

11.12.2023 r., Lublin

**Recenzja rozprawy doktorskiej Pauliny Golińskiej
*Objawy charakterystyczne dla zaburzeń pracy płatów czołowych
w przebiegu choroby Parkinsona oraz ich konsekwencje
dla opiekunów osób chorych
przygotowanej pod kierunkiem
prof. dr hab. Marioli Bidzan
oraz promotorki pomocniczej dr hab. Łucji Bieleninik, prof. UG***

Przedłożona do recenzji rozprawa doktorska została opracowana zgodnie z zasadami przygotowywania rozpraw naukowych. Zawiera wszystkie niezbędne elementy (streszczenie, spis treści, spis tabel i rysunków (rycin) oraz perfekcyjnie przygotowany spis piśmiennictwa cytowanego (48 stron), w tym klasycznego i nowszego, polsko –i obcojęzycznego. W zakończeniu rozprawy zamieszczono również 2 artykuły Autorki rozprawy (et al.), które, moim zdaniem, mogłyby stać się podstawą starań o stopień dr. Autorka wybrała jednak inną ścieżkę, prezentując badania w postaci klasycznej formy rozprawy doktorskiej.

Tytuł rozprawy

Tytuł rozprawy sugeruje, że analizą zostaną objęte dwie kwestie: jedna, to objawy psychopatologiczne obecne u chorych z chorobą Parkinsona, druga – to ich związek z psychologicznym funkcjonowaniem opiekunów tych chorych. **Ta perspektywa jest bardzo interesująca: Autorka nie poprzestaje na opisie psychologicznym chorych, ale zwracając uwagę na to, czy i w jaki sposób objawy kliniczne determinują psychologiczne obciążenie bliskich, nadaje badaniom szeroki wymiar aplikacyjny. Bardzo wysoko oceniam ten zamysł badawczy.** Co do tytułu rozprawy: już po lekturze całości zastanawiam się, czy nie bardziej adekwatny były tytuł *Objawy psychopatologiczne w przebiegu choroby Parkinsona oraz ich konsekwencje...* - uzasadnienie podam w dalszej części recenzji. Nie jest to zarzut a jedynie sugestia, że taki tytuł uchwyciłby w sposób bardziej ogólny wszystkie analizowane w rozprawie kwestie.

Rozdział I - Heterogeniczność objawów w chorobie Parkinsona

Grupą, stanowiącą przedmiot zainteresowań Autorki, są osoby z chorobą Parkinsona. Choroba cechuje się obecnością objawów neurologicznych, neuropsychiatrycznych, autonomicznych i poznawczych, ale przebiega w sposób heterogeny. Decyduje o tym etiologia choroby: wykazano m.in. uwarunkowania genetyczne i/lub środowiskowe. Mimo, że choroba pod względem objawowym jest dobrze opisana, Autorka wskazuje na kolejne etapy diagnozowania neurologicznego (w tym diagnozę różnicową) oraz różnorodną rolę diagnozowania neuropsychologicznego (np. przy klasyfikowaniu chorych do DBS).

Następnie, odnajduję w tekście rozprawy związłą charakterystykę objawów ruchowych, bardzo dobry opis objawów autonomicznych, neuropsychiatrycznych i poznawczych. Już tu Autorka akcentuje obecność w PD apatii i trudności w diagnozie różnicowej apatii i depresji. W odniesieniu do problemów poznawczych: choroba Parkinsona może przebiegać z / bez demencji czy z obecnością MCI; dysfunkcje wykonawcze, spowolnienie myślenia czy ogólnie – spowolnienie poznawcze, niekiedy deficyty pamięci – wydają się dominować w obrazie klinicznym, chociaż notowane są także zaburzenia wzrokowo-przestrzenne. Kryteria rozpoznania MCI i demencji w przebiegu PD zawarto w tabelach 2 i 3. Rozdział kończy krótka lecz wyczerpująca charakterystyka oddziaływań farmakologicznych, neurostymulacji czy edukacji chorego oraz bliskich. **Rozdział bardzo dobrze opracowany - zwięźle przedstawia stan wiedzy o chorobie Parkinsona, w tym kwestie dyskusyjne.**

Rozdział II – Wybrane objawy związane z zaburzeniami pracy płatów czołowych

W chorobie Parkinsona zakłóceniu ulega system czołowo-prążkowiowy, stając się powodem rozpadu spójności sieci prążkowiowo-wzgórzowo-korowych istoty białej i wywołując objawy neurologiczne, apatię, dysfunkcje wykonawcze czy zaburzenia wglądu. **Autorka wskazuje, że dysfunkcja sieci a nie patologia płatów czołowych rozumiana w sposób lokalizacyjny stanowi mechanizm zaburzeń poznawczych, co wyjaśnia moją uwagę (propozycję) dotyczącą tytułu rozprawy lub dalszych publikacji.**

Dysfunkcje wykonawcze mogą dotyczyć kontroli hamowania, przełączania się, planowania, mogą występować jako objaw dominujący bez obecności MCI, ale też mogą być predyktorem rozwoju otępienia. Dysfunkcje wykonawcze pojawiają się u blisko 60% chorych, i, jak wykazują dane, mogą one być skorelowane z apatią, ale związki przyczynowo-skutkowe nie zostały określone w sposób jednoznaczny. Mają natomiast związek z deficytami ruchowymi (głównie z jakością chodu). Jako ciekawostkę mogę podać znacząco starsze badania prowadzone w ramach tzw. szkoły Łutowski

których obserwowano pozytywny wpływ usprawniania funkcji wykonawczych na ten aspekt funkcjonowania chorych z PD.

Bardzo ważnym i interesująco omówionym zagadnieniem jest apatia, cechująca także tych chorych, a obecna w wielu schorzeniach mózgowych. Autorka podkreśla różnorodność nie tylko definicji, ale i sugerowanych mechanizmów apatii (jako trudności w inicjowaniu czy konceptualizacji działania itp.), wskazując też na [częściową] odrębność apatii i depresji. **W pełni zgadzam się z Autorką, że właściwe rozpoznanie obydwu objawów byłoby kluczowe dla, chociażby, farmakoterapii. Kryteria diagnostyczne apatii zostały opisane w tabeli 4. Tu, w rozpoznaniu apatii pojawia się wymóg (kryterium) obecności zaburzeń poznawczych, co jest dla mnie nowym aspektem problemu [w innych pracach dyskutowanym].** Mimo tych kryteriów i dotychczasowych badań oraz prób poszukiwania neuroanatomicznych korelatów podtypów apatii, Autorka formułuje wiele pytań wskazując, że różnicowanie oraz relacje przyczynowo-skutkowe apatii i dysfunkcji wykonawczych nie są klarowne.

Aby wyjaśnić relacje między deficytami poznawczymi i motywacyjnymi w PD, Autorka przywołuje m.in. model przedniego systemu uwagowego (D. Stussa), obejmującego (1) energetyzację, (2) monitoring, (3) nastawienie na zadanie, którego neuronalnym podłożem są płaty czołowe, przednia część zakrętu obręczy, układ siatkowaty. Innym objawem obecnym w PD jest anozognozja – nieświadomość m.in. objawów psychotycznych, węchowych, ruchowych czy poznawczych. Deficyty wglądu nasilają się wraz z postępem objawów neurologicznych i deficytów wykonawczych. **Rozdział ten oceniam pozytywnie, gdyż zarysowane tam zostały najważniejsze cechy funkcjonowania pacjentów z PD z odniesieniem do nowych kwestii diagnostycznych i teoretycznych.**

Rozdział III - Obciążenie i jakość życia opiekunów osób z chorobą Parkinsona

Poczucie obciążenia (określane niekiedy jako wypalenie z sił) opiekunów pacjentów z zaburzeniami neuropsychiatrycznymi jest dobrze opisane w piśmiennictwie klinicznym. Mniej znany jest problem obciążenia opiekunów chorych z PD. Opiekunowie są narażeni na różnorodne objawy psychopatologiczne, a ich determinantami są czynniki socjodemograficzne, objawy ujawniane przez chorych, zasoby opiekuna oraz uzyskiwane wsparcie. Objawy neuropsychiatryczne są najważniejszym predyktorem poczucia obciążenia u opiekunów. **Treści zawarte w tym rozdziale są bardzo dobrze uporządkowane, wykazując, że istotnych predyktorów poczucia jakości życia opiekunów chorych jest wiele (m.in. płeć czy też charakter wsparcia uzyskiwanego od innych), ale też, że**



konsekwencje obciążenia są bardzo poważne (m.in. trudności finansowe, zaburzenia zdrowia psychicznego), co opisano w tabeli 5. Autorka prezentuje także sposoby redukcji obciążenia psychofizycznego opiekunów, uznając za szczególnie wartościowy model dwuelementowy: psychoterapeutyczno-psychoedukacyjny dla opiekunów oraz terapeutyczno-rehabilitacyjny dla osób chorych. W pełni zgadzam się z Autorką zauważając, że tego typu podejście jest w Polsce raczej propozycją niż stosowanym podejściem.

W odniesieniu do treści omówionych w Rozdziale uwag krytycznych nie mam. Na marginesie jedynie zaznaczam problem tzw. rodzinnego występowania PD (familial PD) (np. DOI 10.1002/ajmg.a.20405), gdy przebieg choroby jest odmienny (wolniejszy) niż u osób ze sporadyczną formą PD, ale może dotyczyć osób z jednej rodziny. I kolejna kwestia to psychologiczne problemy rodzin/bliskich osób z PD po zabiegach DBS (wykluczone z badań Autorki).

Rozdział IV Metodologia badań własnych

W kontekście niejednoznacznych definicji apatii i relacji z funkcjami wykonawczymi, Autorka przyjmuje, że mechanizm apatii dotyczy inicjowania oraz, że istnieją (prawdopodobnie wielokierunkowe) relacje między apatią, anozognozą i deficytami EF (szczególnie systemu uwagowego) (ryc. 3). Celem badań własnych są m. in. porównania procesów regulowanych przez przedni system uwagowy (wg modelu Stussa) u osób z PD przejawiających różny poziom kondycji poznawczej (norma, MCI, demencja o łagodnym nasileniu), analiza różnic międzygrupowych w zakresie nasilenia apatii i anozognozji oraz związku między zmiennymi poznawczymi cechującymi osoby z PD a jakością życia opiekunów/bliskich tych chorych. Celom tym zostały podporządkowane szczegółowe pytania i hipotezy. **Szczególnie interesująca jest propozycja oceny procesów zaliczanych do przedniego systemu uwagowego tj. energetyzacji, monitoringu i nastawienia na zadanie oraz ich relacji z kondycją poznawczą, apatią, anozognozą i jakością życia opiekunów.**

Etapy badania są bardzo dobrze opisane; jednym z nich była ocena neurologiczna. Dokładnie omówiono kryteria włączenia osób z PD (postać idiopatyczna) do badań własnych, natomiast ocena neuropsychologiczna (sędziowie kompetentni) pozwoliła przydzielić chorych do 3 grup (norma poznawcza, MCI, otępienie). W badaniach uczestniczyli także bliscy chorych oraz, jako grupa porównawcza, osoby zdrowe, które również musiały spełniać różne kryteria. **Autorka zastosowała szeroki wachlarz technik diagnostycznych, z których część była wykonywana przez chorych, a**



część przez bliskich. Tu warto zaznaczyć procedurę zestawiania samoopisów z opiniami opiekunów, która, mimo uwag krytycznych, jest jedną z bardziej dostępnych metod weryfikacji wglądu osób z różnych grup klinicznych. Niestety, Autorka nie definiuje sposobu obliczania różnicy między dwoma pomiarami (tj. co od czego odejmowano), co ułatwiłoby później analizowanie danych. W opisie narzędzi stosowanych w badaniu opiekuna/bliskiego pojawia się informacja: **Skala apatii AS (ocena siebie oraz podopiecznego) (str. 95) – przypuszczam, że to przejęzyczenie, bo z całą pewnością opiekun musiał oceniać podopiecznego a nie siebie. W jakim celu osoby zdrowe wypełniały Kwestionariusz jakości życia WHOQOL?** Wśród technik znalazły się zarówno te o charakterze przesiewowym (MMSE) jak i krótsze podtesty przeznaczone do oceny m. in. funkcji wykonawczych. Wśród metod klinimetrycznych znalazły się rekomendowane w ocenie chorych z PD m.in. MDS-UPDRS i Skala Hoehn i Yakra. Ponadto, uwzględniono dzienną dawkę lewodopy: jest ona uzależniona od nasilenia objawów choroby i czasu jej trwania, chociaż są różne podejścia do tego zagadnienia (np. <https://doi.org/10.5114/ninp.2012.27450>). Mimo, iż generalnie odnotowuje się poprawę sprawności ruchowej i poznawczej, to wykazano rozwój dyskinez w efekcie stosowania wysokich dawek. Wątpliwości związane z dzienną dawką L-dopy jako wskaźnika funkcjonowania chorego Autorka omawia w dyskusji (str. 176).

Jedną z technik oceny była technika eksperymentalna ROBBIA służąca ocenie czasu reakcji w 3 warunkach, które odzwierciedlają funkcje przedniego systemu uwagowego (tabela 6). **Projekt oceniam jako bardzo interesujący, a na pewno uwzględniający wiele ocenianych osobno w innych doniesieniach, zjawisk. Warto wspomnieć, że grupa osób z PD i ich opiekunów była znacząca (n = 96 x 2, bo i pacjentów i ich opiekunów), do tego dopasowana była grupa porównawcza (n = 46).** Najmniej liczna była podgrupa chorych z demencją w przebiegu PD. Dokładne charakterystyki 4 grup (3 podgrupy osób z PD i porównawcza) zamieszczono w tabeli 7.

W kontekście opisu metod neuropsychologicznych warto wskazać na TMT – metoda jest znana, ale z jej wykonaniem/instrukcją wiąże się wiele wątpliwości, dotyczących m.in. tego, czy czas wykonania A i B zawierał także poprawki podejmowane przez badanych itd. Mówiąc inaczej – czas wykonania niekiedy uwzględnia tylko poprawne wykonania a niekiedy również i błędy. **Jak Autorka podeszła do tej kwestii?**



Kolejna część rozprawy to prezentacja wyników. Pierwsze analizy dotyczą energetyzacji (eksperyment ROBBIA). I tak, m.in. prosty czas reakcji był (oczywiście, najlepszy w grupie osób zdrowych) najgorszy w grupie PDD, podobnie - w zadaniu z wyborem i z wyborem i wskazówką. Jednak w tym zadaniu osoby z PD bez zaburzeń poznawczych uzyskały czas reakcji zbliżony do tego u zdrowych osób. Osobno zostały omówione wewnątrzgrupowe różnice w zakresie czasów. Chorzy w normie poznawczej zdają się mieć bardziej nasilone trudności z energetyzacją w porównaniu do osób zdrowych (potwierdzenie hipotezy H1a), jednak najbardziej rozpowszechnione problemy odnotowano w grupie osób z PD i łagodnymi zaburzeniami poznawczymi (potwierdzenie hipotezy H1b), a nie wśród osób z demencją (nieprzyjęcie hipotezy H1c). Dane te pokazano na kolejnych rycinach (rysunek 4-12). **Do prezentacji danych mam uwagę ogólną – zamieszczone na rycinach poziomy istotności (p) są elementem programu obliczeniowego R; moim zdaniem przy publikacji danych lepiej raportować w sposób typowy „p”.**

Kolejno analizowano problemy w zakresie energetyzacji wśród chorych z PD-MCI o typie wykonawczym i nie wykonawczym. Chorzy przejawiający trudności wykonawcze w przebiegu MCI cechowały się większymi trudnościami w zakresie energetyzacji niż pacjenci z MCI bez dominujących deficytów EF. Podobny schemat analiz wykorzystano w analizie monitoringu, z uwzględnieniem liczby błędów (zadania 2, 3, 4) i czasów reakcji w zależności od długości trwania interwału między bodźcami w próbach 1 i 2. Wykazano, że osoby z chorobą Parkinsona, u których zdiagnozowano lekką demencję mają mniej sprawny uwagowy system monitoringu w porównaniu do osób z chorobą Parkinsona, u których stwierdzono łagodne zaburzenia poznawcze. Nie potwierdzono założenia o stopniowo narastających zaburzeniach monitoringu u osób z chorobą Parkinsona w normie poznawczej oraz z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi. Porównania wskaźników ilustrujących nastawienie na zadanie wykazały problem nastawienia na zadanie jedynie wśród osób z PDD. **Mimo, że zmienne wskaźniki te są wymienione wcześniej (tabela 6), zabrakło tu definicji błędów fałszywie pozytywnych i błędów negatywnych.**

Bardzo interesujące są dane dotyczące apatii, uzyskane przez zestawienie samoocen chorych i ich opiekunów. Nie wykazano istotnych różnic międzygrupowych w ocenach chorych z 3 grup, jak i ocenach opiekunów tych chorych. Nie wykazano także istotnych różnic między samoopisem i opisem bliskich w 3 grupach PD. Nasilenie apatii korelowało dodatnio z czasem wykonania zadań z ROBBIA, a więc większe nasilenie apatii odczuwane przez chorych wiązało się z dłuższym czasem wykonania



zadań. Natomiast wyodrębnione wcześniej osoby przejawiające deficyty energetyzacji i bez takich deficytów nie różniły się w zakresie nasilenia apatii. Nie wykazano także różnic między osobami z MCI o typie wykonawczym i nie wykonawczym w zakresie nasilenia apatii. Podobnie, jak w przypadku apatii, także oceny deficytów wykonawczych w wersji self i informatora nie różniły się istotnie.

Interesujący jest wynik wskazujący na istnienie dodatnich korelacji między apatią i depresją, oraz ujemny między nasileniem anozognozji i depresji. Osoby z MCI o podtypie wykonawczym, mimo, że nie różniły się od osób z nie wykonawczym podtypem MCI w zakresie nasilenia anozognozji, wykazywały tendencję do niedoceniań swoich trudności, o czym świadczy różnica między samoopisem a opinią bliskich w DEX.

Kolejna część dotyczy bardzo ciekawej kwestii, tj. powiązań poczucia obciążenia opiekunów i klinicznych objawów choroby Parkinsona, w tym deficytów poznawczych. Moim zdaniem jest to jeden z ciekawszych aspektów badań własnych. Autorka wykazała takie relacje: poczucie obciążenia opiekunów jest dodatnio powiązane ze stopniem zaawansowania choroby, z nasileniem apatii oraz z różnicą między poczuciem trudności wykonawczych a opinią bliskich.

Dyskusja wyników

Dyskusja jest opracowana zgodnie z celami projektu badawczego.

Za najważniejsze wnioski uznaję:

- wskazanie, że największe deficyty monitoringu, energetyzacji i nastawienia na zadanie cechują osoby z PD i demencją,
- deficyty energetyzacji cechują głównie osoby z PD i MCI (głównie o charakterze wykonawczym). Tu Autorka przywołuje m.in. dane D. Stussa i Łurii mówiące o udziale I bloku funkcjonalnego zapewniającego odpowiedni „tonus” kory mózgu (przy czym zdaniem Łurii blok ten obejmuje głównie twór siatkowaty, układ limbiczny, przyśrodkowe części płatów czołowych i skroniowych), uszkodzenia którego prowadzą do „modalnie niespecyficznych” (uogólnionych) zaburzeń uwagi, męczliwości itp.
- spowolnienie psychoruchowe, chociaż typowe dla PD, ma niejednoznaczne mechanizmy, a wśród nich wykonawcze a nie „czysto” ruchowe.
- nasilenie apatii jest podobne u wszystkich chorych z PD, niezależnie od ich stanu poznawczego. Autorka przypomina, że w ocenie apatii posłużono się wskaźnikiem tj. różnicą między samoopisem chorego i bliskiego (skala Apathy Scale). **Zwraca uwagę, słuszną, na problem kryteriów w ocenie**



apatii tj. obecności zaburzeń poznawczych, co jest niejasnym kryterium w przypadku osób z krótkim czasem choroby, dobrze funkcjonujących poznawczo i mających „jedynie” poczucie trudności poznawczych. Zwraca także uwagę na wzajemne relacje apatia – depresja, wynikające nie tylko ze sposobu pomiaru obu zmiennych i pokrywania się itemów, ale też możliwych związków przyczynowo-skutkowych (np. obniżenie aktywności w wyniku apatii prowadzi do rozwoju zaburzeń nastroju versus obniżenie nastroju zawiera komponent apatii/abulii).

-nasilenie anozognozji w grupie PD ma związek ujemny z nasileniem depresji, co jest, chociaż oczywistym, to interesującym wynikiem.

-osoby z PD i demencją mogą nie doceniać swoich trudności wykonawczych.

-istnieją powiązania między poczuciem obciążenia opiekunów chorych a niektórymi cechami obrazu klinicznego pacjentów z PD, m.in. z apatią, anozognozą, spowolnieniem psychoruchowym, nasileniem zaburzeń ruchowych i pozaruchowych.

W końcowych partiach rozprawy Autorka omawia mocne i słabsze strony projektu oraz możliwe kierunki badań. Autorka wymieniła wszystkie istotne aspekty, zwracając uwagę i na trudności metodologiczne, i na heterogeniczność grupy PD, ale też trudności w kontroli istotnych zmiennych (np. przewaga osób z wyższym wykształceniem). To, niestety, bolączki wielu badań klinicznych.

Uwagi Autorki są cenną wskazówką dla przyszłych badań. Zwróciła uwagę na, m.in. wartość zastosowanego protokołu badań oraz trudności w ocenie objawów klinicznych, opartej na danych samoopisowych i/lub uzyskanych od bliskich. Interesująca jest opinia dotycząca zastosowanej skali apatii, nieuwzględniającej możliwych wariantów apatii (faktycznie, w aktualnym piśmiennictwie zauważa się problem adekwatnego pomiaru tego objawu).

W zakończeniu rozprawy, opisując możliwe kierunki badań, Autorka podkreśla dysfunkcje wykonawcze lub (z perspektywy neuroanatomicznej) dysfunkcje płatów czołowych jako możliwe mechanizmy problemów kognitywnych i psychiatrycznych w wielu chorobach. Faktycznie – popularny obecnie model transdiagnostyczny uznaje obecność podobnego czynnika jako mechanizmu rozwoju psychopatologii bardzo różnych jednostek nozologicznych (np. dysfunkcje wykonawcze jako istota depresji, schizofrenii, otyłości, i wielu innych).



Podsumowując, Autorka rozprawy wykazała się pogłębioną wiedzą teoretyczną w wielu obszarach tematycznych z zakresu psychologii i neuropsychologii oraz wiedzą metodologiczną. Przedłożona rozprawa doktorska to również oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, mającego zastosowanie w sferze społecznej. Moje uwagi mają na celu podniesienie jakości przyszłych publikacji.

W związku z jednoznacznie pozytywną oceną przedłożonej rozprawy doktorskiej i faktem, że spełnia ona warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478, 619, 1630), wnioskuję do Rady Naukowej Instytutu Psychologii UG o dopuszczenie mgr Pauliny Golińskiej do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora.

W osobnym piśmie wnioskuję o wyróżnienie rozprawy doktorskiej.

Prof. dr hab. Ewa Kłobas

