

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Aleksandry Domagalik-Pittner pt. "Diurnal variability of human neural networks activity revealed by functional connectivity analysis - a functional resonance magnetic imaging study with the Stroop task"

Przedmiot badań i koncepcja pracy

Praca doktorska mgr Aleksandry Domagalik-Pittner wpisuje się w intensywnie w ostatnich latach eksplorowany nurt badań traktujących mózg ludzki jako zintegrowaną sieć połączonych funkcjonalnie i strukturalnie struktur nerwowych. To stosunkowo nowe podejście stwarza podstawy do lepszego zrozumienia neuronalnego podłoża ludzkich zachowań oraz otwiera możliwość uzyskania wglądu w zmiany architektury funkcjonalnej mózgu, jakie następują w chorobach neurodegeneracyjnych. Badania te najczęściej dotyczą funkcjonalnych połączeń wyznaczanych w oparciu o czasowe korelacje pomiędzy aktywnością różnych obszarów mózgu w stanach spoczynkowych (resting state fMRI). Ostatnio badacze próbują również dociec czy istnieje związek pomiędzy wzorcem połączeń funkcjonalnych w stanach spoczynkowych i w stanach aktywności poznawczej człowieka, co może pomóc w zrozumieniu znaczenia aktywności spoczynkowej mózgu.

Praca doktorska pani Domagalik znakomicie koresponduje z tymi nowymi trendami badawczymi gdyż dotyczy porównania sieci neuronowych identyfikowanych podczas zadań poznawczych (konkretnie funkcji wykonawczych uruchamianych podczas wykonywania testu Stroopa) oraz tych, które wykazują aktywność w stanach spoczynkowych. Dodatkowym, oryginalnym pomysłem realizowanym w pracy było badanie w jaki sposób zmienia się aktywność sieci neuronowych w cyklu okołodobowym. Na podkreślenie zasługuje także fakt, że autorka, w przeciwieństwie do standardowo dotąd stosowanego testu "n-wstecz" zastosowała w swoich badaniach test Stroopa, rozszerzając tym samym obszar wnioskowania na temat modulującego wpływu procesów poznawczych na architekturę sieci neuronowych.

Ogólnie koncepcja pracy doktorskiej p. Domagalik stanowi więc znakomity przykład nowoczesnych badań fMRI mocno osadzonych we współczesnych trendach ujmowania mózgu w kategoriach sieci i wnoszących nowe oryginalne elementy do istniejących teorii. W świetle powyższej argumentacji zarówno temat pracy jak i sposób podejścia do badanych zagadnień oceniam bardzo wysoko.

Metodologia pracy

Badania zostały przeprowadzone przy użyciu funkcjonalnego rezonansu magnetycznego - metody która staje się coraz powszechniejsza również i w badaniach prowadzonych w Polsce, dzięki coraz większej dostępności skanerów MRI oraz coraz lepszemu poziomowi wiedzy w zakresie różnorodnych technik badań rezonansowych. W przypadku pracy Pani Domagalik mamy jednak do czynienia z badaniami dotyczącymi bardzo złożonych zjawisk analizowanych przy pomocy niezwykle skomplikowanego aparatu obliczeniowego a zatem wymagających szczególnego przygotowania i orientacji w ciągle rozwijających się metodach obróbki danych rezonansowych. Autorka wykazała tu nie tylko bardzo dobrą orientację w istniejących możliwościach, ale także opanowała te zaawansowane metody, by z sukcesem zastosować je w swoich badaniach. Co ciekawe, zastosowała kilka różnych podejść obliczeniowych które, jak pokazuje literatura, mają swoje zalety i wady. Było to oczywiście związane z dużym nakładem pracy jednak z całą pewnością przyczyniło się do uzyskania bardziej jednoznacznych danych dotyczących badanych zjawisk.

Badania prowadzono w paradygmacie blokowym, typowym dla tego typu badań, stosując naprzemiennie bloki z zadaniem i bez. Ponieważ osoby wykonywały zadanie tylko „mentalnie” niestety nie zebrano danych behawioralnych. W tej sytuacji nie wiemy, czy osoby faktycznie „pracowały” zadając sobie przez cały czas trud działania wg instrukcji a jeśli tak, to czy zadanie było wykonywane poprawnie czy nie. Rejestracja danych behawioralnych niezwykle wzbogaciła by uzyskany materiał. Dawało by to bowiem możliwość porównania grupy osób działających efektywnie z tymi, którzy działają mniej efektywnie, a ponadto można by badać czy istnieje jakaś korelacja pomiędzy aktywnością sieci i efektywnością działania oraz różnic indywidualnych w architekturze sieci i jej związku z efektywnością działania. Rozumiem jednak powody dla których zdecydowano się na rozwiązanie zakładające "nieme" uczestnictwo osób badanych. Najważniejszy z nich to kwestia artefaktów ruchowych związanych z wypowiedzianiem słów. Jednakże odpowiedź werbalną w zadaniu Stroopa można by zastąpić naciskaniem na odpowiedni klawisz, co w znacznym stopniu eliminowałoby artefakty lecz oczywiście wiązało by się z dodatkową aktywnością wywołaną udzielaniem odpowiedzi. Powyższe uwagi należy traktować raczej jako sugestię na przyszłość, a niekoniecznie istotną krytykę paradygmatu zastosowanego w pracy, zwłaszcza że generalnie uważam za rozsądne rozpoczynanie badań od prostszych rozwiązań stanowiących podstawę dla bardziej złożonych.

Kolejnym istotnym elementem pracy było zbadanie okołodobowej zmienności aktywności sieci neuronowych. Badania takie są trudne technicznie, gdyż wymagają ścisłej kontroli różnych czynników, które mogą wpływać na aktywność człowieka w ciągu dnia. Niestety trudno jest ocenić na ile taka kontrola była w pełni zapewniona ze względu na oszczędny opis warunków w jakich prowadzono te badania. Nie wiemy np. o której godzinie osoby pojawiały się w laboratorium, czy w nim spały oraz, czy badanie każdej osoby rozpoczynano od porannych pomiarów co mogło powodować szczególne zaangażowanie uwagowe osób badanych w wykonywanie zadań rano, gdy zadań tych jeszcze nie znały. Stopniowe nabywanie wprawy w ciągu dnia w kolejnych sesjach mogło powodować spadek subiektywnej trudności zadania oraz zainteresowania nim. Taki paradygmat mógł więc prowadzić do zlania się kilku potencjalnych wpływów: pory dnia, zmęczenia i stopnia opanowania zadania.

Ciekawe było by też w przyszłych badaniach porównanie grup osób typu „sowa” i „skowronek”. W tym badaniu takie osoby odrzucano nie chcąc (i słusznie) wprowadzać jeszcze jednego czynnika komplikującego i tak już złożony projekt badań.

Uzyskane wyniki

Badania wykazały istnienie sieci neuronowych pokrywających się w znacznym stopniu z tymi, które zidentyfikowano we wcześniejszych pracach. Wynik ten jest ważny z punktu widzenia weryfikacji poprawności prowadzonych badań i analiz, gdyż stanowi potwierdzenie dla badaczy że ich podstawowe dane są zbieżne z tymi, które standardowo uzyskuje się w podobnych badaniach. Na tym tle istotne było wykazanie dużego podobieństwa sieci w warunkach spoczynkowych i podczas wykonywania zadania. Stwierdzenie to ma istotne znaczenie z punktu widzenia rozumienia roli spontanicznej aktywności mózgu w stanach spoczynkowych dla wykonywanych później zadań. Wynik ten jest szczególnie ważny gdyż dotychczasowe badania dostarczały niejednoznacznych danych odnośnie tej kwestii. Ciekawe jest też to, że wykazano również istnienie pewnych różnic w sieciach identyfikowanych w stanach spoczynkowych i podczas wykonywania zadania. Potwierdza to tezę, że aktywność poznawcza może wywierać modulujący wpływ na architekturę sieci neuronowych.

Nowym wynikiem jest też określenie sieci aktywowanych i deaktywowanych podczas wykonywania zadania Stroopa. Dotąd w tego typu badaniach standardowo stosowano test "n-wstecz", co ograniczało zakres wnioskowania do określania wpływu procesów pamięci roboczej. W przypadku zadania Stroopa mamy zaś do czynienia z szerszą gamą różnych

aspektów funkcji wykonawczych, co umożliwi formułowanie wniosków mających ogólniejszy charakter. Oczywiście na przyszłość nasuwają się tu pytania dotyczące prób w których hamowanie narzucającej się odpowiedzi było nieskuteczne oraz prób bez konfliktu. Oczywiście wymagało by to rozbudowania zadania Stroopa oraz rejestracji danych behawioralnych.

W badaniach okołodobowej zmienności aktywności sieci neuronowych Autorka wykazała zróżnicowany wpływ pory dnia na aktywność sieci, co wskazuje że sieci neuronowe mogą się reorganizować pod wpływem zewnętrznych warunków adekwatnie do aktualnych potrzeb. Są to o ile mi wiadomo, pierwsze badania tego typu, które należy kontynuować. Warto by w nich było zastosować oprócz bloków z wykonywaniem zadania również bloki odnoszące się do stanu spoczynkowego. Można by wówczas kontrolować okołodobową zmienność połączeń funkcjonalnych w mózgu i na tym tle dopiero badać stany aktywne (z zadaniem).

Ogólnie uzyskane wyniki oceniam jako bardzo ciekawe i wnoszące nowe informacje do naszej wiedzy o połączeniach w mózgu oraz modyfikacjach, jakim mogą one podlegać pod wpływem wykonywania zadań poznawczych. Wyniki nadają się do publikacji w dobrych czasopismach o zasięgu międzynarodowym, w których Autorka już z sukcesem publikowała poprzednie prace.

Ocena konstrukcji, zawartości treściowej i cech formalnych manuskryptu

Praca ma strukturę typową dla prac eksperymentalnych i obejmuje streszczenie, wstęp "literaturowy", omówienie badań własnych, dyskusję, wnioski, bibliografię i aneksy. Całość manuskryptu wraz z aneksami liczy 60 stron. Jego objętość jest więc stosunkowo niewielka, jak na pracę doktorską. Generalnie jestem zwolennikiem prac krótkich, zwłaszcza jeśli zawierają one jasny i wyrazisty przekaz. Ta praca wpisująca by się w te oczekiwania, gdyby nie stanowiła zbyt skrótowa część wstępna opisująca tło literaturowe podejmowanych badań, na którą przeznaczono zaledwie 9 stron. Na szczęście dobra, ciekawa i wnikliwa dyskusja omawiająca wyniki własne w świetle innych badań i koncepcji równoważy ten niedostatek i pokazuje że autorka jest dobrze zorientowana w istniejącej literaturze przedmiotu i potrafi spojrzeć na własne badania z szerszej perspektywy. Niedosyt budzi też streszczenie. To ważna część pracy, która powinna sposobem klarownym pokazać cel badań, zastosowane rozwiązania metodologiczne, zasadnicze wyniki oraz konkluzje. Tymczasem streszczenie najpierw referuje warunki badania a główny cel zostaje sformułowany w części końcowej. Co więcej, streszczenie jest napisane w sposób, który nie dostarcza jasnego koncepcyjnego

połączenia różnych wątków pracy w całość. Wszystko to powoduje że czytelnik po jego przeczytaniu pozostaje z dużymi wątpliwościami w jakim celu badania wykonywano i co z nich wynikało. Ciekawe, że autorka napisała bardzo dobry wstęp do dyskusji stanowiący de facto dobrze ustrukturalizowane streszczenie uzyskanych wyników. Dzięki temu od razu wprowadziła do dyskusji pewien ład i porządek ułatwiający śledzenie i integrację kolejnych jej wątków.

Z obowiązku recenzenta muszę też odnotować drobne pomyłki - np. na str. 1 napisano "interferences are made" zamiast "inferences are made", a na str. 47 zamiast "executive control network" - "executive attention network". W streszczeniu po polsku termin "resting state" wydaje się niewłaściwie przetłumaczony na "stan odpoczynku". Uważam że lepszym odpowiednikiem byłby tu "stan spoczynkowy".

Konkluzje

Podsumowując, pomimo pewnych uwag krytycznych, które mają raczej charakter formalny i dotyczą bardziej samego sposobu opracowania manuskryptu, niż kwestii merytorycznych, pracę doktorską mgr Aleksandry Domagalik-Pittner oceniam bardzo wysoko, co znalazło uzasadnienie w przedstawionych powyżej szczegółowych komentarzach. Z kart pracy czuć osobę z pasją badawczą, dużą wiedzą i umiejętnościami prowadzenia trudnych od strony technicznej i teoretycznej badań.

Całość przedstawionego w pracy materiału świadczy o dobrej orientacji Autorki w aktualnych "gorących" tematach i podejściach badawczych, jak też i przygotowaniu teoretycznym oraz metodycznym, włącznie ze świetnym opanowaniem nowoczesnego aparatu obliczeniowego. Wszystko to skłania mnie do jednoznacznego stwierdzenia, że przedłożona mi do recenzji rozprawa spełnia wszystkie warunki stawiane pracom doktorskim i w oparciu o przepisy Ustawy o Stopniach Naukowych i Tytule Naukowym wnoszę do Wysokiej Rady Wydziału Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii UJ o przyjęcie rozprawy i dopuszczenie mgr Aleksandry Domagalik-Pittner do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie, biorąc pod uwagę wartość uzyskanych wyników, a także dojrzały sposób ich analizy, składam formalny wniosek o wyróżnienie pracy.

