instytut biologii doświadczalnej
im. M. Nenckiego PAN

POLSKA AKADEMIA NAUK
INSTYTUT BIOLOGII DOŚWIADCZALNEJ IM. M. NENCKIEGO

ul. Pasteura 3, 02-093 Warszawa,
Telefon: (0 22) 659 85 71; Fax: (0 22) 822 53 42
E-mail: sekretariat@nencki.gov.pl;
http://www.nencki.gov.pl

Warszawa, 18. 12. 2014

dr hab. Anna Nowicka, prof. nadzw.
Zakład Neurofizjologii
Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego, PAN

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

mgr Ewy Beldzik 'Application of Independent Component Analysis to EEG and fMRI data in separating distinct neural processes'

Dynamiczny rozwój nowoczesnych technik obrazowania aktywności mózgu człowieka oraz coraz większa ich dostępność dla środowisk naukowych powoduje rosnące zapotrzebowanie na rozwój metod analizy zgromadzonych danych eksperymentalnych. Z drugiej zaś strony, stanowić to może również wielkie wyzwanie dla badaczy zajmujących się analizą sygnału, gdyż niezbędna się staje znajomość podłoża neurobiologicznego zarejestrowanych danych oraz potencjalnej roli poszczególnych regionów mózgu w badanych procesach. Przedłożona mi do oceny rozprawa doktorska pani mgr Ewy Beldzik zatytułowana: '*Application of Independent Component Analysis to EEG and fMRI data in separating distinct neural processes*' wpisuje się doskonale w ten nurt, gdyż podejmuje wątki istotne z punktu widzenia zarówno neurobiologii, jak również biofizyki.

Rozprawa pani mgr Ewy Beldzik bazuje na trzech artykułach, opublikowanych w prestiżowych czasopismach z tzw. Listy Filadelfijskiej. W dwóch spośród nich doktorantka jest pierwszym autorem. Mam pełną świadomość tego, że w przypadku każdej z tych prac, pani mgr Ewa Beldzik i współautorzy musieli przejść restrykcyjną i rygorystyczną procedurę recenzowania manuskryptów. Pragnę podkreślić, że publikacja tych artykułów oznacza, iż materiał zawarty w tej rozprawie doktorskiej został już pozytywnie oceniony przez grono powoływanych przez redakcje recenzentów, będących ekspertami w dziedzinie analizy sygnału i korelatów mózgowych badanych procesów poznawczych. Nie ukrywam więc, że znacząco ułatwia to moje zadanie.

Krótki - lecz treściwy - autoreferat, poprzedzający załączone do pracy doktorskiej trzy publikacje, dotyczy zarówno zastosowanych metod analizy danych wraz z odniesieniami do kluczowych pozycji literaturowych, jak również prezentuje główne wyniki i osiągnięcia każdego z opublikowanych przez doktorantkę artykułów. Stanowi on doskonały punkt wyjścia do dalszej lektury prac oryginalnych. W końcowej części autoreferatu, doktorantka omawia mocne i słabe strony metody ICA. W celu zachowania logiki wywodu, doktorantka prezentuje swoje publikacje w kolejności odbiegającej od chronologii – zaczyna od pracy najnowszej, potem przedstawiane są prace z lat wcześniejszych.

Tym, co spaja prace autorstwa pani mgr Ewy Beldzik od strony metodologicznej jest zastosowanie metody ICA, zaś od strony merytorycznej – badanie neurobiologicznego podłoża procesów związanych z intencjonalnym i świadomym ukierunkowaniem procesów uwagowych i przezwyciężeniem reakcji automatycznych. Doktorantka wykorzystuje metodę ICA do wyznaczania niezależnych źródeł zarejestrowanego sygnału obrazującego zmiany aktywności mózgu w sytuacji wykonywania zadania eksperymentalnego przez osoby badane. To samo podejście stosowane jest przez doktorantkę zarówno w przypadku danych elektrofizjologicznych, jak również danych uzyskanych z wykorzystaniem metody funkcjonalnego rezonansu magnetycznego.

W artykule '*Dissociating EEG sources linked to stimulus and evaluation in numerical Stroop task using Indepenedent Component Analysis*', opublikowanym w *Clinical Neurophysiology* w roku 2014, mgr Ewa Beldzik skupiła się na określeniu źródeł potencjałów wywołanych, w szczególności składowej N450. W przypadku tej pracy, zwraca uwagę wykorzystanie i eleganckie połączenie dostępnych metod analizy sygnału EEG. Stosując ICA do danych elektrofizjologicznych doktorantka znalazła siedem niezależnych źródeł potencjałów wywołanych, rejestrowanych podczas wykonywania przez osoby badane numerycznego testu Stroopa. doktorantka wykazała m.in., że potencjał N450 ma dwa główne źródła - w tylnej części zakrętu obręczy (*Posterior Cingulate Cortex - PCC*) oraz w przedniej części tego zakrętu (*Anterior Cingulate Cortex* - ACC) oraz że obie te części zakrętu obręczy pełnią odmienną rolę (ocena bodźca vs. ocena reakcji) a ich aktywność zależna jest od poziomu trudności zadania (PCC) i prawdopodobieństwa popełnienia błędu (ACC). W części artykułu zatytułowanej '*Components' ERP analysis*' użyty został zwrot: '*equivalent dipole locations*'. Rodzi się pytanie, jakie kryteria zostały przyjęte przez doktorantkę, żeby lokalizacje dipoli uznać za równoważne.

Z kolei artykuł '*Neural networks related to pro-saccades and anti-saccades revealed by independent component analysis*' opublikowany w *Neuroimage* w roku 2012 prezentuje wyniki uzyskane dzięki zastosowaniu ICA do analizy danych fMRI. Chociaż od strony metodycznej nie zauważyłam jakiś nowości (ICA bywa stosowana do analizy danych fMRI od 1998 roku), to

pragnę podkreślić, że warsztat analizy danych w tym artykule jest bez zarzutu. Zastosowanie metody ICA do danych fMRI przyniosło ciekawe informacje na temat sieci neuronalnych, związanych z procesami aktywowanymi w czasie przenoszenia uwagi albo na bodziec peryferyczny albo na lokalizację, będącą jego lustrzanym odbiciem. Okazało się np., że aktywność sieci pól wzrokowych występuje w obu przypadkach natomiast tylko w przypadku anty-sakad występuje aktywność sieci skroniowo-ciemieniowej, sieci kontroli wykonawczej oraz sieci DMN (*Default Mode Network*). Nazwę tej ostatniej sieci doktorantka tłumaczy na język polski jako 'sieć stanu bezczynności'. Używana też czasem bywa nazwa sieć stanu spoczynkowego, sieć stanu domyślnego, lecz przyznaję, że choć żaden z tych terminów nie wydaje mi się trafny, to nie mam własnych propozycji nazewniczych. W przypadku tej pracy, szczególnie wartościowym dokonaniem doktorantki jest pokazanie, że zastosowanie ICA do danych uzyskanych metodą funkcjonalnego rezonansu magnetycznego może owocować znalezieniem aktywacji, które nie są wyłapywane przy zastosowaniu analiz bazujących na GLM.

Zaproponowana przez doktorantkę metoda *Contributive Source Analysis* (CSA) miała umożliwić odniesienie się do niezgodności wyników prac podejmujących tematykę podłoża neuronalnego sakad i anty-sakad, w których dane fMRI analizowane były tradycyjnie, czyli z wykorzystaniem GLM a jej własnej pracy z wykorzystaniem ICA. Podczas gdy analizy bazujące na GLM nie wykazały aktywacji w sieci skroniowo-ciemieniowej w sytuacji anty-sakad, sieć ta była zidentyfikowana jako sieć aktywna przy pomocy ICA. Mgr Ewa Beldzik podjęła się próby wyjaśnienia rozbieżności pomiędzy tymi wynikami. Próba ta została uwieńczona powodzeniem i doktorantka wykazała, że aktywność obserwowana w danym obszarze mózgu jest wypadkową równoczesnej aktywności niezależnych sieci neuronalnych. Opracowana przez nią metoda CSA stanowi analizę liczby i siły źródeł, które mają istotny udział w zmianach aktywności mózgu lub jego wybranych rejonów. CSA określa wkład każdej składowej niezależnej, otrzymanej przy pomocy ICA, w aktywację wyznaczaną przy pomocy GLM. Ponieważ w niektórych sieciach występuje wzrost aktywności, a w innych - spadek, może to więc powodować, że na poziomie obszaru, w których te sieci działają, nie obserwuje się istotnych zmian. Zaproponowaną metodą zostały przeanalizowane powtórnie dane opublikowane wcześniej w Neuroimage w roku 2012. Zastosowana metoda skutecznie umożliwiła wyjaśnienie braku zgodności pomiędzy wynikami uzyskanymi za pomocą ICA z tej wcześniejszej pracy a wynikami innych prac stosujących GLM. Wyniki te zostały opublikowane w czasopiśmie *Neuroimage* w roku 2013, w kolejnej publikacji, zatytułowanej: '*Contributive sources analysis: A measure of neural networks contribution to brain activations*'.

Wartością dodatkową tego artykułu, oczywiście poza zaprezentowaniem metody CSA, jest również część wstępna, w której doktorantka w bardzo przejrzysty i dostępny dla laika sposób wyjaśniła różnice w założeniach metod ICA i GLM, podkreślając, że niezależne składowe

znajdowane przy pomocy ICA reprezentują zmiany fizjologiczne zależne i niezależne od wykonywanego przez osobę badaną zadania, jak również artefakty. Podczas gdy ICA umożliwia wyznaczenie wzorca aktywowanych równocześnie obszarów, zwanego tradycyjnie siecią, analiza GLM (która jest powszechnie stosowana do analizy danych fMRI) prowadzi do identyfikacji obszarów, których aktywność w sposób istotny koreluje z modelem bazującym na hipotetycznej funkcji odpowiedzi hemodynamicznej, uwarunkowanej zadaniem osoby badanej i prezentowanymi jej bodźcami.

Podsumowując, uważam, że przedłożona mi do oceny praca doktorska jest na bardzo wysokim poziomie. Pani mgr Ewa Beldzik w sposób bardzo przekonujący pokazała nie tylko swoją biegłość w stosowaniu metody ICA, ale również wykazała się umiejętnością pogłębionego przedyskutowania uzyskanych przez siebie wyników. Ponadto doktorantka zaproponowała metodę CSA, która zastosowana do danych fMRI dała możliwość wyjaśnienia niezgodności pomiędzy wynikami, uzyskiwanymi przy pomocy GLM i ICA. Rozprawa pokazuje duże kompetencje mgr Ewy Beldzik w dziedzinie analizy sygnału, jak również dużą jej wiedzę na temat mechanizmów mózgowych badanych procesów. Tym, co zrobiło na mnie duże wrażenie jest wspaniały warsztat metodologiczny – pani mgr Ewa Beldzik operuje bardzo szerokim spektrum metod analizy danych.

W pełni zgadzam się z doktorantką, że w przyszłych badaniach wartościowe byłoby zastosowanie rozwijanych przez nią metod do analizy danych pochodzących z ko-rejestracji EEG i fMRI (temat ten został przez nią poruszony w końcowej części autoreferatu). Takie podejście pozwoliłoby na określenie wkładu źródeł do obu miar aktywności mózgu, jak również zbadanie ich wzajemnych relacji.

W części rozprawy przygotowanej w języku polskim znalazłam drobne uchybienia natury językowej i edycyjnej. Niektóre z nich przytaczam z recenzenckiego obowiązku:
- 'zapis fMRI'; stworzony zapewne poprzez analogię do prawidłowego i powszechnie stosowanego zwrotu 'zapis EEG';
- 'dwa klastry pełnią różne funkcje poznawcze';
- 'jest związany jest'.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 z późn. zm.) i wnosząc wniosek do Rady Wydziału Biochemii, Biofizyki I Biotechnologii Uniwersytetu Jagiellońskiego o dopuszczenie pani mgr Ewy Beldzik do dalszych etapów przewodu doktorskiego, zgłaszam również wniosek o wyróżnienie.

Anna Nowicka