



UNIWERSYTET MEDYCZNY W LUBLINIE
Zakład Genetyki Klinicznej
ul. Radziwiłłowska 11, 20-080 Lublin
tel./fax. 81 448 61 10; email: janusz.kocki@umlub.pl
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Janusz Kocki

Lublin, dnia 10. 10. 2022 r.

OCENA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

pt. „Zaburzenia poznawcze pacjentów chorych na szpiczaka mnogiego poddawanych chemioterapii a poziom wybranych parametrów biochemicznych oraz czynników psychospołecznych”

mgr Magdaleny Bury-Kamińskiej

z Katedry Psychologii Klinicznej i Neuropsychologii UMCS w Lublinie

napisanej pod kierunkiem promotora:

dr hab. Anety R. Borkowskiej, prof. Uczelni i promotora pomocniczego dr Beaty Daniluk.

W odpowiedzi na prośbę prof. Anety Borkowskiej, Z-cy Dyrektora Instytutu Psychologii Wydziału Pedagogiki i Psychologii UMCS w Lublinie, przedstawiam recenzję rozprawy doktorskiej **mgr Magdaleny Bury-Kamińskiej**, ubiegającej się o stopień doktora w dziedzinie nauk społecznych w dyscyplinie psychologia.

Rozprawa doktorska została wykonana w Katedrze Psychologii Klinicznej i Neuropsychologii UMCS w Lublinie pod kierunkiem promotora rozprawy prof. ucz. dr hab. Anety R. Borkowskiej.

Badania własne były wykonywane w ramach grantu naukowego pt. „Funkcjonowanie poznawcze pacjentów chorych na szpiczaka mnogiego i jego uwarunkowania czynnikami biologicznymi oraz zmiennymi psychospołecznymi”, finansowanego przez Narodowe Centrum Nauki - konkurs Preludium (nr projektu 2017/27/N/HS6/02057) w latach 2018-2022, którego kierownikiem była Doktorantka.

Rozprawa doktorska jest napisana poprawnie w języku polskim i jest przedstawiona w formie wydruku komputerowego. Rozprawa liczy 290 stron, jest podzielona na następujące rozdziały - typowe dla tego rodzaju opracowań: *Wstęp* str. 5-7, *Wprowadzenie teoretyczne* str.

8-219 – złożone z następujących części: *Rozdział 1. Charakterystyka funkcji wykonawczych jako istotnego elementu procesów poznawczych; Rozdział 2. Podstawowe informacje na temat szpiczaka plazmocytoowego; Rozdział 3. Zmiany poznawcze pojawiające się na skutek leczenia przeciwnowotworowego; Rozdział 4. Problematyka i metoda badań; Rozdział 5. Analiza wyników badań własnych i Rozdział 6. Dyskusja wyników; Wnioski* str. 220-224, *Streszczenie w języku polskim* str. 225-227, *Streszczenie w języku angielskim* str. 228-230, *Literatura* str. 231-271, *Spis tabel* str. 272-281, *Spis rysunków* str. 282-283 i *Załącznik* str. 284-290.

W opinii recenzenta, rozdział *Wprowadzenie teoretyczne* powinien składać się tylko z rozdziałów 1-3 a rozdziały 4, 5 i 6 powinny stanowić odrębne części – niewchodzące w skład *Wprowadzenia teoretycznego*. O takim podziale rozprawy Autorka pisze sama na str. 6.

Doktorantka podjęła problematykę rozprawy wskutek osobistych doświadczeń związanych z obecnością choroby nowotworowej w najbliższym otoczeniu. Prowadziła badania w tym zakresie od 2012 r. w Podkarpackim Ośrodku Onkologicznym w Brzozowie z udziałem bardzo zróżnicowanej grupy pacjentek chorych na chorobę nowotworową i poddanych chemioterapii.

Podjęty przez Doktorantkę i Promotora temat rozprawy doktorskiej jest bardzo ważny klinicznie. W bazie *PubMed* na dzień pisania recenzji jest tylko jedna publikacja zbliżona do podjętej tematyki. U pacjentów poddawanych chemioterapii mogą występować różne dysfunkcje kognitywne: w zakresie pamięci, uwagi, odbioru świata zewnętrznego przez narządy zmysłów czy w zakresie procesów myślowych. Odpowiedni poziom sprawności kognitywnej u pacjentów z chorobą nowotworową wpływa na postrzeganie otaczającego świata, w tym na każdy aspekt codziennego życia. Autorka wykonała badania pilotażowe, w których uzyskała wyniki świadczące o *niekorzystnych zmianach w obrębie funkcji wykonawczych tj. planowania, hamowania reakcji, kontroli wykonania oraz procesach uwagowych*.

Wydaje się, że związek leczenia choroby nowotworowej z wystąpieniem dysfunkcji kognitywnych jest logiczny – brak jest jednak naukowych opracowań szczegółowych w tym obszarze, szczególnie w chorobach rozrostowych układu hematopoetycznego, w tym w szpiczaku.

W każdym z przypadków choroby nowotworowej jej leczenie wiąże się z wieloletnim i wieloetapowym leczeniem uciążliwym dla pacjenta i jego rodziny. W tym kontekście, na

podkreślenie zasługuje odważne podjęcie tematu rozprawy doktorskiej, a co najważniejsze, zaplanowanie i realizacja badań wg najwyższych standardów badań naukowych i klinicznych.

We wstępie rozprawy doktorskiej Doktorantka szeroko opisała rys historyczny, definicję, klasyfikację i modele konceptualizacji funkcji wykonawczych oraz ich związek z innymi procesami psychicznymi. Rozdział *Mózgowa organizacja funkcji wykonawczych* w sposób interesujący przedstawia wybrane obszary mózgu człowieka związane z funkcjami wykonawczymi.

Praca ma charakter interdyscyplinarny, co jest jej dużym walorem naukowym – stąd Autorka w jednym z rozdziałów przedstawia podstawowe informacje na temat szpiczaka: definicję, kryteria diagnostyczne, epidemiologię, etiopatogenezę, objawy choroby, sposoby leczenia, powikłania i rokowanie. Ważnym rozdziałem w tej części pracy jest *Rozdział 3: Zmiany poznawcze pojawiające się na skutek leczenia przeciwnowotworowego*.

Doktorantka opisuje nową tematykę koncepcji „chemobrain”. We wspomnianej bazie *PubMed* jest ok. 100 opracowań naukowych na ten temat ale nie ma żadnej publikacji wiążącej pojęcie *chemobrain* ze szpiczakiem. Pojęciem *chemobrain* powszechnie określane są zaburzenia funkcji poznawczych w następstwie leczenia choroby nowotworowej – jako efekty uboczne terapii. Autorka poradziła sobie z tym tematem i bardzo dobrze opisała *chemobrain* w aspektach neurobiologicznym i neuropsychologicznym. Prawdopodobnie po raz pierwszy w literaturze przedstawiła kognitywne konsekwencje leczenia chemioterapeutycznego w szpiczaku.

We wstępie zostały umieszczone kolorowe schematy w opracowaniu własnym Doktorantki na podstawie literatury – bardzo dobrze podsumowujące aktualny stan wiedzy i wprowadzające czytelnika w planowaną metodykę badawczą.

W kolejnym rozdziale Doktorantka przedstawiła problematykę i metodykę badań, z określeniem pytań i hipotez badawczych:

Pytanie 1: Czy i w jaki sposób pacjenci ze zdiagnozowanym szpiczakiem mnogim różnią się pod względem funkcjonowania procesów poznawczych od osób z chorobami somatycznymi, innymi niż onkologiczne, niepoddawanych chemioterapii? Z bezpośrednio tak postawionego pytania badawczego wynikała następująca hipoteza badawcza 1: Pacjenci ze zdiagnozowanym szpiczakiem mnogim będą różnić się pod względem funkcjonowania procesów poznawczych od osób z chorobami somatycznymi, innymi niż onkologiczne, niepoddawanych chemioterapii.

Pytanie 2: Czy i w jaki sposób obecność choroby nowotworowej i wiek różnicują funkcjonowanie procesów poznawczych badanych osób? Hipoteza badawcza 2: Obecność choroby nowotworowej i wiek będą różnicować funkcjonowanie procesów poznawczych badanych osób.

Pytanie 3: Czy i w jaki sposób etap leczenia różnicuje funkcjonowanie procesów poznawczych pacjentów ze zdiagnozowanym szpiczakiem mnogim? Hipoteza badawcza 3: Etap leczenia będzie różnicował funkcjonowanie procesów poznawczych pacjentów ze zdiagnozowanym szpiczakiem mnogim.

Pytanie 4: Czy zmiana poziomu czynników biologicznych (cytokin TNF- α , IL-6 i IL-10 oraz neurotrofiny BDNF) różnicuje badanych pacjentów chorych na szpiczaka mnogiego w zakresie ich funkcjonowania poznawczego? Hipoteza badawcza 4: Zmiana poziomu czynników biologicznych (cytokin TNF- α , IL-6 i IL-10 oraz neurotrofiny BDNF) będzie różnicować badanych pacjentów chorych na szpiczaka mnogiego w zakresie ich funkcjonowania poznawczego.

Pytanie 5: Czy na podstawie czynników biologicznych przed leczeniem można przewidzieć funkcjonowanie poznawcze pacjentów ze zdiagnozowanym szpiczakiem mnogim po terapii przeciwnowotworowej? Hipoteza piąta: Na podstawie czynników biologicznych przed leczeniem będzie można przewidzieć funkcjonowanie poznawcze pacjentów ze zdiagnozowanym szpiczakiem mnogim po terapii przeciwnowotworowej.

Pytanie 6: Czy i w jaki sposób zmienne psychospołeczne (lęk, depresja, zmęczenie, jakość życia) pośredniczą w oddziaływaniu czynników biologicznych na poznawcze funkcjonowanie chorych przed rozpoczęciem chemioterapii oraz w trakcie leczenia? Hipoteza badawcza 6: Zmienne psychospołeczne (lęk, depresja, zmęczenie, jakość życia) będą pośredniczyć w zależnościach między czynnikami biologicznymi a poznawczym funkcjonowaniem chorych przed rozpoczęciem chemioterapii oraz w trakcie leczenia.

Doktorantka przedstawiła stosowną zgodę komisji bioetycznej (nr KE-0254/253/2016) na przeprowadzenie badań. Badania zostały przeprowadzone w Klinice Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku SPSK1 w Lublinie za zgodą kierownika Kliniki. Badania były prowadzone w latach 2016-22.

Doktorantka szczegółowo opisała przebieg badania jak i dobór grupy badawczej, wskaźniki i narzędzia badawcze, w tym modele analiz statystycznych. Schemat badania został

w sposób jasny przedstawiony graficznie. Właściwe badania zostały poprzedzone badaniem pilotażowym z udziałem 4 pacjentów. Grupa badawcza to 60 osób: 30 – grupa badana z diagnozą szpiczaka i 30 grupa kontrolna; razem - 34 kobiety i 26 mężczyzn. Wiek badanych wahał się od 49 do 78 lat. Średnia wieku wynosiła 66 lat.

Zrealizowano dwukrotne badanie 30 osób ze zdiagnozowanym szpiczakiem (T_0 – przed chemioterapią, T_1 – po zakończonym czwartym cyklu leczenia). Drugi pomiar odbył się w czasie pojawiania się objawów u pacjentów. Należy podkreślić, że Doktorantka zadbała, aby procedura badawcza, w tym liczne testy psychologiczne i badania laboratoryjne, odbyła się w sposób optymalny i nieobciążający pacjenta – szczegółowy opis na str. 85.

W rozdziale czwartym Autorka przedstawiła szczegółowe i dobrze zdefiniowane kryteria włączenia pacjentów do badania. Należy podkreślić staranność doboru odpowiedniej grupy badawczej. Do realizacji celów rozprawy doktorskiej został opracowany specjalny panel badań oparty na najnowszych informacjach ze stosownego piśmiennictwa.

Rozdział czwarty prezentuje dane z analizy wyników badań własnych przeprowadzonej za pomocą programu SPSS 26.0 dla Windows. Hipotezy I, II, III, IV oraz V częściowo się potwierdziły. Z kolei hipoteza VI nie znalazła potwierdzenia w badaniach.

Wysoko oceniam dobór metod badawczych zastosowanych do opracowania wyników, które uważam za kluczowe osiągnięcie Doktorantki i Jej Promotora.

Stwierdzam, że projekt rozprawy doktorskiej został właściwie zaplanowany a właściwy dobór metod badawczych pozwolił na bardzo dobrą realizację założeń pracy. Świadczy też o bardzo dobrym przygotowaniu Doktorantki do prowadzenia badań naukowych na bardzo wysokim poziomie.

W rozdziale 5 „Analiza wyników badań własnych” Doktorantka bardzo dobrze udokumentowała wyniki swoich badań w sposób przystępny dla czytelnika. Doktorantka na każdym etapie prac badawczych wykonywała odpowiednie badania w celu weryfikacji postawionych pytań i hipotez badawczych. Wyniki zostały przedstawione w odpowiednim porządku analiz i ich wyników w sposób opisowy i graficzny w bardzo dobrze opisanych licznych tabelach. Podkreślam, że wyniki zostały przedstawione w sposób bardzo uporządkowany i jasny dla czytelnika – w sposób ponadstandardowy dla tego rodzaju opracowań. Warto podkreślić zastosowanie techniki ipsytyzacji w ocenie wyników badań.

Bardzo wysoko oceniam oryginalność planu badań, oryginalność zastosowanych metod badawczych i trud pracy włożony w ich wykonanie. Stwierdzam, że wszystkie założenia badań zostały w pełni wykonane.

Uważam również, że przedstawiona dyskusja wyników badań w kontekście doniesień literaturowych jest wysokim osiągnięciem Doktorantki. Cennym uzupełnieniem otrzymanych wyników jest zbiorcza Tabela 135 *Podsumowanie wyników istotnych statystycznie w zakresie badanych wskaźników funkcjonowania poznawczego w odniesieniu do poszczególnych hipotez badawczych*, na str. 217 a także schemat *Propozycja teoretycznego modelu relacji między zmiennymi na podstawie uzyskanych wyników* na str. 218.

Na podstawie uzyskanych wyników Doktorantka sformułowała wnioski i osiągnięcia, które przedstawiła na str. 220-224. W tym rozdziale Doktorantka przedstawiła również ograniczenia badań własnych, co podkreśla naukową dojrzałość Doktorantki przez krytyczne odniesienie się do otrzymanych wyników badań. Wyniki planowanych analiz oraz stworzony przez Doktorantkę model pozwolił na próbę wyjaśnienia procesów pojawiania się i zmienności objawów zaburzeń poznawczych w grupie pacjentów chorych na szpiczaka. Wyniki badań z tego projektu znacznie wzbogaciły aktualną wiedzę neuropsychologiczną i psychoonkologiczną na temat przyczyn zjawiska *chemobrain*. Doktorantka wyjaśniała, że *rodzaj zmian poznawczych pojawiających się w przypadku szpiczaka mnogiego związany jest głównie z funkcjami wykonawczymi, mnesticznymi i uwagowymi*. Sama napisała słusznie w podsumowaniu: *potwierdzono istnienie fenomenu „chemobrain” (zaburzeń poznawczych na skutek terapii onkologicznej i oddziaływań samego nowotworu) w grupie osób ze szpiczakiem mnogim zarówno na etapie około diagnostycznym jak i w trakcie przyjmowania chemioterapii*.

Doktorantka przedstawiła na str. 231-271 spis piśmiennictwa, który zawiera dobrze dobrane publikacje cytowane w pracy.

Autorka nie uniknęła kilku drobnych błędów edytorskich jak np. niezręczne określenie „choroba onkologiczna” str. 47 czy „badania nie potwierdziły” – raczej „wyniki badań nie potwierdziły” str. 222. Przedstawione powyżej moje uwagi, jako recenzenta, nie zmniejszają w żaden sposób wartości pracy.

W podsumowaniu podkreślam, że Doktorantka zrealizowała badania zgodnie z wytyczonymi celami, z zastosowaniem właściwych metod badawczych, a uzyskane wyniki poprawnie zinterpretowała na podstawie wykonanych analiz i danych literaturowych.

Rozprawa doktorska mogła być zrealizowana tylko dzięki unikalnym i bardzo wysokim kwalifikacjom Ośrodków, w których wykonywano badania: Katedry Psychologii Klinicznej i Neuropsychologii UMCS w Lublinie kierowanej przez Promotora prof. Anetę Borkowską we współpracy z Kliniką Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku SPSK1 kierowanej przez prof. dr hab. n. med. Marka Husa.

Rozprawa jest znaczącym osiągnięciem Doktorantki i Jej Promotora i ponadstandardowo spełnia warunki stawiane rozprawom doktorskim określone w stosownej *Ustawie* (art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce; Dz. U. z 2018 r. poz. 1668 z późn. zm.). Została przygotowywana pod opieką promotora i stanowi oryginalne rozwiązanie przez Autorkę problemu naukowego. Doktorantka wykazała dużą, ogólną wiedzę teoretyczną w określonej dyscyplinie naukowej oraz umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.

Biorąc pod uwagę nowatorski charakter badań, staranność i dbałość w przygotowaniu manuskryptu rozprawy oraz potencjalne znaczenie dla przyszłych praktycznych aplikacji klinicznych, rozprawę oceniam pozytywnie i bardzo wysoko, stawiając wniosek do Wysokiej Rady Naukowej Instytutu Psychologii UMCS w Lublinie o dopuszczenie mgr Magdaleny Bury-Kamińskiej do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk społecznych w dyscyplinie psychologia.

Biorąc pod uwagę powyższe podsumowanie, zgłaszam również wniosek o wyróżnienie rozprawy doktorskiej mgr Magdaleny Bury-Kamińskiej pt. „Zaburzenia poznawcze pacjentów chorych na szpiczaka mnogiego poddawanych chemioterapii a poziom wybranych parametrów biochemicznych oraz czynników psychospołecznych”.



Prof. dr hab. n. med. Janusz Kocki