

## OCENA

### **Rozprawy doktorskiej mgr Agnieszki Ondruch**

#### **p.t. " Mózgowa reprezentacja mowy i sprawności werbalne u dzieci z półkulowymi ogniskowymi lezjami ośrodkowego układu nerwowego. Badania z wykorzystaniem funkcjonalnego rezonansu magnetycznego"**

Przedstawiona do oceny praca podejmuje interesujący i niezwykle ważny w planowaniu leczenia chirurgicznego w zakresie tzw. elokwentnych obszarów mózgu temat, oceny sprawności werbalnych i ich reprezentacji korowej u dzieci z półkulowymi ogniskami uszkodzeń ośrodkowego układu nerwowego

Badanie neuropsychologiczne stanowi integralny element diagnozy przedoperacyjnej pacjentów z ogniskowymi zmianami półkulowymi o.u.n. W przypadku uszkodzeń położonych w pobliżu okolic związanych z mową, dane te są pomocne przy ocenie przewagi stronnej dla funkcji językowych. Próba ustalenia dominacji półkulowej dla funkcji werbalnych na podstawie lateralizacji w obrębie ciała oraz występujących deficytów poznawczych lub ich braku jest jednak obarczona ryzykiem błędu, zwłaszcza w odniesieniu do dzieci, u których dochodzi do nałożenia się procesów rozwojowych, niedojrzałości układu nerwowego oraz dynamicznych mechanizmów plastyczności młodego mózgu. Z tego powodu zastosowanie nowoczesnych technik obrazowania pracy mózgu, takich jak funkcjonalny rezonans magnetyczny, jest szczególnie istotne u pacjentów pediatrycznych. Wprowadzenie w diagnozie przedoperacyjnej u dzieci z patologią o.u.n. badań czynnościowych, pozwalających obserwować aktywność mózgu podczas wykonywania określonych czynności poznawczych, stanowi także źródło wiedzy na temat rozwoju półkulowej reprezentacji mowy. Autor w przedstawionej do recenzji pracy doktorskiej analizuje zaburzenia funkcji werbalnych występujących u dzieci z ogniskowymi zmianami półkulowymi o.u.n., w odniesieniu do uzyskanych w badaniu czynnościowym informacji o mózgowej reprezentacji mowy.

Temat ten ma trudne do przecenienia znaczenie zarówno dla praktyki - rozpoznawania i bezpiecznego leczenia operacyjnego dzieci z uszkodzeniami o.u.n., jak i dla poszerzenia wiedzy o funkcjonowaniu dojrzewającego mózgu człowieka, możliwościach kompensacyjnych oraz plastyczności. Podejmowane zagadnienie jest oryginalne, a poddana

opracowaniu grupa pacjentów w pełni upoważnia autora do wyciągnięcia wniosków mogących wpłynąć na sposób postępowania chirurgicznego, a może przede wszystkim na poprawę jakości życia pacjentów poddawanych leczeniu operacyjnemu ogniskowych uszkodzeń w zakresie „kory elokwentnej”.

Praca składa się z 9 rozdziałów i układ jej jest typowy dla rozpraw doktorskich. Praca zawiera 99 stron maszynopisu, jest ilustrowana 15 rycinami, tabelami i wykresami. Piśmiennictwo obejmuje 155 pozycji.

Jednym z ważnych rozdziałów ocenianego opracowania jest wstęp, będący szerokim przeglądem wiedzy, opartym na współczesnym piśmiennictwie, na temat lateralizacji w ujęciu rozwojowym i plastyczności mózgu. Istotnym z punktu widzenia dalszej części rozprawy jest zawarta w tej części pracy charakterystyka tzw. plastyczności mózgu. Autor szczegółowo przedstawia współczesne poglądy dotyczące dwóch rodzajów - plastyczności rozwojowej i kompensacyjnej, mających szczególne znaczenie dla omawianej w pracy tematyki. Poczesne miejsce we wstępie zajmuje tematyka związana z metodą zastosowaną przez doktorantkę w pracy badawczej - funkcjonalnemu rezonansowi magnetycznemu mózgu w lokalizacji ośrodków mowy u pacjentów w wieku rozwojowym. Przedstawia również wykorzystanie wyników tych badań w klinice – planowaniu i wykonywaniu zabiegu operacyjnego. Rozważania na temat zastosowań praktycznych wyników fMRI oparte na współczesnym piśmiennictwie, jak i doświadczeniu ośrodka, w którym prowadzone były badania, doktorantka kończy także trafną konstatacją: „Zastosowanie fMRI w psycholingwistyce, mimo pewnej rewolucji jakiej już dokonało, prowadzi raczej do postawienia pytań na temat mózgowej reprezentacji funkcji językowych, niż na nie odpowiada”. W tym miejscu jako czytelnikowi i recenzentowi brakuje nieco w opisie metody funkcjonalnego MRI krótkiej charakterystyki organizacji ośrodków mowy oraz możliwości i granic obrazowania współczesnego metodami fMRI czy DTI – np. traktografii pęczka łukowatego.

Dysponując różnorodnym materiałem klinicznym doktorantka przeprowadziła badania o charakterze eksploracyjnym, pod kątem uzyskania odpowiedzi na postawione następujące hipotezy badawcze:

1. *U dzieci ze zmianami półkulowymi występują odmiennie wzorce lateralizacji mowy niż u osób zdrowych;*
2. *Występowanie transferu wewnątrzpółkulowego bądź międzypółkulowego zależy od wieku, w jakim pojawiła się u dziecka zmiana patologiczna oraz jej charakteru;*
3. *Wczesny transfer sprawności werbalnych pozwala na prawidłowy rozwój mowy u dziecka;*

4. *Zaburzenia mowy u dzieci z lezjami półkulowymi mogą wynikać z utraty określonej sprawności na skutek uszkodzenia struktury kontrolującej tę sprawność, bądź trudności w przyswajaniu nowych umiejętności, związanych z uszkodzeniem mózgu;*
5. *Dominacja strony ciała oraz występowanie zaburzeń mowy bądź ich brak są pomocne przy określeniu półkulowej dominacji sprawności werbalnych.*

W części poświęconej metodyce autorka przedstawia dwa zasadnicze kryteria doboru grupy badanej, na które składały się: 1. lokalizacja zmiany patologicznej bądź planowana droga dostępu operacyjnego stanowiąca potencjalne ryzyko wystąpienia zaburzeń w zakresie funkcji werbalnych i 2. dolną granicę wieku włączenia do badań ustalono na 8 lat, z uwagi na procedurę badań czynnościowych, wymagającą od pacjentów współpracy i koncentracji w uciążliwych warunkach.

Badania prowadzono w Klinice Neurochirurgii Instytutu Centrum Zdrowia Dziecka. Miały one charakter kliniczny, ich celem było przygotowanie chorego do operacji przez co stanowiły integralną część diagnostyki przedoperacyjnej u pacjentów z rozpoznaniem ogniskowej zmiany półkulowej o.u.n. Dane zbierano w sposób prospektywny. Badanie każdego dziecka miało charakter dwuetapowy. W pierwszym etapie przeprowadzono badanie neuropsychologiczne. Uzyskane w badaniu wyniki oraz dane kliniczne stanowiły podstawę do zaplanowania drugiej części badania - procedury fMRI. Badaniami objęto 23 dzieci, 10 dziewcząt i 13 chłopców, w wieku od 8 do 18 lat. Grupa ta została wyodrębniona na podstawie ścisłych kryteriów doboru chorych, które włączały do oceny prawie wyłącznie tych pacjentów, u których procesy „uszkodzające” miały charakter prawdopodobnie wrodzony, a umiejscowione były w obrębie okolic tzw. kory mownej od najwcześniejszych etapów obejmujących rozwój mózgowia. Z wyjątkiem trzech guzów biologicznie agresywnych w 20 przypadkach wrodzony charakter procesu lub jego wieloletni rozwój mógł prowadzić do transferu międzypółkulowego wyspecjalizowanych dla sprawności werbalnych obszarów. Właśnie ta cecha recenzowanej pracy warunkuje jej wyjątkową oryginalność na tle innych, dostępnych w literaturze. Z drugiej strony do neuropsychologa kierowani byli chorzy, u których z góry po ocenie morfologii w badaniu MRI podejrzewano istnienie takich zaburzeń, a więc dobór grupy „skażony był grzechem” tylko specyficznie zlokalizowanych zmian ocenianych na podstawie arbitralnej decyzji neurochirurga .

W kolejnym rozdziale pracy przedstawiono szczegółowe opracowanie zebranego materiału i wyniki prowadzonej analizy. Rezultaty zaprezentowane są w sposób czytelny, przy pomocy licznych tabel i wykresów obrazujących analizę badanych czynników, a autor posługuje się nimi w sposób właściwy. W badanej grupie stwierdzono zbliżoną częstość występowania

prawopółkulowej (39%) i lewopółkulowej (35%) dominacji dla sprawności werbalnych, reprezentacja obustronna występowała u 25% dzieci. Trudności w zakresie sprawności werbalnych zdiagnozowano u połowy pacjentów. Nie stwierdzono zależności pomiędzy obecnością zaburzeń językowych a umiejscowieniem lezji w półkuli dominującej vs. niedominującej dla mowy. Analiza wyników uzyskanych w badaniu neuropsychologicznym w odniesieniu do danych pochodzących z badań fMRI pokazała, że występowanie zaburzeń językowych, bądź ich brak, ani też dane na temat dominacji strony ciała, nie mogą być podstawą do orzekania o półkulowej dominacji dla mowy u pacjentów pediatrycznych ze zmianami półkulowymi o.u.n. Obserwowane u badanych dzieci trudności językowe nie miały charakteru afazji, rozumianej jako utrata zdolności wcześniej opanowanych, ale świadczyły raczej o nieprawidłowym rozwoju mowy, jaki następował w wyniku zadziałania wczesnego czynnika uszkodzającego o.u.n.

W dyskusji autor omawia uzyskane wyniki i odnosi je do danych z literatury umiejętnie interpretując znaczenie własnych obserwacji. Ten rozdział ocenianej rozprawy dowodzi, że autor nie tylko umie dyskutować ale i ma do tego mocne podstawy w postaci bogatego, rzetelnie zebranego materiału. Za niezwykle ważne uważam podkreślenie znaczenia uzyskanych wyników dla praktyki klinicznej, przede wszystkim, to iż dane na temat dominacji strony ciała, nie mogą być podstawą do orzekania o półkulowej dominacji dla mowy. Uzyskane przez doktorantkę wyniki badań stanowią potwierdzenie stanowiska, iż specjalizacja półkulowa dla sprawności werbalnych ma charakter wrodzony. Niedoskonałość transferu międzypółkulowego przy bardzo wczesnych uszkodzeniach mózgu, której wyrazem jest nie w pełni prawidłowy rozwój mowy, wzmacnia tezę, iż półkule mózgowe nie są ekwipotencjalne.

Autorka bardzo ostrożnie wyciąga wnioski z dokonanej analizy, która ze względu na małą liczebność grupy badanej uniemożliwiła przeprowadzenie porównań statystycznych pomiędzy poszczególnymi podgrupami pacjentów. Uzyskane rezultaty mają jednak wartość kliniczną, zarówno dla diagnozy okołoperacyjnej jak i planowania leczenia. Wnoszą też istotny wkład w rozumienie mechanizmów kompensacyjnych, jakie zachodzą u dzieci z ogniskowymi zmianami o.u.n. Wnioski wynikają z uzyskanych wyników analizy materiału i odpowiadają na postawione we wstępie hipotezy badawcze.

Praca jest napisana w sposób przejrzysty, bardzo dobrym, zrozumiałym językiem. Przedstawione wyniki są przekonująco udokumentowane, a wnioski końcowe wynikają

logicznie z całości materiału. Dodatkowo na korzystną ocenę pracy wpływa bardzo dobra dokumentacja ikonograficzna.

Pracę oceniam bardzo pozytywnie, ze względu na przedstawienie ważnego problemu z pogranicza medycyny klinicznej wieku rozwojowego i neuropsychologii, dotychczas nie omawianego w piśmiennictwie polskim. Praca ta jest oryginalnym, samodzielnym rozwiązaniem zagadnienia naukowego, wnosi nowe elementy poznawcze oraz praktyczne do dziedziny, której dotyczy. Autor wykazał umiejętność samodzielnej pracy naukowej, właściwych metod analizy wyników oraz posługiwania się piśmiennictwem.

Reasumując stwierdzam, że praca mgr Agnieszki ONDRUCH p.t. " Mózgowa reprezentacja mowy i sprawności werbalne u dzieci z półkulowymi ogniskowymi lezjami ośrodkowego układu nerwowego. Badania z wykorzystaniem funkcjonalnego rezonansu magnetycznego", spełnia wymagania stawiane pracom doktorskim i odpowiada warunkom określonym w ustawie z dnia 14 marca 2003 r.o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 15 poz.595)

Z tego względu mam zaszczyt przedstawić wniosek do Wysokiej Rady Wydziału Psychologii Uniwersytetu Warszawskiego o przyjęcie w/w pracy doktorskiej oraz dopuszczenie mgr Agnieszki Ondruch do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. med. Marcin Roszkowski

  
Kierownik Kliniki Neurochirurgii

IPCZD