza została przeprowadzona po raz pierwszy. Wyniki zostały przedstawione w artykule „The Influence of Intraocular Lens Implantation and Alterations in Blue Light Transmittance Level on the Brain Functional Network Architecture Reorganization in Cataract Patients”. Analizy wykazały zwiększoną integrację wielu obszarów mózgu, takich jak górnego zakrętu ciemieniowego, dolnego zakrętu potylicznego, mózdzku, robaka jak również zakrętu nadbrzeżnego oraz dodatkowych obszarów motorycznych, prowadząc do poprawy funkcji wzrokowych, poznawczych oraz motorycznych związanych z zabiegiem usunięcia zaćmy i wszczepienia soczewek wewnątrzgałkowych. Wykazano również

występowanie przed zabiegiem mechanizmów kompensacyjnych, zapobiegających zaburzeniu homeostazy sieci neuronalnej, zachodzącej po postępującej utracie synaps. Zmiany w transmitancji światła niebieskiego wpływały natomiast na funkcjonalną reorganizację struktur odpowiedzialnych za uwagę oraz integrację bodźców zewnętrznych. Różnica w transmitancji światła niebieskiego okazała się być pozytywnie skorelowana z aktywnością neuronalną w mózdzku, co stanowi - w kontekście badań nad pacjentami dotkniętymi kataraktą - przełomowy wynik. Pozabiegowe zmiany aktywności neuronalnej w mózdzku wskazują na kluczową rolę tej struktury w ogólnym funkcjonowaniu, wykraczającym poza funkcje motoryczne. Podsumowując, powyższe wyniki dowodzą znaczących zmian w neuronalnych wzorcach połączeń, związanych z ekstrakcją zaćmy, wszczepieniem soczewek wewnątrzgałkowych oraz transmitancją światła niebieskiego.

Trzecia analiza (wyniki opublikowane w artykule „Brain Under Fatigue - Can Perceived Fatigability in Multiple Sclerosis Be Seen on the Level of Functional Brain Network Architecture?”) koncentrowała się na identyfikacji wzorców połączeń neuronalnych, związanych ze zmęczeniem we wczesnej fazie rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego. Jest to pierwsza w skali światowej tego typu analiza opisująca zmiany w architekturze funkcjonalnych sieci neuronalnych związane z odczuwalnym zmęczeniem, będącym dotkliwym objawem w stwardnieniu rozsianym. Wyniki wskazują na nadmierną łączność funkcjonalną w tylnej części sieci istotności, sugerując istnienie mechanizmów kompensacyjnych, umożliwiających efektywne codzienne funkcjonowanie pacjentów. Ujawniono także różnice w ułamkowej amplitudzie fluktuacji niskich częstotliwości. Warty podkreślenia jest fakt, że regiony, których wzorzec aktywności neuronalnej różnicował pacjentów ze względu na poziom zmęczenia jest strukturalnie oraz funkcjonalnie połączony z siecią prążkowo-wzgorzowo-czołową znaną jako sieć zmęczenia. W przypadku wszystkich wyników nie stwierdzono różnic wynikających z wieku, poziomu niepełnosprawności oraz długości leczenia farmakologicznego.

#### Podsumowanie:

W wyniku przeprowadzonych analiz ukazano relacje występujące między odczuciami subiektywnymi pacjentów chorych na stwardnienie rozsiane (poczucie zmęczenia) i pacjentów cierpiących na kataraktę (odczucie senności dziennej, pozytywnego i negatywnego afektu oraz zdolności do odczuwania przyjemności) a funkcjonalną architekturą sieci neuronalnych.

Wykazano również znaczną reorganizację funkcjonalnych sieci neuronalnych występującą po zabiegu usunięcia zaćmy i wszczepieniu soczewek wewnątrzgałkowych, związaną z polepszeniem widzenia oraz transmitancją światła niebieskiego.

Badania i analizy przeprowadzone w ramach rozprawy doktorskiej mają charakter pionierski w obszarze badań koncentrujących się na funkcjonalnych sieciach neuronalnych pozostających w stanie spoczynku. Po raz pierwszy wykazano istnienie relacji między subiektywnymi odczuciami a strukturą tych sieci. Wykazano również pozytywny wpływ zabiegu usunięcia zaćmy i wszczepienia soczewek wewnątrzgałkowych na ich reorganizację.