Gdańsk, dnia: 2021-11-15.

dr hab. n. społ. Dariusz Wieczorek
Klinika Rehabilitacji
Gdański Uniwersytet Medyczny

Recenzja pracy doktorskiej Pani magister Karoliny Kwiatkowskiej
pt. „Deficyty poznawcze u dzieci z torbielami pajęczynówki środkowego dołu czaszki."
wykonanej w Klinice Neurochirurgii Wydziału Lekarskiego CM UJ

Promotor: Prof. dr hab. Stanisław Kwiatkowski
Promotor: dr hab. Agnieszka Maryniak, prof. UW

Przedstawiona do recenzji praca ma szczególne znaczenie z uwagi na to, że powstała jako praca interdyscyplinarna. Bez współpracy specjalistów z zakresu neuropsychologii i neurochirurgii nie byłoby możliwe jej przeprowadzenie i ukończenie. Udział w pracy autorów innych specjalności podnosi wartość prezentowanych wyników i pozwala na dokonanie analiz niemożliwych do uzyskania w obrębie jednej dziedziny wiedzy. Autorce udało się zrealizować badania, których przedmiotem jest obszar zagadnień słabo poznanych, w którym każda poprawna metodologicznie praca może ukazać nieznane dotąd jeszcze zagadnienia, ważne dla tworzenia schematów diagnostyki i leczenia. Wreszcie, nieco na marginesie zasadniczej recenzji, warto zauważyć, że dziedzina wiedzy, jaką jest neuropsychologia kliniczna dziecka, jest w Polsce specjalnością rzadko wybieraną, co oznacza, że niełatwo jest się w tej dziedzinie wykształcić, a jeszcze trudniej zdobyć umiejętności, które pozwalają na publikowanie prac naukowych z tego zakresu.

Wobec interdyscyplinarnego charakteru pracy, poniższa recenzja skupi się na aspektach neuropsychologicznych i ogólnometodologicznych, co jest zgodne z zakresem kompetencji recenzenta.

Autorka, w ramach swojego doktoratu zawarła łącznie 4 opublikowane w literaturze międzynarodowej prace, z których dwie są badaniami grupowymi, a dwie studiami przypadków. Prace ściśle wiążą się ze sobą i są wynikiem jasno sprecyzowanych zainteresowań naukowych. Dzięki temu, przedstawiona na początku pracy dwudziestotrzystronicowa informacja o badaniach własnych ma charakter spójny, dotyczy jednego zagadnienia, czyli oceny stanu funkcji poznawczych i jakości życia u dzieci leczonych z powodu torbieli pajęczynówki środkowego dołu czaszki i skutkuje wzajemnie powiązanymi wnioskami zebranymi w trakcie powstawania kolejnych publikacji Autorki.

Przedstawiona na stronach 3-10 informacja o przedmiocie badań napisana została w sposób przejrzysty, z zachowaniem stosunku wynikania następujących po sobie części, przy wsparciu adekwatnie dobranej i aktualnej literatury przedmiotu. W rozdziale tym wskazuje się na wymagające jeszcze zbadania problemy, z których część jest przedmiotem badań własnych Autorki.

Przedstawiony w rozdziale opisującym metodę badań sposób doboru grupy badawczej odpowiada potrzebom pracy. Wobec faktu znacznej rozpiętości wiekowej osób badanych, warto zwrócić uwagę, że

choć niektóre metody badania funkcji poznawczych są w stanie objąć wybrany w badaniach przedział wiekowy, jest jednak wysoce prawdopodobne, że dowolny wskaźnik testowy z założenia i nominalnie oceniający tę samą czynność poznawczą u dzieci w różnym wieku, może w istocie oceniać co innego, zwłaszcza jeśli wśród badanych są pacjenci w wieku lat pięciu i siedemnastu (minima i maksima wiekowe z pracy Autorki).

Z jednej strony rozwijający się mózg może włączać do procesu rozwiązywania zadań nowe struktury dysponujące nowymi sposobami przetwarzania informacji (wynika to między innymi z faktu, że procesy mielinizacji w rozmaitych strukturach mózgowych mogą mieć odmienną chronologię), z drugiej strony zadania stosowane w różnym wieku (np. w teście inteligencji) mogą używać odmiennego zestawu bodźców. Rozwiązaniem tego problemu jest wykonywanie części analiz w podgrupach wiekowych.

Zastosowanie, wśród użytych w pracy metod, Skali Inteligencji Stanford-Binet 5 - choć nie jest to metoda dająca możliwość badania poszczególnych domen poznawczych w sposób (na ile to możliwe) niezależny od siebie - ma jednak istotne zalety:

Po pierwsze, skutki uszkodzeń mózgu u dzieci w porównaniu z dorosłymi są zwykle mniej specyficzne niż u dorosłych i dotyczą wielu domen funkcjonowania poznawczego, dlatego zastosowanie testów ściśle ukierunkowanych na poszczególne domeny funkcji poznawczych może nie spełnić oczekiwań badacza. Z drugiej zaś strony, używając wspomnianej skali, dzięki dużej liczbie prób w ramach badanych wskaźników, minimalizuje się przynajmniej wariancję błędu.

Po drugie, metoda ta posiada polskie normy dla różnych grup wiekowych, zaś w Polsce niemal nie podejmuje się badań normalizacyjnych nad metodami neuropsychologicznego badania dziecka. Oznacza to duże trudności w prowadzeniu badań diagnostycznych na potrzeby kliniczne i dodatkowo rodzi problemy przy podejmowaniu badań naukowych z zakresu neuropsychologii klinicznej dziecka.

Problemy te obrazują stopień trudności zadania, które postawiła przed sobą Autorka.

Nie budzi wątpliwości zastosowanie wybranej przez Autorkę wersji testu uczenia się werbalnego (AVLT). Odniesienie do tej metody badania pojawia się też w ostatniej części napisanego przez Autorkę wprowadzenia. Chciałbym jednak uzupełnić zawartą tam w podrozdziale 3.2 informację stwierdzającą, że: „W przypadku starszych pacjentów (po 16 r. ż.) zastosowanie może znaleźć Kalifornijski Test Uczenia się Językowego (CVLT). **W przypadku młodszych dzieci próby typu krzywa uczenia się muszą być ocenianie jakościowo lub z użyciem starszych norm np. Choynowskiego** (Choynowski & Kostro, 1977)."(podkreślenie DW)

Warto zauważyć, że wiele lat po opracowaniu Choynowskiego pojawiły się w Polsce próby testowe badające efektywność uczenia się materiału werbalnego u dzieci poniżej 16 roku życia.
„Test Uczenia się Słuchowego" (Sajewicz Radtke, 2016) ma zakres norm od 9;0 do 13;0 roku życia, a procedura badania zbliżona jest do AVLT. Z kolei „Neuropsychologiczna Diagnoza Dziecka" (Borkowska i Daniluk 2018) zawiera m.in. zadanie zapamiętywania listy słów (odtwarzanie i rozpoznawanie), w tym wersję dla dzieci czteroletnich i starszych – do 9 roku życia. Niestety, zamiast typowych norm są tam jedynie punkty graniczne dla zaburzeń/braku zaburzeń.

Wymienione metody mogą być przydatne, gdy istnieje konieczność podjęcia badań dynamicznych pozwalając uniknąć efektu uczenia się testu (por. dalej).

Powyższa uwaga nie oznacza jednak, że wybrana przez autorkę wersja AVLT (Choynowski & Kostro, 1977) jest dobrana błędnie. Ma ona istotne zalety – powszechność stosowania przekłada się tu na łatwiejszą interpretację, bowiem w przypadku AVLT neuropsycholog interpretujący wyniki dysponuje bardzo bogatą literaturą dotyczącą trafności, rzetelności i przydatności testu, zebraną w badaniach wielu grup chorych.

Pozostałe metody użyte w badaniach Autorki nie wymagają osobnych uwag.

Plan badania jednej z opublikowanych prac (druga z kolei opisywana przez Autorkę: *"Cognitive Impairment in children..."*) wymaga komentarza. W pracy tej nie udało się odnaleźć informacji dotyczącej sposobu uniknięcia efektu uczenia się metod testowych w przeprowadzonym badaniu, w którym dwukrotnie badano dzieci tymi samymi metodami. Jednocześnie, istotnym wnioskiem z pracy jest stwierdzenie znaczącej poprawy funkcji poznawczych po zabiegu.

Grupa ekspertów Amerykańskiej Akademii Neuropsychologii (Heilbronner i wsp. 2010) sugeruje, aby odnieść się do możliwości pojawienia się efektu wprawy w interpretacji wyników badań, które zawierają ocenę dynamiczną z użyciem tej samej metody testowej. U dzieci mogą dodatkowo wchodzić w grę efekty rozwojowe działające pomiędzy ocenami dokonanymi po pewnym czasie (Slade i wsp. 2008). Efekt wprawy udało się udokumentować dla trzech spośród użytych w recenzowanej pracy metod, w tym także w badaniach, w których stosowano podobny odstęp czasowy jak w pracy Autorki. Wykazywano go dla:

1) Testu Łączenia Punktów (TMT) (Dikmen i wsp.: 1999), przy czym stwierdzono, że największy efekt wprawy pojawia się przy pierwszych comiesięcznych powtórzeniach testu (Craddick i Stern 1963), jest silniejszy dla TMT B z tendencją do zanikania po około 3 miesiącach (McCaffrey 1993), nie dotyczy jedynie grup starszych wiekiem (Mitrushina i wsp.:1991).

2) Testu Ravena (badania dotyczyły wersji zaawansowanej). Przy powtarzanych badaniach obserwowano narastający efekt wprawy w serii 3 badań co 45 dni (Bors 2003).

3) Testów uczenia się i pamięci, w tym AVLT (Crawford 1989).

Efekt wprawy szczególnie komplikuje interpretację testów uczenia się i pamięci. Choć nie zawsze tak się dzieje, efekt ten dla AVLT (zapewne też dla wielu innych metod) znika po zastosowaniu wersji zastępczych testu (ibidem).

Dla niemal wszystkich użytych w pracy prób testowych tworzono w przeszłości wersje zastępcze (Standardowe Matryce Ravena, AVLT i Test Łączenia Punktów), lecz niestety, według mojej wiedzy, normalizacje polskie takich wersji nie są obecnie dostępne, zatem Autorka nie mogła skorzystać z tej możliwości. Rozwiązaniem alternatywnym jest włączenie do badania dobrze dobranej (pod względem wieku, płci i wykształcenia rodziców) grupy kontrolnej, zbadanej wielokrotnie w identycznej sekwencji czasowej i ocena, czy przyrost wyników w remisji po operacji jest większy niż wynikający wyłącznie z uczenia się testów. Badanie takie wymaga ponadto użycia metod statystycznych odnoszących się do badań pojedynczego przypadku (tzw.: *Single Case Experimental Design (SCED)*. Statystyki i podstawy teoretyczne

potrzebne do takich analiz można znaleźć w kilku pracach: Crawford i Howell (1989), Crawford i Garthwaite (2002), Crawford i wsp: (2010), (pozycja w piśmiennictwie: Crawford (2021), zawiera adres strony internetowej prof. Crawforda gdzie udostępniono też przyjazne dla użytkownika oprogramowanie przydatne w badaniach SCED). Zastosowanie powyższych rozwiązań to jedna z metod zmniejszenia wątpliwości dotyczących tego, czy w badaniu dynamicznym obserwujemy poprawę wyników, czy jedynie efekt wprawy. Problem ten pozostaje nierozwiązany w wielu obecnie publikowanych badaniach, w tym badaniach autorów o znaczącym wkładzie w rozwój neuropsychologii (jak choćby w cytowanym dalej badaniu Hillis i wsp.(2000). Wątpliwości są mniejsze, jeśli wyniki w badaniu dynamicznym pacjenta obniżają się, natomiast stwierdzenie poprawy wyników, zwłaszcza u dzieci, rodzi dodatkowe pytania.

Mimo tych ograniczeń praca zachowuje swoją przydatność dla osób podejmujących decyzję o operacji neurochirurgicznej. Zabieg neurochirurgiczny stwarza ryzyko niewielkiego pogorszenia sprawności funkcji poznawczych nawet wtedy, gdy bada się je przed i po zabiegu dwukrotnie tymi samymi testami, a choroba podstawowa ma niewielki lub pomijalny wpływ na funkcjonowanie poznawcze pacjenta (widać to np. w badaniach niekrwawiących tętniaków wewnątrzczaszkowych, gdzie możliwe jest planowe, pełne badanie neuropsychologiczne przed i po operacji (por. zwłaszcza: Hillis i wsp. 2000, przegląd systematyczny: Ghali i wsp.: 2018). W badaniach Autorki nie obserwowano obniżenia wyników po operacji. W zestawieniu z faktem, że wyniki badań funkcji poznawczych były wstępnie nieznacznie obniżone (sugerując wpływ choroby na procesy poznawcze), ukazuje to, że podjęta decyzja o zabiegu okazała się relatywnie bezpieczna dla funkcji poznawczych pacjentów.

W kolejnej pracy prezentującej studium przypadku (*Epilepsy and cognitive deterioration...*) w doborze metod testowych przydatne byłoby dodanie prób uczenia się materiału niewerbalnego (np. przestrzennego), aby móc z całą pewnością wnioskować o obniżeniu pamięci. Byłoby to użyteczne dlatego, że wyniki uczenia się materiału werbalnego (jak w AVLT) trudno jest zinterpretować jako wskazujące na zaburzenia pamięci, jeśli badany ma problemy w nazywaniu. Zaburzenia nazywania mogą wystąpić przy zachowanej zdolności uczenia się nowych informacji. Wyniki testu będą w takiej sytuacji odzwierciedlać deficyty językowe.

Niezależnie od tego, wyniki obserwacji pacjentki przedstawionej w tej pracy są niezwykle interesujące i ważne, ponieważ ukazują, że mimo braku powikłań bezpośrednio po zabiegu, zaburzenia funkcji poznawczych mogą pojawić się w terminie późniejszym, w związku czasowym z początkiem napadów padaczkowych, nawet wtedy, gdy mechanizm powstania napadów nie daje się powiązać z uszkodzeniem okołooperacyjnym. Autorzy wskazują tu na możliwy paradoksalny efekt miejscowej poprawy krążenia mózgowego. Praca udowadnia konieczność badań neuropsychologicznych przed każdym planowanym zabiegiem tego rodzaju, jak i konieczność kilkumiesięcznej obserwacji pacjentów po zabiegu, obserwacji obejmującej też badania neuropsychologiczne.

Znaczącym wkładem dwu pozostałych prac, zawierających badania grup pacjentów leczonych z powodu torbieli pajęczynówki, jest uzyskany dzięki badaniom Autorki wgląd w charakterystykę funkcji

poznawczych i jakość życia badanych dzieci. Za szczególnie interesujące można uznać wyniki pierwszej z tych prac (*Are arachnoid cysts actually clinically mute...*) sugerujące, że zaburzenia funkcji poznawczych ujawniające się w badaniach rozwoju intelektualnego dzieci, mają w tle deficyty wybiórcze obniżające ogólne wyniki. Pozwala to (zdaniem autora recenzji) mieć nadzieję, że właściwie ukierunkowana praca terapeutyczna, oparta o zachowane funkcje poznawcze, ma szanse pomóc tym dzieciom w trakcie edukacji. Kolejny interesujący wniosek dotyczy występowania u dzieci problemów odnoszących się do zasobów pamięci trwałej, którym nie towarzyszy porównywalne zaburzenie pamięci operacyjnej. Pojawia się tu pewien paradoks ukazujący, że zdolność do przetwarzania danych w pamięci operacyjnej odpowiadająca normie nie przekłada się tu na umiejętność przekazania ich i zorganizowania w pamięci semantycznej. Zjawisko takie obserwował również autor recenzji w pojedynczym przypadku podobnym do opisywanych przez Autorkę. Obserwacje te sprzyjają dalszym pytaniom badawczym, w szczególności interesujące jest to, czy mamy do czynienia z częściową utratą zasobów pamięci trwałej spowodowaną chorobą, czy też niemożnością ich nabycia.

W opinii recenzenta, wniosek ten można przełożyć też na konkretne wytyczne, w których pracę terapeutyczną z dzieckiem ogniskuje się na zasobach sieci semantycznych, a wykorzystuje w tym celu lepiej zachowane funkcje wykonawcze. Obniżenie wskaźników rozumowania ilościowego czy ukazane obniżenie funkcji wzrokowo-przestrzennych dopełniają obrazu zaburzeń u badanych dzieci – obrazu, jak sądzę, unikatowego wśród dzieci z rozmaitymi chorobami ośrodkowego układu nerwowego. Niemniej ważne są w tej pracy analizy korelacji funkcji poznawczych z danymi medycznymi – w tym szczególnie ze wskaźnikami zebranymi drogą neuroobrazowania u dzieci przed operacją. Ukazują one największą przydatność wskaźników o charakterze globalnym, zarówno odnoszących się do badań MRI (wielkość zmiany), jak i odnoszących się do badań funkcji poznawczych. Potwierdza to też dodatkowo słuszność decyzji Autorki o zawarciu w metodach badawczych skali inteligencji, której wskaźniki pozwalają na globalną ocenę funkcjonowania poznawczego.

Druga z prezentowanych prac (*The health related quality of life...*) również przyczynia się do poznania mało zbadanego obszaru zagadnień klinicznych. Brak związków miar jakości życia z obiektywnymi miarami wielkości zmian mózgowych sugerować może (w ocenie recenzenta), że istnieją istotne czynniki pozamedyczne, które mogą modyfikować oszacowania jakości życia przez badane dzieci. Autorka nie badała tu związków wskaźników jakości życia z badaniami funkcji poznawczych, choć u części dzieci mogła (jak podejrzewam) dysponować potrzebnymi danymi. Polecam uwadze Autorki tę możliwość wyjaśnienia zmienności oszacowań jakości życia u badanych pacjentów. Ważna obserwacja Autorki ukazująca, iż obniżenie jakości życia dzieci pojawia się głównie w ocenie opiekunów, pozwala (jak sądzę) na sformułowanie wniosku o konieczności objęcia opieką psychologiczną nie tylko dzieci, ale też ich rodziców. Badane dzieci (choć zapewne reagują emocjonalnie na skutki choroby) w warstwie świadomej przyjmowały zastaną rzeczywistość – w tym rzeczywistość choroby - jako jedyną znaną im opcję. Świadomość problemów mieli głównie rodzice i oni ponosili też koszta emocjonalne tej świadomości.

Należy docenić w tym miejscu wnikliwość Autorki i jej umiejętność wyszukiwania ważnych problemów podczas analizy wyników, a także umiejętność zinterpretowania uzyskanych danych w

kontekście współczesnej teorii neuropsychologicznej. Umiejętność przekształcenia „zbioru cyfr" w konkretną i praktyczną wiedzę neuropsychologiczną, przydatną także dla specjalistów innych dziedzin, jest umiejętnością rzadką i ona głównie decyduje o wartości zawartych w ramach tej pracy doktorskiej badań.

W recenzji przedstawiono szereg alternatywnych możliwości, jak i sugestii metodologicznych, które zdaniem recenzenta mogą uzupełnić warsztat badawczy Autorki, o ile zechce kontynuować badania w obrębie przedmiotu zainteresowań wyznaczonych recenzowaną pracą doktorską. Warto zwrócić uwagę na to, że mimo pewnych ograniczeń – będących w części rezultatem olbrzymich trudności ze znalezieniem i włączeniem do badania znormalizowanych w Polsce metod diagnostycznych do badań dzieci (np. do badań dynamicznych) - prace te zachowują wartość poznawczą. Należy też podkreślić, że dwie prace na grupach badanych (bardzo trudnych do zebrania), stanowiące główny trzon recenzowanego doktoratu i opublikowane w czasopismach międzynarodowych, nie zawierają w sobie identyfikowalnych problemów metodologicznych, powiązanych z neuropsychologicznymi aspektami pracy. Ich wartości poznawcze wykraczają zaś poza te najważniejsze, wskazane w recenzji.

Stwierdzam zatem, że **Pani magister Karolina Kwiatkowska przedstawiając pracę doktorską pt. „Deficyty poznawcze u dzieci z torbielami pajęczynówki środkowego dołu czaszki" spełniła wymagania ustawowe dotyczące prac doktorskich, co uzasadnia nadanie Autorce pracy stopnia doktora** i wnioskuję o dopuszczenie Pani mgr Karoliny Kwiatkowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dariusz Wieczorek

Dariusz Wieczorek

Piśmiennictwo:

1. Borkowska A.R., Daniluk B. (2018). *Neuropsychologiczna Diagnoza Dziecka (NDD)* [wyd.:] Pracownia Testów Psychologicznych i Pedagogicznych, Gdańsk.
2. Bors, D. A., & Vigneau, F. (2003). *The effect of practice on Raven's Advanced Progressive Matrices.* Learning and Individual Differences, 13(4), 291–312. doi:10.1016/s1041-6080(03)000
3. Craddick, R. A., Stern, M. R. (1963). *Practice Effects on the Trail Making Test. Perceptual and Motor Skills*, 17(3), 651–653. doi:10.2466/pms.1963.17.3.651
4. Crawford J. (2021) https://homepages.abdn.ac.uk/j.crawford/pages/dept/SingleCaseMethodology.htm (dostęp z dnia 2021-11-05)
5. Crawford, J. R., & Garthwaite, P. H. (2002). *Investigation of the single case in neuropsychology: confidence limits on the abnormality of test scores and test score differences.* Neuropsychologia, 40(8), 1196–1208. doi:10.1016/s0028-3932(01)002
6. Crawford, J. R., & Howell, D. C. (1998). *Comparing an Individual's Test Score Against Norms Derived from Small Samples.* The Clinical Neuropsychologist, 12(4), 482–486. doi:10.1076/clin.12.4.482.724
7. Crawford, J. R., Garthwaite, P. H., & Porter, S. (2010). *Point and interval estimates of effect sizes for the case-controls design in neuropsychology: Rationale, methods, implementations, and proposed reporting standards.* Cognitive Neuropsychology, 27(3), 245–260. doi:10.1080/02643294.2010.513
8. Crawford, J. R., Stewart, L. E., & Moore, J. W. (1989). *Demonstration of savings on the AVLT and development of a parallel form.* Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 11(6), 975–981. doi:10.1080/01688638908400950
9. Dikmen S. S., Heaton R. K., Grant I., Temkin .N R. *Test-retest reliability and practice effects of expanded Halstead-Reitan Neuropsychological Test Batter.* J Int Neuropsychol Soc 1999 May;5(4):346-56. doi:10.1017/S1355617799544056
10. Ghali, M. G. Z., Srinivasan, V. M., Wagner, K., Rao, C., Chen, S. R., Johnson, J. N., & Kan, P. (2018). *Cognitive sequelae of subarachnoid hemorrhage, cerebral aneurysm treatment, and neuropsychological assessment.* World Neurosurgery. doi:10.1016/j.wneu.2018.06.178
11. Heilbronner, R. L., Sweet, J. J., Attix, D. K., Krull, K. R., Henry, G. K., & Hart, R. P. (2010). *Official position of the American Academy of Clinical Neuropsychology on serial neuropsychological assessments: the utility and challenges of repeat test administrations in clinical and forensic contexts. The Clinical Neuropsychologist, 24(8), 1267–1278.* doi:10.1080/13854046.2010.526785
12. Hillis, A. E. (2000). *Cognitive impairments after surgical repair of ruptured and unruptured aneurysms.* Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 69(5), 608–615. doi:10.1136/jnnp.69.5.608
13. McCaffrey, R. (1993). *Effects of repeated neuropsychological assessments.* Archives of Clinical Neuropsychology, 8(6), 519–524. doi:10.1016/0887-6177(93)9005
14. Mitrushina, M., Satz, P. (1991). *Effect of repeated administration of a neuropsychological battery in the elderly.* Journal of Clinical Psychology, 47(6), 790–801. doi:10.1002/1097-4679(199111)47:6<790::aid-jclp2270470610>3.0.co;2-c
15. Sajewicz-Radtke U., Formela M. (2016). *Test Uczenia się Słuchowego (TUS).* [wyd.:] Pracownia Testów Psychologicznych i Pedagogicznych, Gdańsk.
16. Slade, P. D., Townes, B. D., Rosenbaum, G., Martins, I. P., Luis, H., Bernardo, M., … DeRouen, T. A. (2008). *The serial use of child neurocognitive tests: Development versus practice effects.* Psychological Assessment, 20(4), 361–369. doi:10.1037/a0012950