



# UMCS

UNIwersYTET MARIi CURIE-SKŁODOWSKIEJ W LUBLINIE  
Wydział Pedagogiki i Psychologii

Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej  
Wydział Pedagogiki i Psychologii  
Instytut Psychologii  
Katedra Psychologii  
Klinicznej i Neuropsychologii

Lublin, 26.04.2021 r.

Dr hab. Ewa Małgorzata Szepietowska, prof. UMCS  
Katedra Psychologii Klinicznej i Neuropsychologii  
Instytut Psychologii, Wydział Pedagogiki i Psychologii UMCS  
ul. Głęboka 44, 20-612 Lublin  
email: ewa.szepietowska@poczta.umcs.lublin.pl

**Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Anny Barbary Marcinkowskiej  
napisanej pod kierunkiem Prof. dr hab. Edyty Szurowskiej  
i dr Agaty Zdun-Ryżewskiej  
Gdański Uniwersytet Medyczny**

Przedłożona do recenzji rozprawa obejmuje 142 strony, w tym tekst główny, spis literatury cytowanej, spis tabel, spis rycin i wykresów. Praca zawiera także streszczenie w języku polskim i angielskim, słowa kluczowe oraz wstęp. Praca ma zatem klasyczny układ.

Na wstępie dziękuję, że miałam możliwość przeczytania tej rozprawy. Warto podkreślić wybór tematu - sytuuje on rozprawę wśród bardzo interesujących i aktualnych problemów klinicznych i diagnostycznych. Składa się na to: wybór grupy klinicznej (dorosłe osoby ze stwardnieniem guzowatym) oraz próba powiązania parametrów strukturalnych obrazowanych DTI i wybranych sprawności poznawczych. W polskim piśmiennictwie raportowane są podobne badania ale dotyczące osób chorych na SM czy ze schizofrenią. Z kolei badania światowe obfitują w opisy zastosowania DTI w diagnostyce TSC a także w opisy deficytów neuropsychologicznych tej grupy chorych, skupiając się jednak głównie na dzieciach. Jestem przekonana, że i rozprawa i późniejsze publikacje uzupełniają znaczną lukę w polskich oraz światowych doniesieniach. Recenzja omawia krótko kolejne treści rozprawy oraz moje pytania czy uwagi dotyczące pewnych kwestii.

Autorka (*Wstęp*) wskazuje, że TSC jest chorobą opisywaną od XIX wieku, ale określenie etiologii i patogenezy to zdobycze końca XX wieku i obecnych badań. Ta część pracy zawiera klarowną charakterystykę objawów, kryteriów diagnostycznych, mechanizmów powstawania oraz cech patologii mózgowej typowej dla TSC. Autorka wskazuje, że częstym powikłaniem neurologicznym TSC jest padaczka o różnorodnej symptomatologii oraz napady zgięciowe. Omawia ogólnie związek guzów korowo-podkorowych, podwyściółkowych guzków okołokomorowych, gwiazdziaków oraz malformacje istoty białej z obecnością zaburzeń neurorozwojowych. Tak bogaty opis zasługuje na to, by część tą nazwać Rozdziałem 1 (nie *Wstępem*).

**Rozdział 2.** Ten rozdział Autorka przeznacza na omówienie zaburzeń neuropsychiatrycznych i neuropsychologicznych towarzyszących TSC. Śledząc dalszą część tekstu uważam, że wyodrębnianie objawów neuropsychiatrycznych i neuropsychologicznych chyba nie było konieczne. Symptomatologia tych zaburzeń w powiązaniu z neuropatologią w TSC jest opisana dobrze, ale, jak wskazuje Autorka – dane z badań wyjaśniających te relacje nie są konkluzywne. Przypuszczalnie, to obecność padaczki/napadów zgięciowych i/lub lokalizacja i wielkość guzów korowo-podkorowych oraz mutacja genu TSC2 leżą u podstaw rozwoju głębszych zaburzeń poznawczych. Spektrum trudności obejmuje ASD, ADHD, niepełnosprawność intelektualną, trudności szkolne, zaburzenia lękowe, nastroju czy OCD. Częste są trudności funkcjonowania psychospołecznego, jednakże u części osób nie pojawiają się żadne z wymienionych trudności lub też dotyczą wąskich aspektów funkcjonowania.

**Rozdział 3** zawiera charakterystykę zaburzeń funkcji poznawczych u dorosłych pacjentów z TSC. Ich mechanizm to dezorganizacja dróg aksonowych i demielinizacja. W grupach TSC-dzieci i młodzież oraz dorośli występują zakłócenia wielu sprawności kognitywnych, w tym m.in. wykonawczych.

**Rozdział 4** odnosi się do zastosowania DTI w diagnostyce TSC. Opis jest zwięzły, klarowny, a najbardziej interesujący fragment odnosi się do pozornie niezmienionej istoty białej (NAWM), nieuchwytej konwencjonalnym MRI. Jak pisze Autorka, prowadzone są próby powiązania tych nieprawidłowości z nasileniem deficytów poznawczych. To bardzo istotny element tej pracy gdyż, jak zauważam, większość doniesień (polskich) skupia się głównie na objawach a nie na zakłóceniach neuronalnych mechanizmów które wyjaśniają różnorodne dysfunkcje poznawcze i zachowania.

**Część II** rozprawy prezentuje badania własne.

Cele pracy: sformułowane na bazie danych z piśmiennictwa, dotyczą, najogólniej, opisu funkcjonowania poznawczego dorosłych chorych z TSC w relacji do cech strukturalnych tj. objętości guzów korowo-podkorowych i połączeń istoty białej ocenianych za pomocą MRI DTI, z uwzględnieniem pozytywnego lub negatywnego wywiadu w kierunku padaczki. Cel sformułowany właściwie, a założenia opisane w poprzednich częściach rozprawy. Autorka zakłada, że czynnikiem negatywnie rzutującym na funkcjonowanie poznawcze chorych z TSC jest padaczka (w porównaniu do osób z TSC bez padaczki), następnie, że obecność padaczki w TSC warunkuje powstanie uogólnionej aksonopatii, oraz, że wskaźniki DTI lepiej wyjaśniają deficyty poznawcze niż objętość guzów korowo-podkorowych. Ten aspekt pracy i metodologii jest bardzo istotny dla zmiany myślenia o patologii mózgu i jej konsekwencjach w przebiegu TSC. Podobną zmianę paradygmatu mieliśmy okazję obserwować w odniesieniu do, chociażby, SM, gdzie pierwsze analizy polegały na korelowaniu wielkości obszarów demielinizacji lub ich lokalizacji z deficytami poznawczymi, a następnie podjęto badania nad aksonopatią poza obszarami demielinizacji.


Zmiana sposobu myślenia wynikała m. in. ze zmian w poglądach na temat relacji mózg-zachowanie tj. od ujęć lokalizacyjnych poprzez ekwipotencjalność do konektomu. Dlatego też zwrócenie uwagi na dysfunkcje połączeń strukturalnych jako istotnej przyczyny zaburzeń poznawczych jest istotną wartością tej pracy. Natomiast ważne wydaje mi się wskazanie także celu praktycznego, choćby - na bazie wyników własnych - wdrożenie (na ile to możliwe) neuroobrazowania DTI jako jednego z elementów diagnozowania, oraz uwzględnienie psychologicznej oceny klinicznej jako elementu całościowej diagnostyki chorych.

Opis uczestników: precyzyjny opis kryteriów kwalifikacyjnych i bardzo duża grupa osób z TSC (N = 100), jasne kryteria kwalifikacji, w tym na podstawie Listy Kontrolnej TAND. Spośród uczestników do badań wybrano chorych (N = 37) bez niepełnosprawności intelektualnej i bez zaburzeń z ASD oraz 37 osób z grupy kontrolnej. To zabieg ze wszech miar uzasadniony.

Grupa TSC została podzielona ze względu na obecność (n = 18) lub brak (N = 19) padaczki. Zabieg ten jest poprawny metodologicznie. **W pytaniach i hipotezach nie odnajduję odniesienia do grupy kontrolnej**, także uwzględnionej w analizach.

Metody: Do oceny funkcjonowania poznawczego wykorzystano CVLT, test figury Reya, TMT A i B, fluencję słowną, HADS oraz TAND Checklist. **Brakuje opisu CTT**, który jest wykorzystany w badaniach własnych. Wybór metod oceniam jako trafny. **Natomiast opis wskaźników jest zbyt skromny i będzie to miało kluczowy wpływ na opis analiz korelacyjnych i wnioski. Chodzi o to, że niektóre wskaźniki to dane przeliczone wg wzorów a ich wyższe czy niższe wartości oznaczają coś ważnego. Np. W CVLT rozpoznawanie – różnicowanie to stosunek sumy błędnych rozpoznań i opuszczeń do całkowitej liczby słów do rozpoznania, odjęty od 1 i pomnożony przez 100. Wynik 0 oznacza błędy we wszystkich odpowiedziach a 100 - perfekcyjne wykonanie. Takie dane powinny być wprowadzone. I jeszcze jedna uwaga: w jakich jednostkach wyrażone zostały wyniki badanych? Czy to są steny, wyniki surowe? Nie ma wzmianki.**

Druga grupa metod to badanie neuroobrazowe. W analizie DTI uwzględniono mapy dyfuzyjne (FA, MD, RD i AD) analizując 20 włókien, w tym NAWM (normal-appearing white matter) oraz nieprawidłowości strukturalne tj. guzy korowo-podkorowe. Opis techniki badania i analizy jest bardzo klarowny, podobnie, jak i analizy statystyczne danych.

Wyniki: najogólniej, zostały zaraportowane klarownie, zgodnie ze standardami prac naukowych. Warto zwrócić uwagę na wiele danych, które mogą być interesujące w świetle przytoczonych we wstępie danych o deficytach neuropoznawczych w TSC.

1. wiele objawów afektywnych z TAND (tabela 10) była częściej raportowana przez osoby bez padaczki, zaś behawioralne – u tych z padaczką (tu także psychotyczne).



*Magdalena*



2. Wyższe wyniki w HADS uzyskała grupa TSC (bez padaczki i z padaczką) niż kontrolna, bez istotnej różnicy pomiędzy osobami z padaczką i bez. Jednak średnie wskazują, że wyniki TSC są niskie w skali lęku i depresji (max, możliwy do uzyskania to 21 pkt w każdej). **Ponownie nie jest jasne, czy to wyniki surowe czy stenowy?**

3. Kolejne analizy dotyczą oceny funkcji poznawczych w grupie TSC – z padaczką i bez oraz kontrolnej. Dane zawiera tabela 14 (błąd w zapisie w tekście – tabela 11, str. 82), 15 i 16. Osoby z padaczką w przebiegu TSC uzyskały istotnie różne wyniki w porównaniu do zdrowych, w tym niższe wyniki poprawnych wykonań, dłuższy czas w realizacji TMT A i TMT B, popełniły też więcej błędów perseweracyjnych i wtrąceń (CVLT). Mniej różnic w realizacji zadań odnotowano w porównaniach grupy kontrolnej i osób z TSC bez padaczki. Te istotne dotyczą najtrudniejszych poziomów zadań (CTT2, TMTB itd.). Kolejne porównania dotyczyły obydwu grup TSC – z padaczką i bez; tu ponownie niższe wyniki poprawnych wykonań otrzymali chorzy z padaczką, przy czym popełnili więcej błędów perseweracyjnych.

Jednak nie jest jasne, jakie wyniki zamieszczono w tabelach – dla CVLT „wyglądają” na wyniki stenowe. Brakuje omówienia wyników – bez tego czytelnik nie rozumie, co to znaczy, że (tab. 14) wskaźnik CVLT rozpoznawanie-różnicowanie jest średnio wyższy w grupie kontrolnej niż w TSC epi. Ponadto - czy jest on wyrażony w stenach? Ta uwaga dotyczy wszystkich kolejnych tabel i korelacji. Ponadto lepsza graficznie byłaby prezentacja wszystkich średnich i SD w jednej tabeli. W tabelach przy oznaczeniu CTT i TMT warto było zaznaczyć, że mowa o czasie.

Ciekawa może być również interpretacja wskaźnika B/A także w kontrolnej grupie: stosunek  $B_{czas}/A_{czas}$  u pacjentów z patologią mózgu wynosi 3, natomiast równy 2 i mniejszy może być powiązany z innymi niż mózgowe przyczynami (Jodzio, 2008). Nie ma niestety norm polskich dla TMT, nie ma także danych o B/A w polskiej populacji, ale wyniki Autorki wskazują na znaczące podobieństwo wielkości tego wskaźnika (bliskie 2 i powyżej ale poniżej 3) u wszystkich grup. I tu ciekawy jest wynik osób z TSC bez padaczki – tu ten wskaźnik jest najwyższy.

4. Wyniki neuroobrazowe:  
Tabela 17 zawiera opis NAWM w grupach TSC z – i bez padaczki. **Nie jest jasne, co prezentują dane liczbowe – na podstawie danych z Dyskusji wnioskuje, że to liczby włókien oznaczonych jako NAWM. Jeśli tak, to włókien tego typu jest więcej w grupie bez padaczki, chyba, że w nagłówku jest pomyłka.**



*Signature*

Porównania (tabela 18) NAWM osób z grupy TSC z padaczką i zdrowych ujawniają istotnie różnice w parametrach DTI (różnych) tj. FA, MD, RD i AD. W 12 szlakach NAWM wykazano wyższe MD w grupie EpiTSC, w 4 i 5 szlakach w zakresie AD i RD, w 7 szlakach niższe FA, przy czym wszystkie te parametry istotnie różne niż w grupie kontrolnej dotyczyły pęczka podłużnego górnego Lp i promienistości przedniej wzgórza Pp. Porównania parametrów DTI osób zdrowych i bez padaczki w TSC wykazały różnice w 7 pasmach, przy czym FA tylko w jednym z analizowanych szlaków (tabela 19). Porównania obydwu grup TSC (tabela 20) wykazują różnice międzygrupowe w 5 pasmach NAWM: interesujące, że grupa bez padaczki cechowała się niższym FA niż ta z padaczką. Analiza objętości guzów korowo-podkorowych wykazała istotne różnice między grupą TSC z padaczką, gdzie średnia objętość guzów była większa, w zestawieniu z grupą TSC bez padaczki.

#### 5. Korelacje danych demograficznych i poznawczych oraz neuroobrazowych:

Autorka analizowała związek między wiekiem oraz wykształceniem a wynikami w zadaniach psychologicznych. **W opisie danych (tabela 22) można było nie powtarzać danych ilościowych a jedynie omówić rezultaty analiz korelacyjnych.** I tu brakuje wspomnianego wcześniej dokładnego omówienia korelacji a bez właściwie opisanych wskaźników interpretacja samodzielna nie jest możliwa.

Z danych z tabel 22 i 23 wynika, że w grupie TSC z padaczką liczba lat edukacji istotnie jest powiązana z niektórymi parametrami poznawczymi i strukturalnymi, ale niektóre z nich są trudne do interpretacji – np. jak wyjaśnić (dodatnią) korelację pomiędzy dłuższym czasem pobranej edukacji a większą objętością wewnątrzczaszkową guzów? Chyba jedynie tak, że ten wyższy wskaźnik może domyślnie wiązać się z trudnościami w nauce szkolnej, przez co wydłuża się czas edukacji. Z kolei w grupie TSC bez padaczki ujawniono korelacje z wiekiem i wykształceniem: w tym przypadku wyższy wiek sprzyja wyższym wartościom RD w niektórych szlakach a niższej wartości FA w jednym z nich. Dłuższy czas edukacji koreluje z kolei ujemnie z sumą poprawnie odtworzonych słów w CVLT a dodatnio z liczbą błędów perseweracyjnych. Trudno to wyjaśnić i przypuszczam, że albo te korelacje są przypadkowe albo ten dłuższy czas edukacji mógł się wiązać nie tyle z lepszym poziomem wykształcenia co z koniecznością powtarzania klas albo też zmienna ta maskuje wiek.

Z kolei tabela 25 zawiera korelacje między parametrami DTI a miarami neuropsychologicznymi dla TSC z padaczką. **Jest tu chyba jeden błąd drukarski - RD pęczek podłużny górny prawy x CVLT persewercje (jest 0.43 powinno być 0.043).**



*Sujet*

Najogólniej, wyższym wartościom RD towarzyszy niższe wykonanie CVLT (poprawnych przypomnień) i wyższe liczby błędów; wyższym wartościom FA - lepsze wykonanie testu Reya kopii i wyższym wartościom MA - większa liczba błędów perseweracyjnych w CVLT. Objętość guzów korelowała jedynie z 2 miarami neuropsychologicznymi.

W grupie TSC bez padaczki wyższe wartości RD korelowały z dłuższym czasem wykonania TMT A i B, gorszym przypominaniem w CVLT. Wyższa wartość FA korelowała z krótszym czasem wykonania CTT1, mniejszą liczbą błędów w CVLT oraz niższym wykonaniem próby 1a. Wyższe wartości MD były powiązane z większym wskaźnikiem zakłóceń w CTT, lepszym wykonaniem A1 w CVLT (pęczek czołowo-potyliczny dolny L), lub gorszym (pęczek podłużny L) a także z większą liczbą wtrąceń w CVLT. Wyższe wartości AD były powiązane z niższym poprawnym wykonaniem CVLT. Nie odnotowano korelacji miar poznawczych i objętości guzów.

Jest to najważniejsza część rozprawy - szczególnie dane z tabeli 25 i 28. **Ponownie, brakuje mi tu takiego opisu korelacji, który dla przeciętnego czytelnika byłoby podstawą zrozumienia danych.**

*Dodatknie korelacje FA i wybranych parametrów psychologicznych można, o ile się nie myli, interpretować tak: z uwagi na stopień organizacji istotę białą mózgowia u zdrowych osób cechuje wysoka wartość FA (najwyższa w ciele modzelowatym oraz drogach piramidowych) oraz względnie niska wartość MD. Korelacje sugerują, iż większej FA czyli integralności włókien WM towarzyszy lepsze wykonanie kopii testu Reya (grupa epiTSC), a niższej integralności - dłuższy czas wykonania CTT1 i więcej wtrąceń w CVLT (grupa nepiTSC). Ale część korelacji FA x zmienne psychologiczne jest ujemna i też należało to wyjaśnić. W ten sposób możliwe byłoby zrozumienie mechanizmów dysfunkcji poznawczych w przebiegu TSC.*

## Dyskusja

Autorka, na podstawie wyników badań własnych, charakteryzuje 2 grupy TCS, wskazując, że zasadne jest uwzględnianie padaczki jako czynnika różnicującego możliwości funkcjonowania poznawczego chorych. Grupa z padaczką uzyskała niższe wyniki - nie tylko w porównaniu z osobami zdrowymi ale i tymi bez padaczki - w zakresie poprawnych odpowiedzi w różnych testach, popełniając przy tym więcej błędów. Słuszna jest uwaga, że zaburzenia neurorozwojowe którym towarzyszy padaczka są powodem głębszych dysfunkcji poznawczych już od pierwszych lat rozwoju. Na str. 104 Autorka przytacza zdanie innych, że systemy czołowe wydają się być najbardziej zaburzone w TSC. Problem w tym, że nawet, jeśli uwzględnimy mózgowie mechanizmy funkcji wykonawczych, to jest to rozległa sieć czołowo-prążkowiowo-mózdkowa, nie tylko płaty czołowe. Z drugiej strony, dane innych i Autorki wskazują na rozległą, związaną z aksonopatią czyli mielinopatią, dyskoneksję różnych obszarów i struktur, opisywaną także w schizofrenii, SM czy innych schorzeniach mózgu. Wskaźniki DTI wskazują, że zakres tej dyskoneksji jest większy w grupie z TSC i padaczką.



*Sujka*

Autorka analizuje także, w odniesieniu do piśmiennictwa, wpływ guzów korowo-podkorowych na funkcjonowanie poznawcze (oraz proporcji guzy: mózg) zauważając bardziej skomplikowany mechanizm tych zależności niż sugerują to wyniki innych badań. Bardzo ciekawa jest uwaga, że obserwowana w TSC patologia mózgu może sprzyjać przyspieszeniu procesu starzenia się mózgu. Tu odnajduję część wyjaśnień, których zabrakło w poprzedniej części rozprawy. Tu również opis wyjaśniający korelacje pomiędzy wskaźnikami DTI w miarami neuropsychologicznymi mógłby być taki, by wyjaśniał właśnie a nie tylko opisywał.

### Podsumowanie recenzji


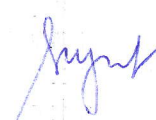
Zawarte w tekście recenzji uwagi są efektem zaciekawienia tematyką, podjętą przez Autorkę. Uchybienia, także błędy drukarskie, powinny być uwzględnione na etapie publikacji artykułów naukowych także dlatego, że odbiorcą wiedzy będą (i powinni być) psychologowie-klinicyści. Rozprawa jest istotna nie tylko dla lekarzy ale przede wszystkim dla wszystkich tych, którzy profesjonalnie pomagają chorym z TSC.

### Rozprawę oceniam pozytywnie i wysoko uznaję ją za wyróżniającą ze względu na:

a). wybór tematu: TSC jest opisywane zwykle w kategoriach zmian skórnych, płucnych, nerek i serca, natomiast w polskim piśmiennictwie niewiele jest tych dotyczących objawów neurologicznych (Domańska-Pakieta et al., 2008, *Neurologia Dziecięca*; Konda, 2012 *Medycyna po Dyplomie*; Kohut et al., 2017 *Pediatrics i Medycyna Rodzinna*), zwykle dotyczą one dzieci (ASD, padaczka – Kotulska-Jóźwiak, Jóźwiak, 2020 – monografia, PZWL), a jeszcze mniej - neuropsychologicznych szczególnie u dorosłych osób (Waszak et al., 2017, *Neuropsychiatria i Neuropsychologia*; Rytlewski, 2019, *Forum Logopedyczne*). W polskim piśmiennictwie naukowym (ogólnodostępnym) nie odnalazłam systemowych opisów zaburzeń neuropsychiatrycznych i neuropsychologicznych u dorosłych osób z TSC.

b). projekt badań, nawiązujących do aktualnych trendów światowych. Połączenie diagnostyki neuroobrazowej z korelatami neuropoznawczymi w TSC jest pewnym standardem prac naukowych na świecie, i rozprawa mieści się doskonale w tym nurcie. Co więcej, sposób analizy rozprawia się w mitami (obecnymi jeszcze w neuropsychologii) o prostych relacjach mózg-zachowanie.

c). interdyscyplinarność badań własnych, i na etapie projektowania i na etapie realizacji, które nawiązują zarówno do neuropsychologii jak i nauk medycznych i nauk o zdrowiu. Mają tym samym walor aplikacyjny dla różnych dyscyplin.



7

Zważywszy na moją bardzo pozytywną opinię stwierdzam, że rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. 2003.65.595. z póź. zm). Wnoszę zatem do Rady Naukowej Nauk o Zdrowiu Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego o nadanie Pani mgr Annie B. Marcinkowskiej stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki o zdrowiu oraz uznanie rozprawy za wyróżniającą.

Kierownik Katedry

  
dr hab. Ewa Małgorzata Szepietowska  
prof. UMCS