

Gdańsk, dnia 10 stycznia 2023 r.

dr hab. Michał Harciarek, prof. UG  
Zakład Psychologii Klinicznej i Neuropsychologii  
Instytut Psychologii UG

**Recenzja**  
**rozprawy doktorskiej mgr Magdaleny Bury-Kamińskiej**  
**pt. “Zaburzenia poznawcze pacjentów chorych na szpiczaka mnogiego**  
**poddanych chemioterapii a poziom wybranych parametrów biochemicznych**  
**oraz czynników psychospołecznych”**

Promotor: dr hab. Aneta R. Borkowska, prof. UMCS

Promotor pomocniczy: dr Beata Daniluk

Związany z rozwojem medycyny i neuronauki postęp w zrozumieniu relacji mózg-zachowanie doprowadził do sformułowania wniosku, że praca mózgowia i stan psychiki człowieka w istotnym stopniu zależą od funkcjonowania całego organizmu, w szczególności układu krwiotwórczego, oraz od pracy takich narządów, jak serce, wątroba, tarczyca, trzustka czy nerki. Przykładowo, prowadzone od wielu lat badania dowodzą, że przewlekłe choroby somatyczne (np. nadciśnienie tętnicze, cukrzyca) mogą przyczyniać do rozwoju różnie nasilonych problemów poznawczo-emocjonalnych. Co jednak ważne, problemy te niekoniecznie wynikają z ogólnego osłabienia i obniżonej jakości życia chorego, ale są często efektem związanych z chorobą specyficznych zmian czynnościowych, które przyczyniają się do nieprawidłowego funkcjonowania ośrodkowego układu nerwowego. Ponadto, sam proces leczenia danego schorzenia, choć efektywny z punktu widzenia przeżycia i/lub ogólnego zdrowienia, może niekiedy nasilać obserwowane u pacjenta dysfunkcje neuropsychologiczne lub też prowadzić do rozwoju nowych zaburzeń poznawczo-emocjonalnych. Co ważne, wyodrębniona

niedawno neuropsychologia medyczna definiuje mózgowie jako „ogniwo pośredniczące”, którego praca zależy od prawidłowego funkcjonowania organów/układów poza ośrodkowym układem nerwowym i może zostać zaburzona na skutek nieprawidłowego ich działania.

Badania z zakresu neuropsychologii medycznej przeżywają aktualnie swój rozkwit. Poza najczęściej analizowaną oceną wpływu choroby sercowo-naczyniowej na pracę ludzkiego mózgowia, neuropsychologia medyczna zajmuje się także badaniem dysfunkcji poznawczych spowodowanych zaburzeniami ze strony układu odpornościowego (np. w wyniku zakażenia wirusem HIV i AIDS), cukrzycą, nieprawidłowym funkcjonowaniem tarczycy, trzustki, wątroby czy nerek. Przedmiotem zainteresowań neuropsychologii medycznej są również poznawczo-emocjonalne następstwa chorób lub uszkodzeń narządów wewnętrznych, spowodowanych zatruciem przemysłowym (np. tlenkiem węgla). We wszystkich tych przypadkach u wielu pacjentów dochodzi do wtórnego uszkodzenia mózgowia, czego wynikiem stają się wybiórcze lub bardziej uogólnione objawy neuropsychologiczne.

W ostatnich latach wielu naukowców zajmujących się problematyką neuropsychologii medycznej podejmuje w swojej pracy kwestię poznawczych i emocjonalnych następstw chorób nowotworowych i sposobów ich leczenia (opisuje to zjawisko tzw. *chemobrain*). Uzyskiwane wyniki badań pozostają jednak niejednokrotnie niespójne, wskazując jednocześnie na dość duże zróżnicowanie (heterogeniczność) funkcjonowania pacjentów poddawanych leczeniu onkologicznemu. Przykładowo, u jednych chorych poddawanych chemioterapii dominują zaburzenia tzw. funkcji wykonawczych (ang. *executive functions*), u innych zaś różnie nasilone problemy pamięciowe. Dla porównania, wyniki niektórych badań nie potwierdzają statystycznie istotnych różnic w zakresie funkcjonowania poznawczego między osobami zdrowymi a pacjentami, którzy doświadczyli choroby nowotworowej leczonej chemioterapią. Co więcej, biorąc pod uwagę poziom skomplikowania problemu, badania tego typu obarczone są dość często licznymi mankamentami metodologicznymi, które trudno jest całkowicie zniwelować.

Choć przyczyny zjawiska *chemobrain* nie zostały jednoznacznie określone, wśród najczęściej opisywanych powodów doprowadzających do rozwoju dysfunkcji poznawczych u osób poddawanych chemioterapii wymienia się dysregulację cytokin oraz rolę neurotropowego czynnika pochodzenia mózgowego. Te same czynniki mają także związek z progresją szpiczaka mnogiego (nowotwór hematologiczny), na co

uwagę zwróciła mgr Magdalena Bury-Kamińska, autorka ocenianej dysertacji. Fakt ten stał się tym samym inspiracją do przeprowadzonych przez mgr Bury-Kamińską badań naukowych, stanowiących podstawę ubiegania się przez nią o stopień doktora.

Oceniana rozprawa doktorska mgr Magdaleny Bury-Kamińskiej doskonale wpisuje się w ciągle aktualną dyskusję na temat mechanizmów zjawiska *chemobrain* oraz heterogeniczności neuropsychologicznych następstw chorób nowotworowych i sposobów ich leczenia. Doktorantka zadała łącznie sześć uzasadnionych teoretycznie pytań badawczych, które doprowadziły do postawienia i przetestowania sześciu hipotez. Pytania te dotyczyły między innymi różnic w funkcjonowaniu poznawczym osób ze zdiagnozowanym szpiczakiem mnogim a pacjentów chorych somatycznie (cierpiących na choroby inne niż nowotwory), u których zjawisko *chemobrain* nie występuje. Doktorantka podjęła także próbę lepszego zrozumienia mechanizmu *chemobrain*, np. w kontekście wieku pacjenta, etapu leczenia, zmiany poziomu wybranych czynników biologicznych oraz znaczenia niektórych zmiennych psychospołecznych (np. depresji, jakości życia). Biorąc powyższe pod uwagę, już na wstępie swojej recenzji chciałbym wyrazić uznanie za tak kompleksowe ujęcie problemu naukowego. Uzyskane bowiem w ramach ocenianej rozprawy doktorskiej wyniki poszerzają naszą wiedzę teoretyczną na temat neuropsychologicznych następstw chorób onkologicznych i sposobów ich leczenia, jak również mają wartość aplikacyjną (np. mogą posłużyć do ulepszania istniejących programów neurorehabilitacji i poprawy efektywności pracy z osobami dotkniętymi *chemobrain*).

### **Ocena strony formalnej pracy (m.in. układu pracy, strony graficznej)**

Rozprawa, opracowana w całości w języku polskim, ma klasyczny układ rozpraw doktorskich i składa się z pięciu, a de facto dwóch głównych części: 1) części teoretycznej i 2) badań własnych. Całość uzupełnia bogaty spis piśmiennictwa (są to głównie prace oryginalne opublikowane w znacznej mierze w uznanych czasopismach międzynarodowych), spis tabel i rysunków, streszczenia (w języku polskim i angielskim), a także spis zastosowanych w pracy skrótów. Obie części rozprawy zostały prawidłowo opracowane (również pod względem edytorskim). Literatura w tekście cytowana jest według ogólnie obowiązujących standardów dla rozpraw doktorskich. Pomocne w lekturze są też niekiedy tabele i rysunki (zwłaszcza Rysunek 15 i 16). Minusem jest

jednak sama liczba tabel (135!), która jest w mojej ocenie zbyt duża; wiele z nich uważam za zbędne i niewnoszące wartościowych informacji. Wręcz przeciwnie, wbrew intencji Doktorantki, taka liczba tabel niejednokrotnie wprowadza niepotrzebny zamęt informacyjny, potęgowany ich konstrukcją (wyglądem). Mimo tego mankamentu, stronę formalną pracy, w tym język i sposób narracji, oceniam zdecydowanie pozytywnie.

## **Ocena merytoryczna pracy**

### *Część teoretyczna*

Część teoretyczna przedstawionej do oceny rozprawy ma adekwatną objętość (52 strony) w stosunku do całości rozprawy (290 stron). Prezentując uzasadnienie dla postawionych pytań i hipotez badawczych, w części teoretycznej Doktorantka skupiła się przede wszystkim na charakterystyce funkcji wykonawczych jako istotnego elementu procesów poznawczych, jak również na przedstawieniu podstawowych informacji na temat szpiczaka plazmocytoowego. Ostatni, trzeci rozdział części teoretycznej mgr Magdalena Bury-Kamińska poświęciła zagadnieniom zmian poznawczych u pacjentów poddawanych leczeniu przeciwnowotworowemu. Całość poprzedza dobrze zredagowany Wstęp, którego jedynym mankamentem jest odwołanie się do kolejności hipotez bez ich uprzedniego przedstawienia (str. 6, wers 1-3 od dołu).

Chciałbym w tym miejscu zaznaczyć, że tak opracowana część teoretyczna stanowi w mojej ocenie istotny atut rozprawy. Dokumentuje ona bowiem, że mgr Magdalena Bury-Kamińska w sposób względnie syntetyczny, nie pomijając jednak ważnych informacji, potrafi przedstawić aktualny stan badań, stanowiący podstawę do sformułowania pytań i hipotez oraz przeprowadzonych następnie analiz. W części tej Doktorantka wyjaśnia bowiem najważniejsze pojęcia dotyczące tematu pracy. Tłumaczy na przykład jaki jest związek funkcjonowania wykonawczego z innymi procesami poznawczymi oraz dlaczego osoby poddawane chemioterapii niejednokrotnie doświadczają zjawiska *chemobrain*. Co szczególnie ważne, bazując na wynikach wcześniejszych badań i teoretycznych propozycjach innych autorów próbujących w modelowy sposób ukazać rolę cytokin i innych determinantów w powstawaniu zaburzeń poznawczych, mgr Bury-Kamińska formułuje własny model, który następnie weryfikuje w części empirycznej swojej rozprawy doktorskiej.

Podczas lektury części teoretycznej pojawiły się jednak pewne niejasności, które wymagają wyjaśnienia. Po pierwsze, nie jest całkowicie jasne, dlaczego Doktorantka w tytule rozdziału pierwszego odnosi się i tak mocno akcentuje rolę funkcji wykonawczych, skoro nie znajduje to odzwierciedlenia w tytule pracy; tytuł jest bowiem dużo szerszy i sugeruje odniesienie do wielu procesów poznawczych (np. pamięci, funkcje wzrokowo-przestrzennych, procesów językowych itd.). Po drugie, nie widzę powodu, aby w rozprawie napisanej w języku polskim stosować anglojęzyczne skróty (np. EF zamiast FW); domyślam się, że było to podyktowane częstym występowaniem w literaturze takiego właśnie skrótu, co jednak nie jest wystarczającym usprawiedliwieniem. Idąc bowiem tym torem, w literaturze polskojęzycznej częściej spotykalibyśmy się ze skrótem CNS zamiast CUN i/lub OUN, a tak przecież nie jest. Po trzecie, w niektórych fragmentach części teoretycznej (np. str. 25, trzeci akapit) można bez większego trudu znaleźć bardziej adekwatne pozycje bibliograficzne. Po czwarte, nie jest jasne, dlaczego, odwołując się do np. badań Donalda Stuss'a i funkcji wykonawczych, mgr Bury-Kamińska koncentruje się na współpracy ciała migdałowatego i kory przedczołowej pomijając całkowicie sam model mózgowej organizacji procesów uwagowo-wykonawczych zaproponowany przez tego badacza. Koncepcja ta stanowiłaby według mnie idealne i całkowicie naturalne uzupełnienie treści na stronach 27-28. Podobnie, na stronie 31 warto byłoby rozszerzyć omawiane wyniki badań o wnioski z literatury poświęconej chorobom neurozwyrodnieniowym (np. otępieniu czołowo-skroniowemu). Po czwarte, choć rozdział drugi został w mojej ocenie doskonale zredagowany, trochę zabrakło mi opisu bardziej ogólnych kwestii neuropsychologicznych następstw chorób nowotworowych *per se*, a nie jedynie odniesienie do konkretnego przypadku (tj. szpiczaka plazmocytozy).

Podsumowując, mimo kilku słabszych stron wskazanych powyżej, ogólnie część teoretyczna rozprawy doktorskiej mgr Magdaleny Bury-Kamińskiej została w mojej ocenie dobrze opracowana, a przedstawione w niej treści stanowią doskonały punkt wyjścia do opisu badań własnych.

### *Część empiryczna*

Część empiryczna rozpoczyna się od Rozdziału 4, w którym Doktorantka z sukcesem podejmuje się uzasadnienia problemu badawczego oraz jasno formułuje sześć pytań i hipotez badawczych. W części tej mgr Magdalena Bury-Kamińska nakreśla także

schemat badań własnych, w tym analizowane zmienne (np. wiek badanych, wybrane czynniki biochemiczne, takie jak BDNF). Za bardzo duży atut rozprawy uznać należy podłużny charakter porównań wewnątrzgrupowych (T0 – badanie pierwsze, przeprowadzone przed rozpoczęciem chemioterapii, T1 – badanie drugie, po zakończonym 4 cyklu leczenia) oraz wykonanie badań pilotażowych. Dodatkowo, w rozdziale 4.3. w sposób precyzyjny scharakteryzowano uczestników badania (także pod względem demograficznym, Tabela 3, oraz rodzaju przyjmowanej chemioterapii i leczenia wspomagającego, Tabele 4-5), jak również przedstawiono kryteria włączające do grupy klinicznej i kontrolnej. W zrozumieniu złożonego planu metodologicznego pomocny jest Rysunek 17 obrazujący schemat włączania badanych do poszczególnych analiz. W kolejnym podrozdziale Doktorantka sporo miejsca poświęciła także na wnikliwe opisanie zastosowanych metod pomiaru oraz sposobu analizy uzyskiwanych za ich pomocą wyników. W części tej przedstawiono także opis wybranych parametrów biochemicznych (badanie surowicy krwi pacjentów). Zamieszczono także informację o uzyskanej zgodzie Komisji Bioetycznej na przeprowadzenie badań stanowiących podstawę niniejszej rozprawy doktorskiej. Warto również zaznaczyć, że oceniana rozprawa powstała w ramach grantu Narodowego Centrum Nauki (konkurs Preludium) kierowanego przez Doktorantkę.

Kolejny, piąty rozdział mgr Magdalena Bury-Kamińska poświęciła analizie wyników badań własnych, które przeprowadziła w kolejności postawionych pytań i hipotez badawczych. W zależności o rozkładu zmiennej, Doktorantka odpowiednio stosowała testy parametryczne bądź nieparametryczne.

Jednym z ważniejszych wyników pracy jest wykazanie przez mgr Magdalenę Bury-Kamińską, że aż u 87% pacjentów chorych na szpiczaka mnogiego stwierdza się deficyty poznawcze przynajmniej w jednej sprawności kognitywnej. Po drugie, uzyskane rezultaty badania pokazały, że obraz funkcjonowania poznawczego tej grupy pacjentów jest bardzo zróżnicowany, choć przyczyny tego zróżnicowania nie zostały dostatecznie wykazane; fakt, że wiek i stan zdrowia ma tu znaczenie w mojej ocenie nie wyczerpuje dyskusji na temat mechanizmów stojących za heterogenicznością funkcjonowania poznawczego tejże grupy. Za interesujące uznaję także wykazanie, że problemy w grupie chorych onkologicznie były bardziej nasilone przed niż po leczeniu. Obok szeregu porównań przeprowadzonych w celu weryfikacji pierwszych czterech hipotez, wartościowe jest także zastosowanie regresji wielokrotnej w celu uzyskania odpowiedzi na piąte pytanie badawcze. Co istotne, w kolejnych analizach Doktorantka podjęła

próbę wskazania predyktorów funkcjonowania poznawczego pacjentów po zakończonym leczeniu, co stanowi cenne uzupełnienie dyskusji na temat przyczyn wspomnianej już kilkakrotnie kognitywnej heterogeniczności. Przykładowo, interesujące są tu związki poziomu TNF- $\alpha$  z wybranymi zmiennymi (np. odnoszącymi się do funkcjonowania pamięci). Za nowatorski i ciekawy wynik uważam także wykazanie, związku między wzrostem IL-6 a pogorszeniem procesów uwagi czy długotrwałej pamięci słuchowej. Co ważne, czytając tę część pracy widać, że Doktorantka zadbała o wiele detali związanych z wykonaniem przeprowadzonych analiz statystycznych.

Całość części empirycznej kończy doskonale napisana dyskusja otrzymanych wyników. Doktorantka omawia tu uzyskane rezultaty w kontekście wcześniejszych badań, podkreślając istotny wkład jej rozprawy doktorskiej do toczącej się debaty na temat wpływu choroby nowotworowej i sposobu leczenia na funkcjonowanie poznawcze pacjentów cierpiących na szpiczaka mnogiego.

Mimo ogólnie pozytywnej oceny tej części rozprawy, niektóre fragmenty tekstu lub podjęte w ramach pracy działania badawcze pozostawiają jednak pewien niedosyt lub wymagałyby lepszego uzasadnienia. Przykładowo, czemu charakterystykę ze względu na płeć (str.70) przedstawiono bez uwzględnienia grup? Nie jest także jasne, czemu do oceny funkcji poznawczych u dorosłych zastosowano baterię dla dzieci, jak również, dlaczego w projekcie nie analizowano czasów reakcji, sprawności psychomotorycznej. Wyjaśnienia wymaga także liczebność porównywanych grup; czy miała ona swoje uzasadnienie w analizie G-power?

Inny znacznie poważniejszy mankament rozprawy dotyczy przyjętego planu metodologicznego. Dlaczego badania podłużne prowadzone były jedynie w grupie klinicznej? To metodologia nastroczająca przecież wielu problemów interpretacyjnych. Problem ten dotyczy zwłaszcza próby weryfikacji hipotezy nr 3. Praca zdecydowanie zyskałaby, gdyby zamiast zastosowanego schematu metodologicznego dokonano dwukrotnego pomiaru w grupie kontrolnej, a następnie przeprowadzono analizę ANOVA z powtarzanym pomiarem. Aktualny plan metodologiczny uniemożliwia bowiem kontrolę efektu uczenia; nie wiadomo zatem, czy uzyskane w pomiarze T1 lepsze wyniki (np. w MoCA) świadczą o faktycznej poprawie, czy są jedynie związane z powtórny wykonaniem tego samego zadania. Jednak warto w tym miejscu zaznaczyć, że (niezależnie od należytego braku kontroli efektu uczenia) w grupie osób po zakończonym 4. cyklu chemioterapii w wielu obszarach stwierdzono statystycznie istotną poprawę funkcjonowania. Fakt ten stanowi tym samym ważny głos w dyskusji

na temat szkodliwości chemioterapii z punktu widzenia funkcjonowania poznawczego; w świetle wyników badań mgr Magdaleny Bury-Kamińskiej można bowiem stwierdzić, że ogólnie „ozdrowieńcy” po zakończonym leczeniu onkologicznym nie przejawiają statystycznie istotnych problemów poznawczych.

Kolejna niejasność wymagająca klaryfikacji, to sposób dokonania podziału na grupy, w których stwierdzono wzrost bądź spadek interleukiny IL-6. W rozprawie brakuje informacji, w jaki dokładnie sposób dokonano tego podziału; czy zastosowano jakiś konkretny wzór? Dodatkowo, w pracy nie podano, dlaczego zdecydowano się na analizę międzygrupową, a nie np. na potraktowanie zmiennych biologicznych jako zmiennych ciągłych i zastosowanie analizy ANOVA z powtarzaniem pomiarem? Ponadto, nie jest jasne, dlaczego Doktorantka, mimo podkreślania heterogeniczności funkcjonowania poznawczego osób w grupie klinicznej, nie przeprowadziła analizy skupień (np. metodą k średnich), a jedynie poprzestała na transformacji wyników surowych na przeliczone i wyrażeniu ich na skali standardowej.

Wydaje się również, że rozprawa zyskałaby, gdyby tabele w wielu miejscach można byłoby zastąpić wykresami, co zdecydowanie ułatwiłoby lekturę pracy, sprawiając, że uzyskane wyniki byłyby bardziej czytelne. Jak już zaznaczałem powyżej, sam format tabel też pozostawia wiele do życzenia; np. tworzenie tabeli dla jednej tylko zmiennej, gdzie zamiast w oddzielnych kolumnach przynależność do grupy zdefiniowano w oddzielnych wierszach (np. Tabela 6). Dodatkowo, w niektórych tabelach – bez uzasadnienia - pogrubiono np. wartości testów (np. Tabela 13); co nie ma związku z poziomem istotności statystycznej. Nie jest też jasny powód zamieszczania kolumn z wielkością efektów, które nie są podawane (np. Tabela 80, 107, 108). Gdzieśkolwiek zdarzają się także drobne błędy / niezgrabności językowe; np. na stronie 97 sformułowanie: podobnie funkcjonującej fluencji werbalnej, czy na stronie 109 „zwiększenie próby badawczej” zamiast „zwiększenie próby osób badanych”. Inny przykład (tym razem ze strony 174) dotyczący opisu korelacji. Doktorantka podaje: „Odnotowano korelację pomiędzy poziomem TNF-  $\alpha$  (...)” – rozumiem, że chodzi tu o korelację istotną statystycznie?

Tym samym przeprowadzone badania mgr Magdaleny Bury-Kamińskiej nie wyczerpują tematu wpływu szpiczaka mnogiego i chemioterapii na funkcjonowanie poznawcze osób dotkniętych tą straszną chorobą. Uzyskane wyniki bezspornie stanowią inspirację do dalszych poszukiwań badawczych, w których przede wszystkim



warto kontrolować efekt uczenia, jak również pogłębić analizy zmierzające do odpowiedzi na pytanie o heterogeniczność opisywanych problemów kognitywnych.

Niezależnie jednak od powyższych niejasności i komentarzy, mających w sporym zakresie charakter polemiczny, część empiryczną rozprawy mgr Magdaleny Bury-Kamińskiej oceniam pozytywnie. Uzyskane wyniki są ciekawe, wartościowe i nowatorskie. Dodatkowo, podobnie jak część teoretyczną, również część empiryczną (zwłaszcza dyskusję uzyskanych wyników) czyta się bardzo dobrze.

### **Podsumowanie i wniosek końcowy**

Zarówno część teoretyczną, jak i część empiryczną rozprawy mgr Magdaleny Bury-Kamińskiej oceniam pozytywnie. Uważam, że Doktorantka swoją rozprawą doktorską dowiodła, iż posiada podstawowe kompetencje badawcze, jakich oczekuje się od kandydatów na stopień naukowy doktora. **Stwierdzam zatem, że przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 z późn. zm.). Dlatego też wnioskuję o dopuszczenie Pani mgr Magdaleny Bury-Kamińskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**

