

Warszawa, 31.08.2023

dr hab. Beata Hintze, prof. APS
Zakład Neuropsychologii i Neurobiologii
Instytut Psychologii
Akademia Pedagogiki Specjalnej w Warszawie

Dziękuję Wydziału Nauk o Zdrowiu

wpłynęło dnia 05.03.2023

RP/8216/2023



**Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Marty Pisuk
„Funkcjonowanie poznawcze chorych leczonych neurochirurgicznie
z powodu nowotworów mózdzku”**

Promotor: dr hab. n. zdr. Monika Mak

Promotor pomocniczy: dr n. społ. Ernest Tyburski

Rozprawa doktorska mgr Marty Pisuk dotyczy oceny funkcjonowania poznawczego osób z chorobą nowotworową mózdzku w dwóch punktach czasowych, przed i po zabiegu neurochirurgicznym, w porównaniu z grupą osób zdrowych. Charakterystyka zaburzeń poznawczych występujących u osób z patologią mózdzku jest aktualnym i ważnym tematem, ponieważ mimo wielu lat badań nadal nie jest do końca poznana. Szczególnie mało jest dostępnych prac przedstawiających występowanie i nasilenie deficytów kognitywnych w chorobie nowotworowej mózdzku u osób dorosłych. Potwierdza to jedna z ostatnich metaanaliz z 2019 roku, która dotyczyła występowania zaburzeń poznawczych u osób dorosłych z nabytymi izolowanymi, ale różnymi patologiami mózdzku (Ahmadian i in., 2019).

Specyfika zaburzeń poznawczych w nowotworze mózdzku jest tematem podejmowanym w badaniach naukowych, szczególnie od opisanie mózdzkowego zespołu poznawczo-afektywnego w 1998 roku przez Schmahmanna i Shermana. Jednak uzyskane rezultaty z badań są niejednoznaczne, a nawet sprzeczne. Natomiast dysfunkcje poznawcze mają negatywne konsekwencje dla funkcjonowania psychospołecznego pacjentów. Osoby te wymagają kompleksowej diagnostyki, w tym oceny trudności poznawczych i emocjonalnych oraz wdrożenia odpowiedniego postępowania terapeutycznego, w tym treningów

poznawczych. Dlatego podjęte przez Doktorantkę badania są ważne tak z punktu widzenia poznawczego, jak również aplikacyjnego.

Prezentowana dysertacja liczy 114 stron i ma układ charakterystyczny dla prac doktorskich. Praca zawiera: stronę tytułową, spis treści, streszczenie w języku polskim i angielskim, wstęp, sześć rozdziałów, pierwsze trzy to wprowadzenie teoretyczne, kolejne to metodologia i problematyka badań własnych, analiza wyników badań własnych, dyskusja wyników z wnioskami, na końcu bibliografia, spis tabel i rysunków. Tytuł rozprawy jest sformułowany odpowiednio do problematyki podjętych badań.

Projekt badawczy uzyskał zgodę Komisji Bioetycznej PUB w Szczecinie (dane zgody zostały podane w pracy). Wszystkie osoby badane wyrażały pisemną zgodę na badanie psychologiczne. Badania były przeprowadzone z każdą osobą indywidualnie.

W pierwszym rozdziale Doktorantka opisała neuropsychologiczną organizację wybranych funkcji poznawczych. Rozdział został podzielony na trzy podrozdziały dotyczące charakterystyki procesów uwagi, funkcji wykonawczych, pamięci i procesów uczenia się. Doktorantka dobrze je opracowała. Jednak nie zachowała proporcji dotyczącej opisywanych funkcji poznawczych. Najdłuższy podrozdział dotyczy pamięci i procesów uczenia. Jest on istotny dla przeprowadzonych badań, jednak można było pominąć opisy koncepcji historycznych, jak np. model z 1968 roku i skupić się na aktualnych modelach wykorzystywanych w praktyce klinicznej. Tym bardziej, że Doktorantka zawarła rysunek modelu pamięci, który ujmuje najważniejsze informacje (opracowanie własne Autorki). Wydaje mi także, że w tym podrozdziale niepotrzebne są informacje dotyczące struktur mózgu związanych procesami pamięci, ponieważ im poświęcony jest oddzielny rozdział. Podrozdział o uwadze też jest dosyć obszerny z historycznymi informacjami. Najlepiej, to znaczy zwięźle i w interesujący sposób opisane zostały funkcje wykonawcze, w tym podrozdziale Autorka odnosi się do najważniejszych z współczesnych koncepcji Lezak i Diamond.

Rozdział drugi dotyczy mózgowego podłoża wybranych funkcji poznawczych, składa się z trzech podrozdziałów. Doktorantka w opisach zachowała kolejność z pierwszego rozdziału, co tworzy całość. Część ta napisana jest konkretnie, interesująco, z zachowaniem proporcji do każdego z procesów poznawczych. Treści w podrozdziale dotyczącym pamięci są uzupełnione rysunkiem przedstawiającym mózgowie podłoże systemów pamięci (opracowanie własne Autorki).

Trzeci rozdział poświęcony jest charakterystyce neuropsychologicznej funkcjonowania osób z patologią mózdzku. W uporządkowany i ciekawy sposób Autorka opisała budowę i organizację mózdzku podkreślając jego połączenia z innymi strukturami mózgu i ich znaczenie dla funkcjonowania kognitywnego. W tym rozdziale także zamieściła rysunek przedstawiający sieć połączeń funkcjonalnych między mózdzkiem a wybranymi obszarami OUN (opracowanie własne Autorki). W ostatnim podrozdziale Doktorantka opisuje dysfunkcje poznawcze u osób z patologią mózdzku. Dla zaprezentowania obszarów poznawczych, które mogą być zaburzone odwołuje się do mózdzkowego zespołu poznawczo-afektywnego Schmahmanna i Shermana. Doktorantka podsumowując część teoretyczną podkreśla niejednoznaczność wyników w tym zakresie oraz brak kryteriów rozpoznawania objawów mózdzkowego zespołu poznawczo-afektywnego do 2018 roku. Przedstawione w części teoretycznej treści w pełni uzasadniają potrzebę podjętych badań własnych.

W części Metodologia i problematyka badań własnych Doktorantka postawiła cel ogólny a następnie trzy cele szczegółowe, do których sformułowała pytania badawcze i po dwie hipotezy tzw. zerową i właściwą. Jedną uwagę do hipotez, na tym etapie pisania pracy naukowej nie formułuje się hipotez zerowych. Każdy cel badania jest poprzedzony krótkim, rzeczowym uzasadnieniem z literatury przedmiotu. Cele są jasno sprecyzowane. Badania zostały zaplanowane bardzo dobrze i przeprowadzone według standardów etycznych dla klinicznych badań psychologicznych. W części tej zostały opisane grupy osób badanych. W badaniu wzięło udział 30 osób dorosłych zakwalifikowanych przez lekarza specjalistę neurochirurgii do zabiegu i 30 osób zdrowych. Badanie neuropsychologiczne z każdą osobą było przeprowadzone indywidualnie. Należy podkreślić, że ze względu na specyfikę izolowanych guzów mózdzku dostęp do takich osób jest znacznie utrudniony. Badania neuropsychologiczne grupy klinicznej były przeprowadzone w dwóch odcinkach czasowych, kilka dni przed zabiegiem i około 5-6 tygodni po operacji. W części tej są dobrze opisane kryteria włączenia do badania i wyłączenia dotyczące obu grup.

Doktorantka metody, które zastosowała w badaniu podzieliła na wstępne i właściwe. Do wstępnych zaliczyła przygotowany na potrzeby badania wywiad ustrukturyzowany dla dwóch grup klinicznej i kontrolnej oraz Krótką Skalę Oceny Stanu Psychicznego MMSE i Skalę Funkcjonowania Poznawczego Addenbrok'a ACE – do oceny ogólnego poziomu funkcjonowania. Do metod właściwych oceniających poszczególne funkcje poznawcze: Podtest Symbole Cyfr z testu Wechslera, Test Łączenia Punktów część A i B, Podtest

Powtarzanie Cyfr z Testu Wechslera, Test Uczenia się Słuchowo-Werbalnego (AVLT), Test Pamięci Wzrokowej Bentona (BVRT) oraz Test Figury Złożonej (TFZ).

Zastosowane metody do oceny wybranych zmiennych psychologicznych są adekwatnie dobrane do celów badania. Jednak mam uwagi dotyczące zawartych informacji odnośnie do wykorzystanych niektórych narzędzi psychologicznych w pracy.

1) Do metod tzw. wstępnych.

Do skali MMSE. Doktorantka powołuje się na polską adaptację z podręcznika psychiatrii pod red. Pużyński, Rybakowski, Wciórka z 2011 roku. Uwaga do przyszłych badań. Od kilku lat jedyną właściwą wersją, która powinno się używać w badaniach jest Krótka Skala Oceny Stanu Umysłowego (MINIMENTAL) wydana przez Pracownię Testów Psychologicznych PTP (polska normalizacja 2013 rok).

Do skali ACE. Doktorantka napisała, że nie ma polskich alternatywnych wersji, dlatego wykorzystwała w obu pomiarach tą samą. Uwaga do następnych badań, są trzy wersje alternatywne A, B i C wszystkie dostępne w języku polskim bezpłatnie na stronie <https://www.sydney.edu.au/brain-mind/resources-for-clinicians/dementia-test.html>, zostały opracowane przez zespół prof. Sitek w 2014 roku.

2) Do metod właściwych.

Do podtestu z Wechslera powtarzanie cyfr wprost i wspak, jedna uwaga do kolejnych badań, aktualnie w badaniu pamięci operacyjnej wykorzystuje się przede wszystkim powtarzanie cyfr wspak, ponieważ powtarzanie wprost mierzy uwagę (Barczak i Gorzkowska Badanie neuropsychologiczne w rozpoznawaniu otępień w Rozpoznawanie i leczenie otępień. Rekomendacje zespołu ekspertów Polskiego Towarzystwa Alzheimerowskiego, TERMEDIA, 2021). Rozdzielnie tych podtestów dałoby dwa oddzielne rezultaty do procesów badanych w pracy i prawdopodobnie uwidocznilyby się jeszcze większe obniżenie funkcji pamięci operacyjnej w grupie pacjentów.

Do Testu uczenia się słuchowo-werbalnego, jedna mała uwaga - dotyczy użytego przez Doktorantkę terminu „pamięci rozpoznawczej”, który także jest stosowany w innych częściach pracy. W języku polskim stosuje się najczęściej termin rozpoznawanie, którego też używa Doktorantka. „Pamięć rozpoznawcza” jest dosyć niezgrabnym określeniem i nieco mylącym, ponieważ rozpoznawanie nie ma nic wspólnego z procesem kodowania tylko ocenia trwałość kodowania.

Do Testu Łączenia Punktów. Doktorantka używa w nazwach TMT 1 i TMT 2, jednak właściwsze byłoby zachowanie powszechnie używanej nazwy TMT A i B.

Do Testu Figury Złożonej TRZ – Doktoranta powołuje się na wykorzystanie figury złożonej z Complex Figure Test Stauss i in., 2006, ale podaje w polskiej adaptacji Strupczewskiej z 1990 roku, która dotyczy Figury Złożonej Reya-Osterrietha (TFZ Rey'a) czyli The Rey-Osterrieth Complex Figure (ROCF). Warto podawać pełne nazwy, a nie autorów podręcznika, ponieważ figur złożonych wykorzystywanych w badaniach jest kilka np. figura Taylor i jej modyfikacje, są one o różnym poziomie trudności. (Zhang X i in., Overview of the Complex Figure Test and Its Clinical Application in Neuropsychiatric Disorders, Including Copying and Recall. *Front Neurol.* 2021;12:680474.)

W rozdziale organizacja i procedura badania podana jest kolejność zastosowanych testów oraz etapy badania, co pokazuje dbałość Doktorantki o komfort osób badanych, szczególnie pacjentów, dla których testy te mogły być męczące. Jednak przy opisie kolejności wykorzystanych testów wkradły się trzy małe błędy tzn. testy są wymieniane skrótami i pojawiają się trzy skróty testów, których nie ma w opisie ani w tabelach z wynikami, to TW WAIS-R, TS WAIS-R i PPD (s. 66).

Bardzo dobrze dobrano analizy statystyczne. Wyniki zostały przedstawione w czytelny sposób w 17 tabelach, które są dobrze opisane, w trzech podrozdziałach, w kolejności postawionych celów badawczych. Jedynie w podrozdziale „Analiza wyników w pierwszym i w drugim badaniu w grupie pacjentów w zakresie dynamiki funkcjonowania poznawczego” zabrakło jednego porównania, drugiego badania pacjentów testem Bentona i Figury Złożonej z grupą kontrolną. Z dyskusji wyników domyślam się, że pamięć wzrokowa oceniana testem Bentona w pomiarze drugim u pacjentów jest na podobnym poziomie jak u osób zdrowych.

Pierwsze porównania wyników pomiędzy pacjentami a osobami zdrowymi wykazały u osób z guzami mózdzku obniżenie funkcjonowania poznawczego we wszystkich badanych zakresach: w funkcjonowaniu ogólnym oraz w różnych modalnościach uwagi, pamięci, w tym krótkotrwałej, odroczonej i operacyjnej, funkcji wykonawczych, rozpoznawania. Jedynie grupy te nie różniły się we wskaźniku uczenia się, czyli w sumie wyników pięciu powtórzeń materiału słownego. Natomiast drugie badanie, w którym porównywano wyniki pacjentów przed i po leczeniu neurochirurgicznym wykazały poprawę w zakresie wszystkich badanych funkcji poznawczych. Dodatkowe porównania rezultatów pomiędzy pacjentami po operacji, a osobami zdrowymi wykazały istotne różnice między nimi w części obszarów kognitywnych, a w części

już brak takich różnic. Świadczy to z jednej strony o utrzymywaniu się dysfunkcji poznawczych w niektórych obszarach, ale o mniejszym nasileniu, a z drugiej strony sugeruje możliwość znacznej poprawy w niektórych procesach poznawczych. Należy podkreślić, że rezultaty opisane w pracy są istotne nie tylko z punktu widzenia poznawczego, ale także praktyki klinicznej.

W ostatniej części pracy uzyskane wyniki Autorka odnosi do postawionych celów (pytań i hipotez badawczych), a także omawia je w sposób interesujący na tle dostępnej literatury przedmiotu. Co nie było łatwym zadaniem ze względu na małą liczbę doniesień z udziałem osób z nowotworami mózdzku. Dyskusja również ukazuje niespójność wyników z dotychczasowych badań oraz konieczność kontynuowania ich w tym zakresie. Po dyskusji zawarte są ograniczenia z badań i implikacje na przyszłość. Zostały one napisane w sposób dojrzały, przemyślany. Pokazują, że Doktorantka potrafi krytycznie odnieść się do swoich badań i np. widzi potrzebę w kolejnych dołączenia oceny nastroju (objawów lęku, depresji) u pacjentów ze względu na specyfikę opisywanego w literaturze mózdzkowego zespołu poznawczo-afektywnego. Dysertacje kończą wnioski z prezentowanych badań, są one konkretne i korespondują z uzyskanymi rezultatami.

Konkludując przeprowadzone badania kliniczne są bardzo dobrze zaplanowane, a uzyskane wyniki z badań Doktorantki są niszowe. Wypełnią lukę dotyczącą badań ukierunkowanych na funkcjonowanie poznawcze osób z nowotworami mózdzku. Na szczególne podkreślenie zasługuje, że Doktorantka przeprowadziła badanie w dwóch okresach przed zabiegiem i po około sześciu tygodniach po nim. Rezultaty wykazały nie tylko występowanie zaburzeń poznawczych w porównaniu z osobami zdrowymi, ale także dynamikę dysfunkcji poznawczych u pacjentów. Odnotowano, że nasilenie deficytów kognitywnych zmniejsza się po kilku tygodniach po operacji, a w niektórych obszarach nawet dochodzi do istotnej poprawy, co potwierdziły uzyskane wyniki pacjentów tożsame z wynikami osób zdrowych. W badaniach Doktorantki zaobserwowana znaczna poprawa dotyczyła procesów uczenia się, pamięci słownej krótkotrwałej, odroczonej oraz rozpoznawania (Test AVL T), pamięci wzrokowej (Test BVRT) oraz wzrokowo-przestrzennych funkcji wykonawczych (czas wykonania TMT B). Rezultaty te sugerują, że w niektórych obszarach kognitywnych nadal utrzymują się dysfunkcje, ale o mniejszym nasileniu, a w niektórych dochodzi do tzw. „remisji poznawczej”. Doktorantka podkreśla znaczenie diagnozowania funkcjonowania poznawczego u osób z nowotworami mózdzku, monitorowania ich oraz wprowadzenia odpowiednich metod terapeutycznych i treningów poznawczych, ponieważ nadal brakuje takich standardów opieki.

Ze względu na nieliczne prace dotyczące poruszanej problematyki rezultaty opisane w dysertacji powinny zostać opublikowane w renomowanym czasopiśmie. Praca doktorska stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego.

Podsumowując stwierdzam, że praca doktorska mgr Marty Pisuk „Funkcjonowanie poznawcze chorych leczonych neurochirurgicznie z powodu nowotworów mózdzku” odpowiada warunkom określonym w art.187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2022 r. poz. 574 z późn. zm.). W związku z tym wnioskuję o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Beata Hinkbe