

Warszawa, dnia 29.01.2021

Dr hab. Katarzyna Jednoróg, prof. Instytutu Nenckiego
Pracownia Neurobiologii Procesów Językowych
Instytut Biologii Doświadczalnej im. Marcelego Nenckiego
Polska Akademia Nauk
ul. Ludwika Pasteura 3
02-093 Warszawa

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Aleksandry Kołodziej pod tytułem: “Psychofizjologiczne przejawy dysfunkcji kory przedczołowej oraz pętli czołowo-ciemieniowej jako czynniki wyjaśniające zmiany poznawcze w zaburzeniach nastroju”

Promotor: dr hab. Aneta Brzezicka, prof. Uniwersytetu SWPS

Zaburzenia depresyjne należą do najczęściej diagnozowanych chorób psychicznych na świecie z charakterystycznymi zmianami na poziomie emocjonalnym i poznawczym. Należą do grupy chorób trudnych w diagnozie, z powodu braku obiektywnych biomarkerów i kryteriach bazujących głównie na subiektywnych odpowiedziach pacjenta na pytania w wystandaryzowanych kwestionariuszach. W związku z tym od wielu lat prowadzone są próby wyłonienia obiektywnych biomarkerów z wykorzystaniem nieinwazyjnych metod badania funkcji mózgu (np. elektroencefalografii, EEG), które mogłyby zostać użyte do diagnozy zaburzeń depresyjnych. Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska mgr Aleksandry Kołodziej wpisuje się w ten nurt badań. W pierwszej części pracy doktorantka podjęła się systematycznej oceny rzetelności, czy też powtarzalności (reprodukowalności), opisanego w literaturze efektu asymetrii w paśmie alfa w korze przedczołowej podczas spoczynku jako potencjalnego biomarkera depresji. Natomiast druga część dysertacji poświęcona jest elektrofizjologicznym korelatom deficytów poznawczych, a konkretnie pamięci krótkotrwałej w zaburzeniach depresyjnych.

Formalna ocena pracy

Rozprawa przygotowana została w języku polskim i liczy 151 stron tekstu, 13 stron załączników oraz 216 pozycji literatury cytowanej. Charakteryzuje ją niestandardowy układ, w którym najpierw znajduje się zwięzłe wprowadzenie teoretyczne, a następnie omówiony jest cel, metodologia, wyniki i dyskusja badania pierwszego. Co nietypowe, na kolejnych stronach ponownie pojawia się wprowadzenie teoretyczne i następnie omówione jest badanie drugie. Jedynie ze streszczenia można wywnioskować, że w pracy będą zaprezentowane dwa różne eksperymenty, gdyż wprowadzenie teoretyczne o tym nie informuje. Podział na poszczególne podrozdziały wydaje się również mało przejrzysty, np. dlaczego „1.3. Badanie oscylacji neuronalnych w depresji” nie jest podrozdziałem „1.2. Neurobiologiczne podłoże zaburzeń depresyjnych” lub czemu „1.4. Asymetria w paśmie alfa (FAA)” nie jest podrozdziałem „1.3. Badanie oscylacji neuronalnych w depresji”.

Występują także niespójności referencji w tekście - czasami występują tylko nazwiska autorów a czasami też ich inicjały. W tekście pojawiają się także anglicyzmy – komponenta to po polsku składowa, natomiast korelacja może być ujemna bądź dodatnia (nie negatywna bądź pozytywna). W podsumowaniach badań 1 i 2 brakuje odniesień do literatury np. str. 115 “Z jednej strony wynik ten stoi poniekąd w sprzeczności do części wcześniejszych badań na osobach zdrowych...” lub “Zgodny z większością dotychczasowych badań (na osobach zdrowych) jest obserwowany wzrost w paśmie theta w trakcie przechowywania zapamiętanych elementów w pamięci.”

Podsumowując, dostrzegam braki w zakresie staranności edytorskiej i redakcji językowej pracy. Natomiast ze szczególną starannością zostały wykonane ryciny zamieszczone w dysertacji, które są jednocześnie przejrzyste i estetyczne.

Merytoryczna ocena pracy

Praca ma charakter metodologiczny, co widać jasno w podziale treści, gdzie wątki metodologiczne pojawiają się nawet we wprowadzeniu. Może to być poniekąd związane z celem badania 1, którym jest zbadanie powtarzalności efektu asymetrii w paśmie alfa

niezależnie od zastosowanej metodologii. Jednak w badaniu 2 Doktorantka również kładzie duży nacisk na wątki metodologiczne, gdzie nowatorskie metody analizy danych zajmują znaczącą część tekstu. Wydaje mi się to niekonwencjonalne w pracy doktorskiej z dziedziny psychologii. Należy jednak podkreślić, dużą sprawność Doktorantki w poruszaniu się w zagadnieniach metodologicznych, a także umiejętność tłumaczenia w zrozumiały sposób kolejnych etapów przetwarzania bądź analizy danych.

Zastanawia mnie tytuł rozprawy "Psychofizjologiczne przejawy dysfunkcji kory przedczołowej oraz pętli czołowo-ciemieniowej jako czynniki wyjaśniające zmiany poznawcze w zaburzeniach nastroju" a także główny cel pracy doktorskiej, który pojawia się w streszczeniu „... lepsze poznanie elektrofizjologicznego podłoża deficytów poznawczych u osób z zaburzeniami depresyjnymi”. Nie znalazłam w badaniu 1 analiz dotyczących wyjaśniania zmian poznawczych w depresji, a w badaniu 2 nie pokazano zmian poznawczych, a jedynie różnice w sygnale EEG.

Badanie 1

Niepodważalną zaletą pracy jest już samo podjęcie ważnego zagadnienia jakim jest próba określenia na 3 niezależnych próbach reprodukowalności opisanego w literaturze efektu asymetrii w paśmie alfa w korze przedczołowej podczas spoczynku jako potencjalnego biomarkera depresji. W zwięzłym wstępie Doktorantka wyczerpująco charakteryzuje poprzednie badania dotyczące tego efektu w depresji a także metaanalizy, które poddają go w wątpliwość. Rozważania nad replikowalnością i reprodukowalnością wyników naukowych stanowią obecnie jeden z ważnych obszarów działalności naukowej, przynosząc równie niepokojące rezultaty jak te wskazane w omawianej pracy doktorskiej. Doktorantka stosuje tzw. podejście multiverse, w którym testuje różne parametry przetwarzania danych EEG (typy referencji) oraz ich analizy (metody bazujące na parach lub klastrach elektrod, testy statystyczne w oparciu o porównania międzygrupowe lub regresje liniowe). Przeprowadziła aż 72 analizy będące kombinacją różnych podejść do analizy i zestawów danych, z których jedynie dwie dały wynik istotny statystycznie, tym samym nie potwierdzając związku między efektem asymetrii w paśmie alfa a zaburzeniami depresyjnymi. Na pewno wykonanie 72 analiz było żmudną pracą i tu należą się Doktorantce

gratulacje za wytrwałość w eksplorowaniu wszystkich możliwych podejść do analizy efektu asymetrii w paśmie alfa w depresji.

Zastanawia mnie natomiast jak została ustalona wielkość badanych prób w poszczególnych badaniach, oraz to, dlaczego w pracy użyto danych pochodzących z 3 różnych badań, w których liczba osób badanych z diagnozą depresji waha się od 0 do 29. Jeśli celem badania była replikacja a zarazem przetestowanie reprodukowalności efektu asymetrii w paśmie alfa w depresji, czemu nie wykonano analizy mocy a priori w celu ustalenia wielkości próby zapewniającej testom pożądany poziom oczekiwanej mocy? Analizy mocy są niezbędne i kluczowe dla tego typu badań i ich brak uważam za podstawowe niedociągnięcie przedstawionej mi do oceny rozprawy doktorskiej. Brak takich analiz jest jedynie wspomniany w dyskusji ogólnej jako ograniczenie obecnego badania, natomiast nie znalazłam wytłumaczenia dlaczego nie zostały one zastosowane. Czy dane zostały zebrane wcześniej i jedynie udostępnione Doktorantce do obróbki? Proszę o doprecyzowanie, jaka była rola Doktorantki w tych badaniach. Dlaczego do grupy z depresją zrekrutowane zostały osoby z diagnozą łagodnego epizodu depresyjnego, co potem przytaczane jest jako ograniczenie tych badań? We wprowadzeniu Doktorantka podkreśla znaczenie podziału na grupy kliniczne i subkliniczne oraz ich porównań w jej badaniach. Nie znalazłam natomiast takiego podziału w przytoczonej literaturze do badania 1 – czy wszystkie badania, w których pokazano efekt asymetrii w paśmie alfa dotyczyły osób z diagnozą kliniczną depresji, które przeszły ciężki epizod depresyjny?

Badanie 2

Czuję pewien niedosyt jeśli chodzi o wprowadzenie teoretyczne do badania 2. W rozdziale 4 brakuje umotywowania wyboru procedury Sternberga, przeglądu literatury, która stosowała procedurę Sternberga w depresji, oraz opisu czy na jej podstawie stwierdzono deficyty w funkcjonowaniu pamięci krótkotrwałej, którym towarzyszyły efekty na poziomie oscylacji neuronalnych. W podsumowaniu do badania 2 pada zdanie „Procedura Sternberga jest zadaniem o niskim poziomie trudności, więc brak istotnych różnic pomiędzy grupami nie jest zaskakujący.” Dlaczego więc zastosowano właśnie tę procedurę? Pewne wyjaśnienie pojawia się w podsumowaniu na str. 116 „... w przypadku procedury Sternberga można precyzyjniej oddzielić w czasie takie procesy jak

zapamiętywanie, przechowywanie elementów w pamięci i odpamiętywanie - a to był ważny cel mojego badania.” Tu miałam wrażenie, że pierwszy raz pojawia się cel odseparowania w czasie procesów pamięciowych, gdyż nie znalazłam danych na ten temat wcześniejszych rozdziałach dysertacji. Brakuje też opisu jakie zadania mierzące pamięć krótkotrwałą zostały wykorzystane w badaniach EEG, których opis znajduje się na str. 70 w rozdziale 4 i które posłużyły Doktorantce do wyboru pasm częstotliwości oraz obszarów mózgu do dalszych analiz.

W badaniu 2, podobnie jak w badaniu 1, brakuje analiz mocy do oszacowania wielkości próby, gdyż ostateczna próba poddana analizom wydaje się relatywnie mała (21 osób z depresją i 24 osoby z grupy kontrolnej) i tym samym nie wiadomo czy brak efektów behawioralnych nie wynika ze zbyt małej mocy statystycznej. Doktorantka podkreśla w pracy, że ważne jest zrozumienie mechanizmów neuronalnych stojących za deficytami w funkcjonowaniu poznawczym u osób z depresją – pytanie co w takim razie obserwuje biorąc pod uwagę brak różnic behawioralnych oraz brak związku aktywności elektrofizjologicznej z wykonaniem zadania. Pewne sugestie pojawiają się w podsumowaniu, nie wydają mi się one natomiast wyczerpujące. Na przykład nie do końca rozumiem czym dla Doktorantki są zatem deficyty związane z depresją w następujących fragmentach:

- (str. 112) „Jednak mimo, że deficyty poznawcze nie zostały zaobserwowane za pomocą miar behawioralnych, widać ich obraz w miarach EEG.”
- (str. 177): “Zazwyczaj porównywano aktywność elektrofizjologiczną osób depresyjnych z wyraźnymi deficytami w pamięci krótkotrwałej do osób zdrowych bez takich problemów (Bailey i in., 2014; Segrave i in., 2010). W związku z tym możliwe jest, że wcześniejsze wyniki wykazujące różnice w aktywności oscylacyjnej były faktycznie efektem różnic w pojemności pamięci krótkotrwałej a nie deficytów związanych z depresją.”

Dodatkowo, jako możliwa interpretacja tego wzorca wyników pojawia się propozycja „mechanizmu kompensacyjnego na poziomie neuronalnym” (str. 118). Doktorantka pisze, że “Rolę kompensacyjną może również pełnić większe zaangażowanie mechanizmów kontroli poznawczej u osób depresyjnych, co na poziomie neuronalnym widać w wyższej mocy w paśmie theta.”. Bardzo proszę o rozwinięcie tej myśli i osadzenie jej w literaturze.

Na koniec chciałbym jeszcze raz podkreślić zaawansowany poziom metodologiczny w prezentowanej dysertacji, w której Doktorantka stosuje nowatorskie rozwiązania analityczne. Dodatkowym walorem recenzowanej pracy są przywołane sugestie i wytyczne dla przyszłych badań poszukujących elektrofizjologicznych korelatów depresji.

Podsumowanie i wniosek końcowy

Wymienione powyżej uwagi polemiczne i krytyczne nie powinny przesłaniać faktu, że przedłożona do oceny rozprawa doktorska stanowi prezentację wartościowego materiału, przedstawiającego lata pracy nad tematem zaburzeń depresyjnych. Uważam, że Autorka dysertacji posiada kompetencje badawcze, jakich oczekuje się od kandydatów na stopień doktora. Przedstawiona mi do oceny rozprawa ma sprecyzowany cel badań, a także adekwatnie uzasadnione hipotezy badawcze, które poprawnie zostały zweryfikowane w poszczególnych eksperymentach. Wyniki zaprezentowano w sposób klarowny i uporządkowany, opatrując je rycinami, co ułatwia ich zrozumienie. Badania opatrzone są dyskusją, świadczącą o dojrzałości naukowej doktoranta. **Stwierdzam więc, że przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska spełnia warunki określone w Ustawie o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z dnia 21.06.2016 roku, poz. 882). Dlatego też wnioskuję o dopuszczenie mgr Aleksandry Kołodziej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**

