

Warszawa, 23. 02. 2021.

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

RECENZJA

rozprawy doktorskiej mgr. Mikołaja Magnuskiego

'Wpływ oscylacji neuronalnych na procesy percepcyjne. Znaczenie interakcji pomiędzy oscylacjami alfa w korze wzrokowej a stanem czynnościowym sieci połączeń mózgowych dla poprawności percepcji'

Badania dotyczące relacji pomiędzy aktywnością mózgu przed i po bodźcu mają długą tradycję. Przeprowadzane w celach diagnostycznych rejestracje EEG bazują m. in. na zaobserwowaniu zmianach w sile oscylacji przed i po otwarciu oczu (brak stymulacji wzrokowej vs. obecność stymulacji wzrokowej). Tematyka ta – mimo że podejmowana była przez wiele zespołów badawczych i zaowocowała licznymi publikacjami – wciąż budzi zainteresowanie środowiska naukowego. Przedstawiona mi do oceny rozprawa wpisuje się w ten nurt badawczy. Doktorant postawił sobie wiele celów. Jednym z nich było zbadanie związku oscylacji alfa z poprawnością i stronniczością odpowiedzi w kontekście hamowania multiplikatywnego i addytywnego w zadaniu dyskryminacyjnym. Doktorant zajął się również testowaniem hipotez dotyczących wpływu wędrujących fal alfa na stronniczość i poprawność behawioralną w zależności od ich kierunku (dół-góra vs. góra-dół). Analiza danych EEG przeprowadzona została przez mgr. Mikołaja Magnuskiego z wykorzystaniem zarówno standardowych bibliotek pakietu MNE-Phyton, jak również narzędzi analitycznych, które były autorskim dziełem Doktoranta. Zastosowane zawansowane metody analizy danych budzą moje uznanie. Dane EEG były przeanalizowane z wykorzystaniem metody potencjałów wywołanych, przeprowadzone zostały analiza częstotliwościowa, analiza częstotliwościowa w domenie czasu, oraz analiza wędrujących fal. Podejście takie zgodne jest z tzw. *multiverse analysis approach* (Steenen S, Tuerlinckx F, Gelman A, Vanpaemel W (2016) *Increasing transparency through a multiverse analysis*. Perspectives on Psychological Science, 11, 702–712): dany zestaw danych jest analizowany z wykorzystaniem różnych metod i podejść. Większość analiz statystycznych dotyczących danych EEG została wykonana za pomocą testów permutacyjnych, których jedną z (licznych) zalet jest to, że do analizy wchodzi dane

ze wszystkich elektrod. Doceniam bardzo umiejętność krytycznego podejście mgr. Mikołaja Magnuskiego do użytych metod oraz zdolność do zaproponowania interpretacji uzyskanych wyników w szerszym kontekście.

Formalny opis rozprawy

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska liczy 182 strony i zachowuje typowy dla rozpraw doktorskich układ. Rozpoczyna się od spisu treści oraz streszczenia w języku polskim (3 strony) i angielskim (3 strony). Wstęp liczy 32 strony i zawiera 4 ryciny. Wstęp ten kończy się podrozdziałem 'Podsumowanie testowanych hipotez'. Bezpośrednio po nim następuje rozdział 'Metoda', obejmujący 47 stron i 9 rycin. Opis i prezentacja uzyskanych wyników oraz dyskusja zostały połączone i zamieszczone są w jednym obszernym (57 stron) rozdziale, zawierającym 21 rycin. Kolejną częścią jest 'Podsumowanie' (15 stron). W tym rozdziale zostały zamieszczone również propozycje dotyczące kierunków przyszłych badań (7 stron). Końcowe części rozprawy to spis cytowanej literatury i załączniki.

Przedstawiona do oceny praca doktorska spełnia wszelkie wymogi formalne rozprawy doktorskiej.

Ocena merytoryczna

Wstęp

Wstęp rozpoczyna się od historii badań EEG i ogólnej charakterystyki pasm częstotliwościowych. Z oczywistych powodów Doktorant skupił się jednak przede wszystkim na pasmie alfa i jego roli funkcjonalnej. Tej tematyce poświęcony jest osobny podrozdział wstępu dotyczący oscylacji alfa i percepcji. W wstępie poruszona została również kwestia generatorów sygnału EEG. Dokonany przez Doktoranta obszerny przegląd literatury prowadzi w logiczny sposób do zarysowania tematyki jego badań oraz zasygnalizowania kwestii do wyjaśnienia i problemów do rozwiązania. W dalszej części mgr Mikołaj Magnuski zajął się omówieniem hamowania addytywnego i multiplikatywnego, do których to pojęć odwoływać się będzie przy formułowaniu hipotez. W dalszej części wstępu poruszona jest kwestia kodowania predykcyjnego jako szerszego kontekstu teoretycznego związku pomiędzy oscylacjami alfa a percepcją. W końcowej części przedstawiona została koncepcja tzw. wędrujących fal, a następnie zostały podsumowane hipotezy, których testowanie było celem rozprawy. Hipotezy te wspomniane były przez Doktoranta już wcześniej, w trakcie omawiania prac, stanowiących w punkt wyjścia dla badań własnych, zaprezentowanych w tej rozprawie. W szczególności chciałabym podkreślić fakt odwoływania się przez Doktoranta do publikacji z ostatnich lat (2019, 2020). Pokazuje to dobitnie, że zagadnienia, którymi w swojej rozprawie zajął się mgr Mikołaj Magnuski, są przedmiotem zainteresowań innych naukowców i mieszczą się w szerokim nurcie badawczym, aktualnie dyskutowanym w środowisku neurobiologów.

Metoda

Przebadanych zostało 56 osób. Do analizy włączone zostało 40 osób, kryteria wyłączenia z analizy były przedstawione w dalszym podrozdziale, do którego Doktorant odsyła czytelnika/czytelniczkę niniejszej rozprawy. Taki zabieg – czyli odsyłanie do wcześniejszych lub późniejszych części – stosowany jest przez mgr Mikołaja Magnuskiego wielokrotnie (w różnych częściach rozprawy), co skłoniło mnie do ukucia terminu 'konstrukcja pętelkowa',

określającego ogólny styl tej pracy. Opis procedury jest bardzo szczegółowy, wyjaśnia i adekwatnie tłumaczy poszczególne kroki, podejmowane przez Doktoranta. Cała procedura badawcza została bardzo precyzyjnie zaplanowana i zrealizowana. Dla każdego badanego dopasowywanie kontrastu odbywało się w czasie realnym, czyli procedura dynamicznie dopasowywana była do poziomu funkcjonowania osób badanych. Jestem pod wrażeniem zawartego w rozprawie detalicznego opisu: treningu, metod dobierania kontrastu, metod wykorzystanych do usuwania artefaktów, detekcji i interpolacji złych kanałów. Ujęto mnie w opisie metody następujące zdanie: „Dane EEG jednej osoby zaginęły w niewyjaśnionych okolicznościach, tak samo dane behawioralne innego badanego”. Opis potencjałów wywołanych, analizy częstotliwościowej, analizy czas-częstość oraz wędrujących fal dostarcza wszelkich niezbędnych informacji. Ostatnie podrozdziały dotyczą opisu testów permutacyjnych opartych o klastry oraz utworzonych przez mgr. Mikołaja Magnuskiego narzędzi analitycznych, zarówno nowych, jak i stanowiących wkład w rozwój biblioteki MNE-Python.

Wyniki i dyskusja

Opis wyników rozpoczyna się od części dotyczącej wyników behawioralnych: poprawności i czasów reakcji. Wśród czynników mogących potencjalnie wywierać wpływ na te markery behawioralne uwzględniony został czas trwania badania, co wydaje się być szczególnie zasadne przy długich doświadczeniach. Doktorant wykazał, że ani poprawność ani wrażliwość na kontrast nie zmieniały się wraz z upływem czasu, a czasy reakcji ulegały skróceniu. Badany był również wpływ czasu oczekiwania na bodziec. Tu zaobserwowany został wzrost poprawności i skrócenie czasów reakcji. W przypadku stronniczości odpowiedzi okazało się, że stronniczość obniża się wraz z rosnącym kontrastem bodźca, podobnie jak z rosnącym czasem oczekiwania. Po tej części behawioralnej następuje prezentacja wyników analiz danych elektrofizjologicznych. Rozpoczyna ją opis wyników dla nie tylko wczesnej, ale i późnej odpowiedzi wzrokowej czulej na kontrast. Przy podwyższeniu progu wejścia do klastra zaobserwowane zostały 4 klastry (2 wczesne 2 późne). Podczas gdy wczesna odpowiedź jest analogiem P1, późna odpowiada P3a i P3b. Badany był zarówno wpływ mocy oscylacji alfa sprzed prezentacji na odpowiedź wrażliwą na kontrast, jak również interakcja kontrastu i mocy oscylacji alfa. Uzyskane wyniki ogólnie wsparły hipotezę hamowania addytywnego. Wielkości odpowiedzi we wczesnym oknie czasowym zależała od mocy alfy sprzed prezentacji bodźca, podczas gdy sama wrażliwość na kontrast tej odpowiedzi była niezależna od tego czynnika. Analiza czasowo-częstotliwościowa objęła szerszy zakres częstości (4-20 Hz) i pokazała podobny wpływ nie tylko oscylacji alfa, ale również beta i theta sprzed bodźca na amplitudę odpowiedzi wywołanej (spadek amplitudy wraz ze wzrostem mocy tych pasm). W kolejnych krokach do analizy włączane były dwa dodatkowe czynniki: czas badania i czas oczekiwania na bodziec. Doktorant pokazał, że mają one wpływ na amplitudę odpowiedzi wywołanej, ale amplituda ta nie zależy od interakcji kontrastu z tymi czynnikami. Sprawdzana była również przez Doktoranta zależność pomiędzy mocą oscylacji alfa, theta, i beta a parametrami behawioralnymi (czas reakcji, poprawność, stronniczość). Żadna z nich nie wpływała bezpośrednio na te miary behawioralne, ale wystąpiły znaczące efekty dla ich interakcji z czasem oczekiwania i kontrastem (dla alfy) oraz z czasem badania (dla bety). Zależność pomiędzy mocą pasma alfa i czasami reakcji wystąpiła przede wszystkim dla najwyższych poziomów kontrastu. Wynik ten może według Doktoranta świadczyć o multiplikatywnym hamowaniu przez oscylacje alfa transmisji informacji z obszarów wzrokowych do ciemieniowych, choć sama

odpowieź wzrokowa jest hamowana w sposób addytywny. Końcowa część tego rozdziału dotyczy wędrujących fal i ich związku z zachowaniem. Moc fal dół-góra przewidywała poprawność (zależność ta jest odwrotna niż przewidywana: silniejsze fale to niższa poprawność) oraz stronniczość. Oba kierunki fal wpływały na czasy reakcji (góraż-dół skracaly, dół-góra wydłużaly).

Uzyskane wyniki zostały ładnie i wyczerpująco zinterpretowane oraz odniesione do wcześniejszych badań. Wizualizacja wyników jest bardzo estetyczna, a podpisy pod wykresami – dokładne i dostarczają wszelkich niezbędnych informacji.

Podsumowanie

W tej części mgr Mikołaj Magnuski dokonał podsumowania uzyskanych wyników i odniósł je do postawionych we wstępie hipotez. Pewna ostrożność w interpretacji własnych wyników świadczy niewątpliwie o dojrzałości Doktoranta.

Komentarze i uwagi

Wypełniając rolę recenzenta, prezentuję poniżej swoje uwagi i komentarze, w takiej kolejności, w jakiej pojawiały się w trakcie czytania tej rozprawy.

Pewne wątpliwości budzi we mnie pojawiające się we wstępie następujące stwierdzenie (str. 22): „(...)wyższa moc oscylacji alfa prowadzi do mniejszej liczby potencjałów wywołanych komórek nerwowych”. Ponieważ opis ten dotyczy wewnątrzczaszkowych rejestracji u małp, to wydaje mi się, że nie może to chodzić o potencjały wywołane, tylko potencjały czynnościowe (ang. *spike*).

Przebadana została liczna grupa (56), ale mam pytanie dotyczące tego, czy i w jaki sposób rozmiar grupy był określony przed badaniem. Obecnie często jest to wymóg stawiany przez redakcje czasopism naukowych. Takiego oszacowania można dokonać korzystając z G*Power 3 (Faul F, Erdfelder E, Lang A-G, Buchner A (2007). *G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences*. Behavior Research Methods, 39, 175–191).

Doktorant bardzo konsekwentnie, lecz nieprawidłowo, używa słowa ‘ilość’. W opisie badania właściwego (str. 48) pojawia się sformułowanie: „Struktura blokowa eksperymentu miała zapewnić równą *ilość* kombinacji orientacji i kontrastów (...)”. Słowo ‘ilość’ zamiast ‘liczba’ użyte jest jeszcze kilka razy (np. str. 120 podpis do wykresu 25: „*ilość* punktów”, str. 159 „bloki o różnej proporcji *ilości* bodźców”). Na marginesie – odnoszę wrażenie, że tendencja do mówienia/pisania ‘ilość’ zamiast ‘liczba’ jest negatywnie skorelowana z wiekiem i może być traktowana jako w ‘wskaźnik młodości’☺

Doktorant ma tendencję do dodatkowego tłumaczenia czegoś, co tłumaczone być nie musi. Piękny przykład znajduje się na przykład na str. 56: „Ponieważ niska entropia rozkładu prawdopodobieństwa parametrów modelu oznacza *wyższą pewność (niską niepewność)* ...”

Przy opisie rejestracji sygnału EEG (str. 61) brakuje informacji na temat referencji (elektrody referencyjnej). Nie mogę nie skomentować faktu, że poziom akceptowanej przez Doktoranta oporności elektrod był wysoki (typowo jest ona poniżej 10 kΩ).

Dla 12 osób poziomy kontrastu z części wstępnej procedury nie odzwierciedlały dobrze zależności pomiędzy kontrastem a poprawnością behawioralną w badaniu właściwym (str. 63). Chciałabym prosić o skomentowanie/wyjaśnienie tego faktu, gdyż z 56 osób wyłączonych jest w sumie 16 osób.

W tekście rozprawy występują czasem kolokwialne zwroty, np. str. 71 „Po wykonaniu ICA przeglądałem ręcznie komponenty w interfejsie graficznym (...)”.

Co leżało u podstaw poszerzenia przedziału do analizy oscylacji alfa? (6-14 Hz vs. klasyczne 8-12 Hz)

W opisie wyników interpretacja wyników, które nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej, opiera się tylko o wartość $P > 0.05$ (np. str. 114: „Analiza dla efektu interakcji nie pozwala odrzucić hipotezy zerowej ($p=0.794$)”). Wnioskowanie na temat braku różnic można wzmocnić licząc BF (ang. *Bayes Factors*). Głównym powodem, dla którego poza klasycznymi statystykami, stosuje się statystykę Bayesowska jest fakt, że w przeciwieństwie do statystyki częstotliwościowej czynnik Bayesa pokazuje, w jakim stopniu dane przemawiają na rzecz hipotezy alternatywnej i hipotezy zerowej (Lee MD, Wagenmakers EJ (2014) *Bayesian cognitive modeling: A practical course*. Cambridge University Press). BF wyraża bowiem stosunek prawdopodobieństwa zaobserwowania analizowanych danych przy założeniu, że hipoteza alternatywna jest prawdziwa, do prawdopodobieństwa zaobserwowania takich danych przy założeniu, że hipoteza zerowa jest prawdziwa.

Wnioskowanie na temat lokalizacji neuronalnych źródeł badanych efektów opiera się tylko o topografię. Wydaje mi się to nie do końca uprawnione (Doktorant sam zresztą doskonale zdaje sobie z tego sprawę, bo przyznaje, że jednym z ograniczeń jego badania był brak analiz zmierzających do wykrycia źródeł, str. 155-156). Metody typu LORETA wzmocniłyby znacząco to wnioskowanie.

Sugestie dotyczące przyszłych badań

W badaniu Doktoranta odpowiedzi dotyczące oceny prezentowanych bodźców (ukośny, prosty) udzielane były przez osoby przez wciśnięcie odpowiedniego klawisza na klawiaturze komputerowej. Sugeruję korzystanie w przyszłych badaniach z bardziej precyzyjnych urządzeń (np. tzw. *response pad* np. firmy Cedrus).

Napięcie mięśni szyi i ramion można zredukować w znaczącym stopniu poprzez zastosowanie podstawki pod brodę o regulowanej wysokości. Badany dopasowuje ją sobie indywidualnie i mając zapewniony komfort nie napina mięśni.

Ponieważ Doktorant sam podnosi słabe punkty metody użytej do liczenia wędrujących fal, zastanawiam się, czy do oszacowania oddziaływań dół-góra oraz góra-dół nie byłoby warto użyć tzw. funkcji skierowanych DTF (ang. *directed transfer function*, Kamiński MJ, Blinowska KJ (1991) *A new method of the description of the information flow in the brain structures*. Biol Cybern. 65, 203–210; Kamiński MJ, Ding M, Truccolo WA, Bressler SL (2001) *Evaluating causal relations in neural systems: Granger causality, directed transfer function and statistical assessment of significance*. Biol Cybern. 85, 145–157). Podobnie jak dla wędrujących fal w metodzie tej uwzględniane są wybrane elektrody, np. z obszarów potylicznych i czołowych.

Wnioski końcowe

Rozprawa mgr. Mikołaja Magnuskiego przedstawia wyniki badania z zastosowaniem prostego paradygmatu doświadczalnego, osadzonego w rozbudowanym kontekście teoretycznym. Bardzo pozytywnie oceniam to, co zostało zrobione, policzone, przeanalizowane i opisane w tej rozprawie. Doktorant ustosunkowuje się do poszczególnych badanych efektów w oparciu nie o jedną analizę, ale bazując na konsekwentnie przeprowadzanym ciągu analiz (podejmuje kolejne kroki analityczne, żeby uszczegółowić i wyjaśnić w większym stopniu badany efekt). Widać wielką swobodę, z jaką Doktorant porusza się w tematyce swojej rozprawy. Dotyczy to zarówno analizy danych, jak i sposobu komentowania uzyskanych wyników oraz propozycji ich interpretacji.

Pragnę w tym miejscu podkreślić, że wymienione powyżej uwagi i komentarze nie powinny przesłaniać faktu, że rozprawa doktorska mgr. Mikołaja Magnuskiego 'Wpływ oscylacji neuronalnych na procesy percepcyjne. Znaczenie interakcji pomiędzy oscylacjami alfa w korze wzrokowej a stanem czynnościowym sieci połączeń mózgowych dla poprawności percepcji' stanowi prezentację wartościowego materiału i oceniam ją pozytywnie. Rozprawa ta 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.), w związku z czym wnioskuję o dopuszczenie mgr. Mikołaja Magnuskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Anne Nowile