



Instytut Chemii Fizycznej Polskiej Akademii Nauk

Zakład Chemii Fizycznej Układów
Biologicznych

Kasprzaka 44/52, PL-01 224 Warsaw, Poland

Prof. dr hab. Maciej Wojtkowski
Physical Optics and Biophotonics Group
Email: mwojtkowski@ichf.edu.pl

Tel. +(48 22) 343 3283
+(48 22) 343 20 00
Fax +(48 22) 343 33 33
+(48 22) 632 52 76
E-mail: ichf@ichf.edu.pl

05 kwietnia 2025

Opinia o pracy doktorskiej pani magister Anny Katarzyny Kozak

Opiniowana praca doktorska pani magister inżynier Anny Kozak zatytułowana „Implikacje behawioralne i analiza zmian zachodzących w istocie białej pod wpływem lezji siatkówkowej oraz treningu wzrokowego, zbudowanego w oparciu o bodziec testowany na pacjentach z uszkodzeniami siatkówki, została wykonana pod promotorską opieką pani dr hab. Kaliny Burnat w Pracowni Neuroplastyczności oraz Pracowni Obrazowania Mózgu LOBI Instytutu Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego Polskiej Akademii Nauk. Pani Anna Kozak jest współautorem sześciu publikacji w pismach recenzowanych o tytułach dobrze rozpoznawalnych globalnie przez ekspertów w dziedzinie. Doktorantka jest pierwszym autorem w dwóch publikacjach, w których opisano wyniki będące przedmiotem rozprawy doktorskiej. Doktorantka złożyła pełnotekstową rozprawę doktorską składającą się z wykazu skrótów, streszczenia w języku polskim i angielskim, pięciu rozdziałów, listy literatury oraz wykazu publikacji doktorantki.

Przedmiotem badań opisanych w rozprawie doktorskiej pani magister Anny Katarzyny Kozak jest badanie plastyczności układu wzrokowego w przypadku zmian degeneracyjnych centralnych obszarów siatkówki. Teza przedstawionych badań związana jest z wykazaniem pozytywnego wpływu dedykowanego treningu wzrokowego skoncentrowanego na ruchu na częściową kompensację utraconych funkcji widzenia centralnego przez obwodowe obszary siatkówki. W celu weryfikacji tezy wykonano dwie grupy eksperymentów:

1. Badanie na ludziach: Opracowano test ostrości wzroku oparty na ruchu, wymagający od uczestników rozróżniania poruszających się wzorów kropek tworzących okręgi lub elipsy. Test ten został przeprowadzony na zdrowych osobach i pacjentach z barwnikowym zapaleniem siatkówki i chorobą Stargarda, z których oba obejmują zwyrodnienie fotoreceptorów. W pierwszym przypadku zmiany chorobowe wpływają na widzenie peryferyjne, podczas gdy w drugim wpływają na widzenie centralne. Dodatkowo stworzono model symulujący obwodowe uszkodzenie siatkówki poprzez ograniczenie obwodowego pola widzenia u zdrowych osób za pomocą prostego dedykowanego narzędzia skonstruowanego na bazie gogli spawalniczych. Wyniki wskazały, że szybko poruszające się kropki w ujemnym

kontraście stanowiły szczególne wyzwanie dla zdrowych osób z nieograniczonym polem widzenia.

2. Badanie na zwierzętach: Dorosłe koty poddano obustronnej centralnej fotokoagulacji siatkówki w celu modelowania centralnego uszkodzenia siatkówki. Zostały one podzielone na grupy wytrenowane i niewytrenowane, a skany MRI przeprowadzono w pięciu odstępach czasu po urazie. Wytrenowane koty osiągały lepsze wyniki niż osobniki kontrolne w zadaniach wzrokowych opartych na ruchu. Wykazano między innymi, że niewytrenowane koty doświadczyły 15-40% redukcji wskaźników istoty białej w wizualnych i powiązanych obszarach mózgu, podczas gdy wytrenowane koty wykazywały bardziej zlokalizowane i mniej poważne zmiany. Ponadto wykazano, że wartości anizotropii frakcyjnej gwałtownie wzrosły u kotów niewytrenowanych po urazie, ale pozostały stabilne u kotów wytrenowanych. Wyniki tych eksperymentów sugerują, że trening wzrokowy może stabilizować i łagodzić zmiany neuronalne po uszkodzeniu siatkówki.

Tematyka pracy podjęta przez panią Kozak ma istotne znaczenie dla poznania mechanizmów adaptacyjnych układu wzrokowego w przypadku zmian zwyrodnieniowych siatkówki, które mogą dotyczyć tak osoby cierpiące na wolno postępujące choroby degeneracyjne siatkówki (wrodzone lub nabyte) jak i nagłe uszkodzenia w wyniku efektów wysiękowych zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem, otworów w plamce, zmian toksycznych, stanów zapalnych czy urazów. Z praktycznego punktu widzenia badania przedstawione w rozprawie doktorskiej mogą przyczynić się do wdrożenia nowych sposobów badania ostrości wzroku lub metod treningowych wspomagających częściowe przywracanie funkcji wzrokowych u osób cierpiących na zmiany degeneracyjne siatkówki.

We wstępie doktorantka dokonała syntezy podstaw przetwarzania sygnałów w układzie wzrokowym, by następnie bardziej szczegółowo omówić dotychczasowy stan literatury dotyczącej eksperymentalnych badań plastyczności układu wzrokowego. Następnie omówiła istniejącą literaturę w zakresie zwierzęcych modeli uszkodzeń siatkówki z opisem układu wzrokowego kota jako homologu narządu wzroku ludzkiego. Finalnie doktorantka omówiła sposoby rehabilitacji i treningu wzrokowego z podkreśleniem funkcji motywacji. Poruszone we wstępie elementy wyczerpują zakres niezbędny do zrozumienia aspektu nowości zaproponowanych prac badawczych i motywacji autorki do prowadzenia opisanych badań. W kolejnej części pracy podano cele pracy do których należały: ocena skuteczności testu ostrości wzroku opartego na ruchu i kształcie i potencjału diagnostycznego tego testu u pacjentów z chorobą Stargarda i barwnikowym zwyrodnieniem siatkówki; określenie, czy trening wzrokowy po uszkodzeniu siatkówki zachowuje funkcje wzrokowe w modelu zwierzęcym przez badanie zmian istoty białej za pomocą technik MRI.

Szczegółowy opis metod eksperymentalnych, wyników oraz dyskusja została przedstawiona oddzielnie dla dwóch typów eksperymentów – na ludziach oraz na modelu zwierzęcym. Eksperymenty na ochotnikach zdrowych (8 osób) oraz chorych (5 osób) zawierały zadania wzrokowe polegające na rozróżnianiu koła od elipsy zbudowanych z losowo rozłożonych poruszających się na jednolitym tle kropek. Wykorzystano różne protokoły z kontrolowanym kontrastem, szybkością, kierunkiem i prędkością poruszających się kropek. Dla grupy kontrolnej wprowadzono dodatkowo gogle ograniczające pole widzenia. W tej grupie skupiono się głównie na szukaniu zmienności statystycznej pomiędzy wynikami najmniejszej wykrywalnej różnicy kątowej dla dwóch stanów kontrastów bodźca – pozytywnym i negatywnym oraz zgrubej analizie różnic w pomiarach w polu pełnym i zawężonym. Ze względu na duże rozrzuty wyników zaproponowana metoda okazała się mało specyficzna, choć przeprowadzone obserwacje opisane w dyskusji zgadzają się ze stanem

wiedzy na temat różnic w funkcjonowaniu centralnego i obwodowego widzenia – szczególnie w przypadku zdrowych wolontariuszy ze sztucznym ograniczeniem pola widzenia. Wyniki eksperymentów na pacjentach potwierdziły i podkreśliły deficyty zaproponowanej metody, choćby przez ograniczenie w wykonywalności testów dla pacjentów z chorobą Stargardta. Niewątpliwie mała liczba pacjentów biorących udział w badaniu i brak testów prognozy stosowalności zadań wzrokowych (w przypadku osób chorych) osłabiają metodologicznie zaprezentowane badania. Wyobrażam sobie, że dobry test lub metoda rehabilitacyjna umożliwiłyby wskazanie (a w idealnej sytuacji pozwoliły na skwantyfikowanie) prognozy, przy którym oceniana jest najmniejsza wykrywalna różnica kątowa pomiędzy kołem i elipsą w większości przypadków schorzeń siatkówki z upośledzeniem centralnego lub obwodowego widzenia (odpowiednik bardzo dużych liter/znaków w standardowym badaniu ostrości wzroku). Moim zdaniem - ze względu na zbyt małą grupę pacjentów i brak możliwości wykonania pomiarów w kilku przypadkach - większość wniosków zawartych w dyskusji dotyczącej tej części badań ma charakter spekulatywny. Są one jednak wartościowym punktem wyjścia do kontynuacji badań - szczególnie w aspekcie badania plastyczności obszarów peryferyjnych siatkówki nawet w przypadku widzenia tunelowego (atrofii fotoreceptorów) przy zachowanych komórkach zwojowych. Jednym z kolejnych kroków tych badań mogłoby być wskazanie odpowiedniego protokołu zadań wzrokowych, który byłby dostępny dla większej liczby pacjentów z chorobą Stargardta lub innych schorzeń z utratą centralnego widzenia. W tym protokole należałoby sfunkcjonalizować jeden z kontrolowanych parametrów i określić wartość progową dla różnych stadiów chorobowych. Byłby to możliwy punkt startowy również do prowadzenia rehabilitacji taką techniką.

Niewątpliwie najważniejszą częścią pracy jest opis eksperymentów i wyników badań nad wpływem wczesnego treningu w przypadku indukcji uszkodzenia siatkówki u kotów. Wykonano czasochłonne i pracochłonne eksperymenty - wprowadzono lezje siatkówki o rozmiarach 10 stopni w area centralis za pomocą fotokoagulacji a następnie prowadzono trening i obrazowanie MRI po 2, 4, 8 i 12 tygodniach po lezji. Koty trenowane były za pomocą podobnych wzorców pobudzania jak w przypadku eksperymentów na ludziach. Cały trening wzrokowy zawierał szereg 17 zadań wzrokowych wprowadzanych w ciągu 12 tygodni. Obrazowanie MRI wykonywane było w Instytucie Medycyny Doświadczalnej im. M. Mossakowskiego. Szczegóły protokołu przygotowania zwierząt i procedur pomiarowych przedstawione są w pracy szczegółowo. Wyniki badań wykazały, że stymulacja wciąż aktywnej siatkówki obwodowej poprawia percepcję wzrokową, z poprawą zachowania obserwowaną od 2 do 12 tygodni po urazie. Jednocześnie trening wzrokowy wydawał się hamować reorganizację w strukturach wzrokowej istoty białej. Samo uszkodzenie siatkówki doprowadziło do znaczących zmian w gęstości włókien oraz gęstości i przekroju włókien. W przeciwieństwie do tego, wytrenowane zwierzęta wykazywały bardziej zlokalizowane i mniej wyraźne zmiany w istocie białej. Wskazano tym samym, że trening wzrokowy ukierunkowany na siatkówkę obwodową może pomóc zachować integralność istoty białej i potencjalnie zrekompensować częściowo centralną utratę wzroku.

Praca doktorska zawiera w sobie wszystkie informacje niezbędne do zrozumienia kontekstu prowadzonych badań, motywacji do ich przeprowadzenia, obecnego stanu literatury i przyjętej metodologii badań. Szczegóły techniczne przeprowadzonych eksperymentów, opis warsztatu oraz wyniki zaprezentowane są w sposób wyczerpujący. Sam projekt badawczy był ambitny ze względu na prace eksperymentalne tak na ludziach jak i na modelach zwierzęcych. Bez wątpienia doktorantka wykonała bardzo dużo pracy eksperymentalnej nabywając unikatowe umiejętności w pracy ze zwierzętami i analizie danych MRI.

Słabszym elementem dysertacji i opisanych w niej prac badawczych są niejednoznaczne wyniki eksperymentów na pacjentach wynikające przede wszystkim z niskiej liczby uczestników badań.

Po przeczytaniu pracy nasuwa się kilka pytań:

1. W pracy nie wyjaśniono kryteriów doboru wzorca testu – czy analizowano na przykład różne rozmiary kropek tworzących układ koła i elipsy i czy testowano to dla pacjentów ze schorzeniami siatkówki?
2. Dlaczego nie wprowadzono większej liczby uczestników badań z chorobą Stargarda i RP?
3. Jaki wpływ na wyniki wykrywania różnic pomiędzy kołem a elipsą miałyby dalsze zawężanie pola widzenia u wolontariuszy? Czy takie badanie byłoby celowe?
4. Czy zaobserwowana plastyczność systemu wzrokowego u pacjentów z atrofią obwodową fotoreceptorów wynika z obecności i aktywności komórek zwojowych czy raczej z funkcji jedynie kory wzrokowej?

Szczegółowe i mniej istotne komentarze dotyczące pracy:

1. W streszczeniu użyto niewłaściwej nazwy wzgórki czworacze górne – chodziło prawdopodobnie o grzbietowa część ciała kolankowatego bocznego (dLGN).
2. Jakość rysunków 16 i 17 nie jest optymalna do druku utrudniając czytelnikowi analizę wyników.

Podsumowując stwierdzam, że praca doktorska Pani mgr Anny Katarzyny Kozak w pełni spełnia warunki stawiane pracom doktorskim przez ustawę o tytule Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. (Dz. U. z 2023 r. poz. 742 z późniejszymi zmianami) i stawiam wniosek o dopuszczenie jej do publicznej obrony.

Z poważaniem,

RECENZJA

Rozprawy doktorskiej Pani Anny Katarzyny Kozak zatytułowanej:

„Implikacje behawioralne i analiza zmian zachodzących w istocie białej pod wpływem lezji siatkówkowej oraz treningu wzrokowego zbudowanego w oparciu o bodziec testowany na pacjentach z uszkodzeniami siatkówki”.

Przedstawiona mi do recenzji dysertacja autorstwa Pani Anny Katarzyny Kozak, pt. „Implikacje behawioralne i analiza zmian zachodzących w istocie białej pod wpływem lezji siatkówkowej oraz treningu wzrokowego zbudowanego w oparciu o bodziec testowany na pacjentach z uszkodzeniami siatkówki”, stanowi odrębną monografię, liczącą 107 stron. Układ graficzny pracy jest klasyczny, nie budzi zastrzeżeń. Monografia zawiera 1 tabelę oraz 18 rycin, a wartości merytoryczne wsparte są 111 pozycjami aktualnego piśmiennictwa. Wyniki dysertacji zostały opublikowane dwóch pracach przedstawionych poniżej:

- Kozak, A., Ninghetto, M., Wieteska, M., Fiedorowicz, M., Wełniak-Kamińska, M., Kossowski, B., Eysel, U. T., Arckens, L., & Burnat, K. (2024). Visual training after central retinal loss limits structural white matter degradation: an MRI study. *Behavioral and Brain Function*, 20(1), 13.
- Kozak, A., Wieteska, M., Ninghetto, M., Szulborski, K., Gałecki, T., Szaflik, J., & Burnat, K. (2021). Motion-Based Acuity Task: Full Visual Field Measurement of Shape and Motion Perception. *Translational Vision Science & Technology*, 70(1), 9.

Badania przedstawione w pracy zostały częściowo sfinansowane w ramach projektu badawczego Narodowego Centrum Nauki pt. „Poza świadomym widzeniem- potencjalne źródło terapii wzroku”.

Wstęp do rozprawy zawiera obszerny, ponad 25 stronicowy przegląd aktualnego piśmiennictwa dotyczącego poglądów na temat przetwarzania sygnałów w układzie wzrokowym, plastyczności układu nerwowego, zwierzęcych modeli uszkodzeń siatkówki ze szczególnym uwzględnieniem układu wzrokowego kota jako homologu układu wzrokowego człowieka i zagadnień związanych z rehabilitacją wzrokową. Współczesne poglądy potwierdzone dowodami naukowymi wskazują, że analiza sygnałów wzrokowych rozpoczyna się już na poziomie siatkówki i odbywa się na wszystkich piętrach drogi wzrokowej, czy nawet szerzej mózgu. Jednocześnie należy też uznać, że pogląd Ramona y Cajala na temat braku plastyczności mózgu jest już historyczny. Liczne badania dotyczące neuroplastyczności wskazują na zdolność układu nerwowego do adaptacji w odpowiedzi na zachodzące w środowisku zmiany, przebyte urazy czy doświadczenia sensoryczne. Z takiego podejścia wynika prosta konkluzja, że możliwa jest rehabilitacja wzrokowa usprawniająca proces widzenia po uszkodzeniu. W tym kontekście podjęty temat jest

aktualny i przydatny, a wstęp w umiejętny sposób wprowadza czytelnika w podejmowane przez Doktorantkę zagadnienie. Narzędziem stosowanym do oceny dynamicznych zmian po uszkodzeniu siatkówki centralnej był opracowany przez Doktorantkę nowy test do badania ostrości wzroku. Za pomocą testu badano wpływ szybkości, kierunku i kontrastu poruszających się kropek w obrębie rozróżnianych figur na poziom ostrości wzroku. Badanie tego typu przeprowadzano zarówno u ludzi jak i na modelu zwierzęcym kota z kontrolowanym uszkodzeniem siatkówki centralnej wraz z podłużnym badaniem istoty białej w rezonansie magnetycznym. Cele szczegółowe w poprawny sposób wskazują kierunki zaprojektowanych badań z zużyciem opracowanego testu. Na modelu zwierzęcym dodatkowo przeprowadzona została analiza danych dyfuzyjnych istoty białej oraz analiza tensora anizotropii frakcyjnej obszarów mózgu wyodrębnionych w analizie fikselsej.

W pierwszej części badań wzięło udział 8 osób zdrowych stanowiących grupę kontrolną oraz 3 pacjentów z zwyrodnieniem barwnikowym siatkówki oraz 2 chorych z chorobą Stargardta. U wszystkich pacjentów wykonane zostało pełne badanie okulistyczne wraz z polem widzenia oraz badaniami elektrofizjologicznymi. Zadanie wzrokowe oparte o nowo opracowany test polegało na rozróżnianiu kształtów koła oraz elipsy o równych powierzchniach. W zadaniach opartych na ruchu koła, elipsa oraz tło były wypełniane poruszającymi się jednolitymi kropkami w dwóch wersjach kontrastu. W ten sposób badano spójność, kierunek oraz prędkość. Do badania pacjentów z grupy kontrolnej zaprojektowano specjalne gogle umożliwiające zawężenie pola widzenia do 10° wokół punktu fiksacji. W badaniach bazujących na bodźcach opartych o różnych aspektach ruchu przeprowadzany był pomiar najmniejszej wykrywalnej różnicy między elipsą, a kołem. W grupie kontrolnej Doktorantka wykazała, że prezentacja szybkiego bodźca w negatywnym kontraście w największym stopniu utrudnia różnicowanie bodźców w centralnym polu widzenia. Większa prędkość bodźca skutkuje gorszym rozróżnianiem kształtu, a mniejsza prędkość skutkuje poprawą. Wyniki potwierdzane były zarówno w pełnym jak i ograniczonym polu widzenia. W testach prezentowanych w polu widzenia ograniczonym do 10° pacjenci udzielali odpowiedzi szybciej. Doktorantka nie wykazała jednak różnicy istotnej statystycznie w ograniczonym pełnym polu widzenia w grupie kontrolnej. Fakt ten może wynikać ze sztucznego ograniczenia pola widzenia w grupie kontrolnej i braku trwałego zaburzenia równowagi między obwodowym i centralnym polem widzenia. Różnice jednak obserwowane są w przypadku chorób oczu, które ograniczają obwodowe pole widzenia w sposób stały. Z kolei szybkie sygnały w negatywnym kontraście uniemożliwiają podjęcie zadań u chorych na przykład z chorobą Stargardta, co jest możliwe u tych samych chorych w pozytywnym kontraście z niską prędkością bodźców. W tym pierwszym przypadku Doktorantka stwierdziła u chorych z chorobą Stargardta odmowę wykonywania testu prawdopodobnie spowodowaną dużym napięciem emocjonalnym związanym z wykonywanym zadaniem. Obwodowy pole widzenia jest również aktywne u chorych ze zwyrodnieniem barwnikowych siatkówki, oczywiście ta aktywność zależy od stopnia uszkodzenia pola obwodowego. W badaniach przeprowadzonych przez Doktorantkę negatywny kontrast był trudniejszy od pozytywnego dla chorych ze zwyrodnieniem barwnikowym siatkówki co

wskazuje na słuszność powyższej hipotezy.

Eksperymenty na modelu zwierzęcym były przeprowadzone na 17 kotach (10 samców i 7 samic). Zwierzęta podzielono na 3 grupy: koty kontrolne trenowane, lezyjne trenowane i lezyjne nie trenowane. Uszkodzenie centralnej siatkówki w grupach lezyjnych zostało wykonane metodą fotokoagulacji. Pierwsze badanie kontrolne MRI zostało wykonane, gdy koty miały 8 miesięcy. Kolejne badania MRI w grupach po przeprowadzonej lezji były wykonane w 2, 4, 8 i 12 tygodniu po uszkodzeniu siatkówki centralnej. Trening przyprowadzono 5 razy w tygodniu w grupie kontrolnej i grupie lezyjnej trenowanej. Trening kotów składał się z 17 zadań o wzrastającym stopniu trudności. Wyniki analizy danych dyfuzyjnych opartych o miary fikselsewe wykazały, że koty lezyjne nie trenowane charakteryzowały się niższymi wartościami w obrębie przekroju przez wiązkę włókien (FD), gęstość włókien w obrębie wiązki (FC) i przekroju przez wiązkę włókien i gęstość włókien w obrębie wiązki (FDC) w porównaniu do kotów kontrolnych trenowanych. Podobne zależności wychwyciła Doktorantka porównując koty lezyjne trenowane do kotów kontrolnych trenowanych. Uzyskane wyniki w obu przypadkach dotyczyły obszaru V5, hipokampa, dLGN i jądra ogoniastego. Wyniki analizy danych dyfuzyjnych opartej na tensorze dyfuzji potwierdziły istotną procentową zmianę wartości FA w punktach czasowych od 2 do 12 tygodni po lezji w stosunku do wartości wyjściowych. Zaobserwowane różnice prawdopodobnie mają związek z hamującym wpływem treningu wzrokowego na zachodzącą reorganizację struktury mózgu. U kotów lezyjnych nie trenowanych obserwowane zmiany były bardziej rozległe, a procent spadku w ich obrębie nie był tak wysoki jak w przypadku kotów lezyjnych trenowanych. Podobne zmiany obserwowane były w wynikach FA. Wartości FA rosły po lezji w grupie kotów lezyjnych nie trenowanych, a pozostawały zbliżone w grupie kotów trenowanych do poziomu kotów trenowanych z grupy kontrolnej. Trening skutkował bardziej zlokalizowanym zredukowanym spadkiem metryk uzyskanych za pomocą analizy danych dyfuzyjnych opartych na analizie fikselsewej.

Bardzo dobrą częścią dysertacji jest dyskusja. Doktorantka dokonuje interpretacji uzyskanych wyników w odniesieniu do zaangażowanych w proces uszkodzenia pięter ośrodkowego układu nerwowego. W systematyczny sposób Doktorantka omawia zmiany obserwowane pod wpływem treningu wzrokowego w obrębie środkowego pola skroniowego, hipokampa, jądra ogoniastego oraz dLGN i korowych okolic wzrokowych V1-V4. Uzyskane wyniki w większości pokrywają się z licznymi doniesieniami literaturowymi, a rozbieżności podlegają krytycznej ocenie i dyskusji.

Wnioski przedstawione przez Doktoranta są słuszne i zgodne z uzyskanymi wynikami przeprowadzonego badania. Doktorantka udowodniła, że zaprezentowany w prac zestaw badań opartych o ruch umożliwia wskazanie obszarów nieuszkodzonych lub wzmocnionych układu nerwowego w przebiegu uszkodzenia siatkówki centralnej. Tego typu test umożliwia również zobrazowanie oddziaływań między centralnym i peryferycznym widzeniem. Niewątpliwie stanowi on przydatne narzędzie umożliwiające ocenę zmian w różnych jednostkach chorobowych z zakresu okulistyki, narzędzie umożliwiające również monitorowanie rehabilitacji widzenia.

Podsumowując, Pani Anna Katarzyna Kozak podjęła temat istotny z punktu widzenia diagnostyki uszkodzeń w obrębie układu wzrokowego oraz oceny rehabilitacji układu wzrokowego. Zebranie i opracowanie danych wymagało zorganizowania dużego zaplecza metodycznego. Na podstawie dobrze skonstruowanej pracy Doktorantka udowodniła stawiane w dysertacji tezy. Dlatego też uważam, że rozprawa doktorska Pani Anny Katarzyny Kozak spełnia warunki określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t.j. Dz. U. z 2023 r., poz. 742 z późn. zm.). W związku z powyższym, wnioskuję do Rady Naukowej Instytutu Biologii Doświadczalnej o dopuszczenie Pani mgr Anny Katarzyny Kozak do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora oraz wyróżnienie pracy.

prof. dr hab. n. med. Marek Rękas



**Uniwersytet
SWPS**

Ustanów, dnia 22 maja 2025 roku

dr hab. Aneta Brzezicka, prof. Uniwersytetu SWPS

Wydział Psychologii

Instytut Psychologii

Centrum Badań Neuropoznawczych

Uniwersytet SWPS

Warszawa

Recenzja rozprawy doktorskiej pt.

“Implikacje behawioralne i analiza zmian zachodzących w istocie białej pod wpływem lezji siatkówkowej oraz treningu wzrokowego, zbudowanego w oparciu o bodziec testowany na pacjentach z uszkodzeniami siatkówki.”

Autorka: mgr Anna Kozak

Promotorka: Dr hab. Kalina Burnat

W dobie starzejącego się społeczeństwa i rosnącej częstości schorzeń degeneracyjnych siatkówki, takich jak np. zwyrodnienie plamki żółtej, badania nad mechanizmami kompensacyjnymi i nowymi metodami terapeutycznymi tych schorzeń zyskują ogromne znaczenie. Rozprawa doktorska Anny Kozak porusza niezwykle istotny i aktualny temat, jakim jest plastyczność układu wzrokowego w odpowiedzi na uszkodzenia siatkówki oraz możliwość modulacji tej plastyczności za pomocą treningu percepcyjnego. Doktorantka podjęła ambitną próbę połączenia podejścia behawioralnego, neuroanatomicznego i klinicznego, korzystając zarówno z badań prowadzonych na pacjentach, jak i z modelu zwierzęcego. Tego rodzaju podejście jest szczególnie cenne w kontekście poszukiwania efektywnych strategii rehabilitacyjnych.

Omówienie rozprawy

Rozprawa Anny Kozak stanowi próbę odpowiedzi na pytanie, w jaki sposób mózg adaptuje się do utraty informacji wzrokowej wynikającej z uszkodzenia siatkówki oraz czy proces ten można wspomóc poprzez trening percepcyjny. Praca składa się z dwóch części: badań przeprowadzonych na ludziach: osobach kontrolnych oraz



osobach z patologią siatkówki oraz badań na kotach, na zwierzęcym modelu uszkodzenia siatkówki. Ten drugi nurt badań, poza analizą danych behawioralnych zawiera analizę zmian w istocie białej mózgu przy użyciu zaawansowanych technik obrazowania dyfuzyjnego. Poniżej szczegółowo omawiam poszczególne elementy rozprawy.

Praca składa się z 10 części, w tym z pięciu głównych części opisujących badania (Wstęp/Założenia i Cele/Metody/Wyniki/Dyskusja). Oprócz tego w skład rozprawy wchodzi streszczenie (po polsku i angielsku), podziękowania, wykaz stosowanych skrótów, wykaz literatury i spis publikacji Doktorantki. Całość zawiera się w 107 stronach i została (poza jednym ze streszczeń) napisana w języku polskim. Praca została przygotowana w tradycyjnej formie z lekką modyfikacją (mamy część teoretyczną, wprowadzającą do Celu pracy, po tym następuje opis badania na ludziach, analiz i uzyskanych wyników, i część ta kończy się krótką dyskusją; podobnie wygląda część dotycząca badań na zwierzętach); praca spełnia podstawowe wymogi formalne rozprawy doktorskiej.

Streszczenia i spis treści. Streszczenia pracy, zarówno w języku polskim, jak i angielskim, choć oddają ogólną strukturę pracy i zakres podjętych badań, nie spełniają w pełni standardów stawianych streszczeniom prac doktorskich. Brakuje w nich precyzyjnie sformułowanego celu badawczego, syntetycznego opisu wyników z uwzględnieniem danych ilościowych oraz jasnej informacji o znaczeniu naukowym i praktycznym uzyskanych rezultatów. Spis treści jest dobrze zorganizowany i pokazuje strukturę pracy.

Wstęp. Pierwsza część rozprawy doktorskiej stanowi wprowadzenie do zagadnienia neuroplastyczności układu wzrokowego oraz klinicznych aspektów rehabilitacji wzrokowej. Doktorantka przedstawia teoretyczne podstawy funkcjonowania układu wzrokowego, koncentrując się na mechanizmach przetwarzania informacji oraz możliwościach adaptacji po uszkodzeniach siatkówki. Na uznanie zasługuje interdyscyplinarne podejście Doktorantki, która stara się łączyć zagadnienia z zakresu neurobiologii, okulistyki oraz badań obrazowych. Mam niestety kilka uwag krytycznych do tej części pracy. Przede wszystkim poważne zastrzeżenia budzi we mnie styl jakim jest pisany. W tekście pojawia się wiele niezgrabności gramatycznych i interpunkcyjnych, które miejscami znacząco utrudniają zrozumienie toku myślowego autorki. Narracja jest mało przejrzysta i niespójna, co negatywnie wpływa na odbiór nawet merytorycznie wartościowych fragmentów. W wielu miejscach Doktorantka posługuje się terminologią specjalistyczną i skrótami (np. w odniesieniu do markera zif-268), nie oferując czytelnikowi ich wyjaśnienia, podczas gdy w innych miejscach przywołuje i szczegółowo omawia zagadnienia podręcznikowe, niewymagające tak szerokiego rozwinięcia na poziomie pracy doktorskiej. Tego rodzaju brak wyczucia poziomu odbiorcy osłabia spójność stylistyczną i funkcjonalność tekstu. Niektóre decyzje redakcyjne i merytoryczne również pozostają niejasne. Przykładowo, autorka zapowiada omówienie zwierzęcego modelu jaskry (nie podając uzasadnienia dlaczego akurat ten model), dodatkowo opis ten ostatecznie się nie pojawia, co zaburza logikę narracyjną. Najwięcej zastrzeżeń mam do zakończenia tej części pracy. Jest ono wyraźnie



niedopracowane i sprawia wrażenie niedokończonego fragmentu, który urywa się bez logicznego domknięcia wcześniejszych rozważań i bez przejścia do kolejnej części. W rozprawie naukowej, a zwłaszcza w pracy doktorskiej, ostatnie akapity wstępu powinny zawierać syntetyczne podsumowanie przeglądu literatury, wskazujące na aktualny stan wiedzy i istniejące braki, wyraźnie określać problem naukowy lub lukę badawczą, której Doktorantka podejmuje się w pracy przyrzeć a także zapowiadać strukturę dalszej części rozprawy. Tymczasem w pracy Anny Kozak zakończenie wstępu nie zawiera żadnego z powyższych elementów. Ostatni akapit pozostawia czytelnika w zawieszeniu – nie wiadomo, do czego zmierza autorka, jaki problem zamierza rozwiązać ani dlaczego przyjęła konkretne podejście metodologiczne.

Założenia i cele pracy. Część dotycząca założeń i celów pracy jest niestety mało rozwinięta i nie spełnia w pełni standardów rozprawy doktorskiej. Cele są sformułowane w sposób zbyt ogólny i fragmentaryczny, a niektóre z nich mają charakter opisowy lub techniczny (np. „opracowanie testu ostrości wzroku”), co nie odpowiada wymaganiu sformułowania celu naukowego, czyli „własne, oryginalne rozwiązanie istotnego problemu naukowego.” Cel pracy sformułowany jako „opracowanie nowego testu do badania ostrości wzroku” jest zbyt wąski i techniczny, by samodzielnie spełniał wymagania formalne stawiane rozprawom doktorskim zgodnie z obowiązującą ustawą. Samo opracowanie narzędzia diagnostycznego, nawet nowatorskiego, nie może być celem głównym rozprawy doktorskiej, lecz jedynie narzędziem do rozwiązania szerszego problemu naukowego. Cel powinien wskazywać na rozwiązanie problemu naukowego, którym np. może być analiza neuroplastycznych mechanizmów adaptacyjnych po lezjach siatkówki oraz ocena skuteczności treningów percepcyjnych w rehabilitacji wzrokowej. Wśród celów szczegółowych dwa ostatnie (dotyczące FBA i FA) mają charakter czysto techniczny i nie spełniają kryteriów celu naukowego. Zastosowanie określonych metod analizy danych powinno być opisane w części metodologicznej, natomiast cele powinny odnosić się do hipotez, które te analizy mają pomóc zweryfikować (hipotez niestety brakuje). Cele powinny wskazywać, jakiego rodzaju zjawiska neuroanatomiczne mają zostać zidentyfikowane i jakie znaczenie mają one w kontekście badania wpływu treningu wzrokowego na korę po uszkodzeniu siatkówki. Doktorantka nie wskazała również, jak poszczególne cele odnoszą się do zapowiedzianych w pracy badań na ludziach i na modelu zwierzęcym.

Część 3: Projekt testu ostrości widzenia. W trzeciej części rozprawy doktorantka przedstawia autorski projekt testu psychofizycznego do badania ostrości widzenia, oparty na bodźcach złożonych z poruszających się punktów w kontraście dodatnim i ujemnym. Celem było stworzenie narzędzia umożliwiającego bardziej precyzyjną ocenę funkcji wzrokowych, szczególnie u osób z uszkodzeniami siatkówki. Zastosowana metodologia jest ciekawa i potencjalnie użyteczna zarówno w badaniach eksperymentalnych, jak i klinicznych. Opis testu jest zrozumiały, a procedura – jasno przedstawiona. Brakuje mi refleksji nad teoretycznymi podstawami konstrukcji narzędzia, w jaki sposób proponowany test uzupełnia lub przewyższa istniejące metody pomiaru ostrości wzroku. Brakuje także odniesienia do klasycznych miar walidacji narzędzi (trafność, rzetelność, czułość diagnostyczna). W części raportującej badanie brakuje charakterystyki osób badanych, ile mają lat? Jakie są proporcje płci?



Wiem, że dane te zostały zawarte w opublikowanym artykule, ale powinny znaleźć się też w dysertacji. Podobnie z opisem analiz, ich opis nie pozwala na zrekonstruowanie, w jaki sposób przeprowadzono obliczenia. Nie wiadomo, jaka była przyjęta jednostka analizy — czy analizowano dane na poziomie osób, prób, czy sesji (domyślam się, że osób). W kontekście małej liczebności próby, tym bardziej istotne byłoby precyzyjne przedstawienie schematu analitycznego. Zwraca uwagę również brak spójności w prezentacji danych — przykładowo, na jednym z wykresów przedstawiających wyniki grupy kontrolnej pojawia się siedem osób (kropek), mimo że według opisu grupa liczyła osiem uczestników. Brakuje wyjaśnienia, co stało się z danymi jednej osoby. Ponadto Doktorantka nie porównała wyników pacjentów do grupy kontrolnej, co utrudnia ocenę, na ile obserwowane efekty w grupie klinicznej mają charakter istotnie odmienny od normy. W obecnej postaci nie jest też jasne, czemu dokładnie służyła analiza przypadków pacjentów. Pomimo tych krytycznych uwag, na uznanie zasługuje fakt, że doktorantka samodzielnie zaprojektowała test psychofizyczny do pomiaru ostrości wzroku, który łączy elementy percepcji kształtu i ruchu, co stanowi interesującą koncepcję w kontekście badania funkcji wzrokowych u osób z uszkodzeniami siatkówki. W dyskusji tej części pojawiają się trafne uwagi dotyczące potencjalnych zastosowań narzędzia. Wskazuje to na próbę osadzenia testu w szerszym kontekście funkcjonalnym i aplikacyjnym. Z pewnością widać tu potencjał, który warto rozwijać, choć jego pełna wartość naukowa będzie wymagała dalszej walidacji i precyzyjniejszego uzasadnienia teoretycznego.

Część 4: Analiza wpływu treningu. Czwarta część rozprawy poświęcona jest eksperymentowi przeprowadzonemu na zwierzęcym modelu uszkodzenia siatkówki, mającemu na celu ocenę wpływu treningu wzrokowego rozpoczętego bezpośrednio po indukcji lezji. Zastosowany schemat eksperymentalny obejmuje porównanie grupy kotów z lecją trenowaną, z lecją nietrenowaną oraz grupy kontrolnej – trenowanej bez lezji, funkcje wzrokowe oceniane są z użyciem wcześniej opisanego narzędzia. Część ta stanowi ważny komponent pracy, ponieważ łączy obserwacje zachowania kotów ze zmianami strukturalnymi mózgu. Podoba mi się szczegółowe przedstawienie zmian behawioralnych w czasie od powstania uszkodzenia. Zwraca uwagę jednak brak integracji wyników dyfuzyjnych z wynikami behawioralnymi lub chociażby przedstawienie ich w podobnej formie. Wyniki dyfuzyjne są prezentowane niezależnie, bez odniesienia do efektów treningu obserwowanych na poziomie zachowania, co znacząco ogranicza możliwości interpretacyjne. Zdecydowanie korzystne byłoby zestawienie parametrów behawioralnych z metrykami neuroanatomicznymi. Taka prezentacja mogłaby wskazać, czy strukturalne zmiany w istocie białej korelują z poprawą funkcji wzrokowych, co byłoby silnym argumentem na rzecz funkcjonalnej reorganizacji mózgu po lezji siatkówki. Dodatkowo, nie została przeprowadzona ani omówiona kluczowa analiza porównawcza między grupą zwierząt po lezji trenowanych a nietrenowanych. W kontekście celu pracy — jakim miała być ocena wpływu treningu na reorganizację strukturalną mózgu — pominięcie tej analizy jest niezrozumiałe i stanowi poważne ograniczenie interpretacyjne. Jednym z istotnych niedociągnięć pracy jest skąpa i niewystarczająco informacyjna forma opisów rysunków. Dotyczy to m.in. Rysunku 18, który – pozbawiony szerszego komentarza – pozostaje nieczytelny i nie wnosi istotnej wartości



interpretacyjnej. W wielu przypadkach rysunki wymagają od czytelnika dogłębnej znajomości kontekstu metodologicznego lub powrotu do głównego tekstu, ponieważ brak jasnych objaśnień uniemożliwia ich samodzielną interpretację. Pomimo tych uwag uważam, że część 4 rozprawy posiada duży potencjał naukowy, ponieważ dostarcza danych, które mogłyby stanowić bezpośredni punkt odniesienia do analizy reorganizacji mózgu po uszkodzeniu sensorycznym. Właściwe połączenie wyników behawioralnych z analizą strukturalną istoty białej mogłoby stanowić kluczowy wkład rozprawy w zrozumienie mechanizmów kompensacyjnych. Brak integracji tych danych należy uznać za istotną słabość koncepcyjną, którą warto byłoby uzupełnić,

Podsumowanie i wnioski. Część końcowa pracy została opracowana w sposób syntetyczny, lecz zbyt ogólny jak na rangę rozprawy doktorskiej. Doktorantka przywołuje główne wyniki swoich badań, lecz nie podejmuje pogłębionej próby ich integracji ani nie odnosi się wyraźnie do celów sformułowanych wcześniej w pracy. W części tej można było wzmocnić argumentację na rzecz potencjalnego zastosowania uzyskanych wyników w praktyce klinicznej — zwłaszcza w kontekście treningu wzrokowego i rehabilitacji pacjentów z uszkodzeniem siatkówki. Na uznanie zasługuje to, że w części podsumowującej autorka zwraca uwagę na selektywność zaobserwowanych zmian w strukturze mózgu. Wskazanie, że tylko niektóre metryki dyfuzyjne, a nie wszystkie jednocześnie, ulegają zmianie pod wpływem treningu po lezji, świadczy o wnikliwej analizie danych i uwzględnianiu ich złożoności. Jest to przykład solidnego myślenia badawczego, które może stanowić dobry punkt wyjścia do dalszych prac nad mechanizmami reorganizacji istoty białej w odpowiedzi na interwencje behawioralne.

Na podkreślenie zasługuje ogólny dorobek naukowy mgr Anny Kozak. Jest ona współautorką kilku prac nie stanowiących podstawy jej dysertacji, co pokazuje, że jest aktywnym członkiem zespołu badawczego, w którym pracuje. Wskaźniki bibliometryczne, jak na tak wczesny etap kariery naukowej, również są przyzwoite (indeks H-3, cytacji 59 wg ResearchGate).

Konkluzja

Rozprawa doktorska Anny Kozak podejmuje temat ważny i aktualny naukowo, dużym atutem pracy jest jej interdyscyplinarny charakter. Zaprojektowanie własnego testu ostrości widzenia oraz wykorzystanie modelu zwierzęcego świadczą o samodzielności i interdyscyplinarnym podejściu do badań naukowych. Jak wskazałam w opinii praca ma kilka niedociągnięć, mam nadzieję, że przynajmniej niektóre z nich zostaną poruszone podczas obrony. Szczególnie chciałam zwrócić uwagę na słabo zarysowany problem badawczy, nieprecyzyjnie sformułowane cele a także zbyt uproszczone analizy statystyczne. Pomimo tych niedociągnięć uważam, że praca zawiera oryginalne elementy, wnosi nowe dane empiryczne do wiedzy o neuroplastyczności układu wzrokowego i może stanowić punkt wyjścia do dalszych, bardziej pogłębionych analiz i badań. Przy założeniu, że Doktorantka dopracuje prezentację i interpretację wyników, praca spełnia kryteria stawiane rozprawie doktorskiej. Doktorantka



**Uniwersytet
SWPS**

posiada kompetencje badawcze, jakich oczekuje się od kandydatów na stopień naukowy doktora. Jest współautorką [w tym także pierwszą autorką] kilku artykułów naukowych, co potwierdza opanowanie warsztatu badawczego.

Stwierdzam zatem, że przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2023 r. poz. 742 z późn. zm.). W związku z powyższym, wnioskuję do Rady Naukowej Instytutu Biologii Doświadczalnej o dopuszczenie mgr Anny Kozak do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora.