

prof. dr hab. Joanna Seniów
Pracownia Neuropsychologii Klinicznej
II Kliniki Neurologicznej
Instytut Psychiatrii i Neurologii
e-mail:seniowj@ipin.edu.pl

Warszawa, 23 stycznia 2018 r.

RECENZJA

rozprawy doktorskiej mgr Bogny Szymańskiej

pt. "Funkcje neuropsychologiczne u młodszych i starszych mężczyzn zakażonych wirusem HIV w dobie wysoce skutecznej terapii antyretrowirusowej"

Celem oryginalnej pracy badawczej Doktorantki jest psychometryczna ocena funkcjonowania poznawczego oraz samoopisowa charakterystyka stanu emocjonalno-afektywnego i jakości życia w grupie leczonych osób zakażonych wirusem HIV. Autorka podejmuje też próbę analizy czynników bio-psycho-społecznych, które mogą być odpowiedzialne za powstawanie zaburzeń w wymienionych domenach.

Podjęcie tego tematu, szeroko nakreślonego neuropsychologicznie, jest uzasadnione m.in. ze względu na fakt, że zgromadzona dotychczas wiedza jest konkluzywnie niespójna merytorycznie (por. rozdz. „Przegląd Literatury”), a problem dotyczy zwykle chorych w szczytowym okresie aktywności zawodowej i społecznej. Dla badacza zrealizowanie przyjętego celu jest dużym wyzwaniem ze względu na heterogeniczną populację pacjentów i złożony mechanizm zmian mózgowych w infekcji HIV (procesy zapalne i niezapalne) i ich skutki poznawczo-behawioralne.

Od czasu (1995-1996) wprowadzenia wysoce aktywnych terapii antyretrowirusowych (HAART) progresja infekcji HIV w obszarze mózgowia znacznie zmieniła się, co objawia się m.in. zmniejszeniem liczby pacjentów doświadczających głębokich dysfunkcji poznawczo-behawioralnych, spełniających kryteria demencji. Obecnie wiele leczonych osób nie ujawnia żadnej albo znaczącej

w życiu codziennym patologii funkcjonowania w zakresie szeroko rozumianego zachowania lub mają łagodne formy deficytów, często tylko w wybranych domenach neuropsychologicznych. Stan taki wymaga stosowania w ocenie czułych narzędzi pomiaru i unikania stereotypów w myśleniu diagnostycznym. Doktorantka realizując badania własne wydaje się w pełni rozumieć te problemy.

Wraz z wydłużeniem się okresu przeżycia osób zarażonych wirusem HIV powstaje też pytanie o różnice w funkcjonowaniu poznawczo-behawioralnym chorych młodszych i starszych. U tych drugich, na możliwe deficyty wynikające ze specyficznej patologii mózgowia wywołanej HIV, może nakładać się naturalny (lub patologiczny) proces starzenia się, modyfikując efektywność funkcjonowania poznawczego oraz emocjonalno-afektywnego. Ten problem dostrzega Doktorantka, dlatego wiek wprowadza jako kontrolowaną zmienną badawczą.

Zagadnienie podjęte w pracy jako główne hipotetycznie może być komplikowane przez wpływ terapii antyretrowirusowej (HAART) na funkcjonowanie mózgu, a więc też na efektywność czynności poznawczo-afektywnych. Ten fakt Doktorantka bierze pod uwagę w swojej pracy. Badania neuropatologiczne z ostatnich dekad wstępnie ujawniają m.in. nieobserwowane wcześniej zmiany lokalizacji stanów zapalnych w mózgowiu u leczonych chorych z HIV. Dane sugerują, że lokalizacja patologii przesuwa się u osób leczonych antyretrowirusowo ze struktur podkorowych (jąder podstawy) do hipokampa i otaczającej kory śródwęchowej i skroniowej (Scaravilli i wsp., 2007; Anthony i wsp., 2006). Dodatkowo, pojawiają się doniesienia, że u chorych leczonych (HAART) podnosi się stężenie białek Tau i beta amyloidu w hipokampie i innych strukturach (Anthony i wsp., 2008; Valcour i wsp., 2004; Giunta i wsp., 2011), co zwykle ujawniane jest w chorobie Alzheimera. W dobie przed wprowadzeniem HAART takich neuropatologicznych znalezisk nie ujawniano, co może oznaczać przyspieszenie procesu starzenia się leczonych osób.

W celu uporządkowania opisów i kategoryzacji niesprawności neuropsychologicznej przy zakażeniu HIV, gremia medyczne stworzą różne klasyfikacje. Bazują one zwykle na kryteriach medycznych, obejmujących też przesiewową ocenę stanu poznawczo-behawioralnego i są często podstawą wyodrębniania podgrup chorych w badaniach naukowych i epidemiologicznych.

Choć potrzeba takich klasyfikacji jest zrozumiała w wielu aspektach medycznych, dla neuropsychologa klinicysty mają pewne cechy uproszczenia. Funkcjonowanie w zakresie zachowania jest wysoce zindywidualizowane przedchorobowo, na co przy zakażeniu HIV nakłada się różnie nasilona patologia mózgowia. U osób z wysoką sprawnością intelektualną wyjściowo, nawet jeśli choroba lekko ją osłabi, ujawnienie tej zmiany jest trudne do uchwycenia w typowej ocenie psychometrycznej, bowiem wyniki testów wciąż mogą pozostawać w obszarze norm wiekowych. Zatem ważne jest zwrócenie uwagi również na subiektywne skargi chorego i jego obserwacje co do swej sprawności w naturalnych sytuacjach życiowych. Jest to istotne szczególnie u osób, u których np. obowiązki zawodowe wymagają wysokiej sprawności intelektualnej, a ta przeciętna już nie wystarcza, choć w sensie medycznym nie ma podstaw do rozpoznawania patologii. W pracy zwrócono uwagę na ten aspekt problemu, wprowadzając pomiar tzw. samoopisowy w zakresie funkcjonowania emocjonalnego oraz jakości swego życia.

W aspekcie formalnym, recenzowana praca jest przygotowana według zasad powszechnie przyjętych w rozprawach doktorskich oraz w raportach z badań klinicznych. W *Części I. Przegląd literatury* Autorka szczegółowo, z odniesieniem do licznych pozycji piśmiennictwa tematu, przedstawiła ogólną charakterystykę zakażenia HIV, opis funkcjonowania neuropsychologicznego osób chorych przed i po wprowadzeniu HAART oraz wybrane związki przyczynowo-skutkowe między obrazem klinicznym a czynnikami bio-psycho-społecznymi. Odnośnie do tej części pracy, którą oceniam generalnie pozytywnie, mam kilka uwag krytycznych natury merytorycznej i lingwistyczno-stylistycznej. Oto tylko wybrane przykłady: (str. 12), „... encefalopatia związana była głównie w częstym występowaniu chorób oportunistycznych toczących się **na terenie OUN**”, (str. 19) „... Baddleya i Hitcha stworzyli ...” ; powinno być : Baddley i Hitch, (str.21) „**Zaburzenia językowe, w szczególności ekspresja mowy, są typową cechą zaburzeń poznawczych wśród osób zakażonych HIV**”. Tu prośba do Doktorantki o komentarz: czy aby to niefortunne uogólnienie nie wynika z częstego stwierdzania w populacji HIV+ słabych wyników w Teście Fluencji Słownej? Zadanie testowe bada w tym przypadku efektywność strategii przeszukiwania zasobów pamięci semantycznej i dlatego uznaje się je jako sprawdzające system wykonawczy.

Na str.13 Doktorantka pisze: „.... infekcja HIV obejmuje **zaburzenia poznawcze o profilu „podkorowym”**”. Interesujące było by dla mnie jak Doktorantka rozumie, w świetle aktualnej wiedzy, określenie „profil podkorowy” vs „korowy” zaburzeń poznawczych.

Na stronie 31 przedstawiono 3 stadia niesprawności poznawczej chorych z HIV. Dwa pierwsze stadia w tekście mają, moim zdaniem, błędne tłumaczenie z j. angielskiego. Termin *asymptomatic neurocognitive impairment* – moim zdaniem - powinien po polsku brzmieć „brak zaburzeń poznawczych, a nie „asymptomatyczne zaburzenia neuropsychologiczne”, co brzmi kontrowersyjnie w sensie klinicznym. Poza tym, opis kliniczny budzi też moje zastrzeżenia jako klinicysty (proszę Doktorantkę o opinię na temat, że wynik ilościowy testu poniżej 1 odchylenia standardowego od średniej dla populacji odpowiedniej demograficznie uznaje się za zaburzenie mierzonej funkcji (str. 31).

Na str. 40 budzi moje lekkie zdziwienie zdanie : „Na występowanie i głębokość zaburzeń neuropsychologicznych wpływ mają także czynniki niezależne od zdrowia pacjenta, m.in. środowiskowe i demograficzne. Do najważniejszych można zaliczyć: wiek, płeć, **preferencję seksualną, rasę**, poziom edukacji, warunki społeczno-ekonomiczne i zatrudnienie, a także status rodzinny i możliwości wsparcia społecznego” . Proszę Doktorantkę o własny komentarz odnośnie do związków funkcjonowania poznawczego i emocjonalnego z podkreślonymi przeze mnie cechami.

Zdanie (str. 44) „Badania potwierdziły, że zarówno cechy osobowości neurotycznej i **ograniczenie świadomości** stanowiły ważne czynniki ryzyka zakażenia podejmując ryzykowne zachowania seksualne wśród MSM”. O jakie ograniczenia świadomości chodzi ?; czy ten termin jest użyty w sensie medycznym, czy innym ?

Na tej samej stronie (44), ostatni akapit zawiera zdanie, które mnie zainteresowało. Wynika z niego, że mężczyźni, którzy utrzymują kontakty seksualne z innymi mężczyznami mają „..... **wyższe zdolności intelektualne, przed zakażeniem, które to cechy mogą wyróżniać tę subpopulację**”. Wprawdzie Autorka powołuje się na piśmiennictwo, z którego ta treść jest zaczerpnięta, ale ciekawa byłabym Jej opinii na ten temat, w kontekście danych z literatury. Jest to ważne,

choćby w kontekście pracy Doktorantki, która pisze (str 48), że do badań „włączono grupę mężczyzn homoseksualnych, jako najbardziej reprezentatywną populację w polskiej epidemii HIV”.

Na str. 81 (pod tabelą) angielski skrót MND (mild neurocognitive disorder) jest nieprawidłowo przetłumaczony jako „pośrednie zaburzenia neuropsychologiczne”; powinno być „łagodne zaburzenia poznawcze”.

Moje opinie o Rozdziale I pracy, ze zrozumiałych względów nie obejmują treści *stricte* medycznych (neurofizjologicznych i farmakologicznych), które - jestem o tym przekonana - podlegały sprawdzeniu przez współpromotora, będącego lekarzem. Mimo pewnych niedoskonałości, rozdział zawiera obszerny przegląd piśmiennictwa, obrazujący stan aktualnej wiedzy dotyczący tematu pracy.

Część II pracy zawiera opis badań własnych, z przedstawieniem ich celu, problematyki, pytań badawczych, hipotez, procedury badania, charakterystyki osób badanych, metod pomiaru zmiennych kontrolowanych, wyników, ich opracowania statystycznego oraz dyskusji uzyskanych rezultatów. Przedstawienie tych zagadnień jest bardzo szczegółowe, zgodne z formalnymi zasadami raportowania badań naukowych i w zasadniczej swej istocie poprawne (nieliczne niedoskonałości lingwistyczne czy stylistyczne pomijam, jako nie umniejszające wartości pracy).

Schemat projektu jest typowy dla przesiewowej oceny szerokiego spektrum zmiennych neuropsychologicznych w określonej populacji chorych. Ten typ badania jest popularny szczególnie w naukach medycznych. Choć ze wszech miar poprawny i pożyteczny, pozwala bardziej na ujawnienie trendów w charakterystyce pacjentów, wprowadza zatem pewne ograniczenia we wnioskowaniu. Grupy chorych dobrane wg jednostki chorobowej są zwykle wysoce heterogeniczne (różny typ indywidualnego przebiegu choroby, różne jej etapy, odmienna lokalizacja patologii w mózgowiu, zindywidualizowane cechy przedchorowe itp.). Taki projekt w mniejszym stopniu sprzyja przeprowadzeniu pogłębionej neuropsychologicznej analizy w kontekście związku mózg-zachowanie, ale tworzy konieczną bazę dla przyszłych bardziej szczegółowych badań.

W pracy postawiono 4 pytania badawcze uzasadnione z naukowego punktu widzenia, do każdego sformułowano kilka hipotez (1-4). Niektóre pytania są – w

mojej subiektywnej ocenie - sformułowane „zbyt ambitnie” czyli przekraczają możliwości wyczerpującego odpowiedzenia na nie na podstawie jednego badania (np. „Czy i jakie czynniki kliniczne, neurobiologiczne, psychologiczne oraz społeczne wykazują istotny związek ze sprawnością poznawczą, emocjonalną i jakością życia u osób z HIV+”). Jest to pytanie obszerne znaczeniowo i trudne jeśli by, poza poszukiwaniem związku statystycznego (współwystępowania), szukać związków przyczynowo-skutkowych. W odniesieniu do niektórych hipotez, zawarte w nich zbyt ogólne terminy również ograniczają możliwość ich weryfikacji. Przykład takiego terminu: str . 50, hipoteza 5: „Efekty współwystępowania czynników zakażenia HIV i wieku na procesy poznawcze, emocjonalne, jakość życia i **stan mózgu** mogą być zarówno niezależne jak i interakcyjne”.

Ponieważ dobór badanych nie obejmował chorych w stanach cięższych (rekrutacja osób leczonych głównie w poradni), a także znaczącej liczby chorych nie mających kontaktów homoseksualnych, konkluzje mają swoje ograniczenia, co może wyraźniej należało by podkreślić w końcowych wnioskach. W przyszłych badaniach (dużych, wielośrodkowych) warto wprowadzać zasady randomizacji i stratyfikacji przy doborze chorych.

Procedura badawcza jest zaplanowana i zrealizowana prawidłowo. Obszar analizowanego funkcjonowania poznawczego, emocjonalno-afektywnego jak i społecznego jest imponująco szeroki. Dobór narzędzi pomiaru zmiennych neuropsychologicznych jest dokonany z dużą starannością; są to testy i kwestionariusze powszechnie uznane i stosowane, posiadające polską adaptację. Ich szczegółowy opis w tekście (niezależnie od odsyłaczy do podręczników testowych) pomaga czytelnikowi śledzić tok rozumowania badacza przy podejmowaniu decyzji co do wyboru narzędzi. Ta część pracy jest wzorowa.

Uzyskane wyniki przedstawiono w sposób uporządkowany, wg kolejności pytań i hipotez badawczych. Uśrednione rezultaty testów i wyniki analiz statystycznych zaprezentowano w czytelnych tabelach. Czytając ten rozdział, poza uznaniem dla dużej liczby obliczonych korelacji, miałam jednak czasem odczucie, że nie wszystkie mierzone związki są równie ważne klinicznie czy frapujące poznawczo, (szczególnie jeśli nie możemy potwierdzić ich związku przyczynowo-skutkowego a tylko współwystępowanie). Może warto było dokonać większej selekcji

poszukiwanych związków. Przykładowo, na str. 105 Autorka pisze: „**Wyższa ocena jakości życia ma także pozytywny związek ze zdolnościami werbalnymi, czyli im wyższy wynik w zakresie zdolności językowych, tym wyższa ocena jakości życia u osób z HIV+**”. Czy nie jest to aby związek dość przypadkowy? Poza wszystkim, w projekcie ocena zdolności językowych nie dotyczyła sprawności językowych *per se*, rozumianych jako funkcje komunikacyjne (zastosowany m.in. test Fluencji Słownej jest wskaźnikiem efektywności systemu wykonawczego).

Rozdział *Dyskusja wyników i wnioski* jest obszerny (30 stron), zorganizowany formalnie w odniesieniu do hipotez badawczych. Wyniki Autorka interpretuje zarówno w kontekście swojego badania jak i prac innych badaczy. Większość opinii ma dobre uzasadnienie w świetle uzyskanych danych. Zdarzają się jednak takie, które wskazują na mniejsze doświadczenie Doktorantki w interpretacji danych naukowych i w rozumowaniu klinicznym. Przykładowo (str. 109), dlaczego prakcja miała by być funkcją li tylko korową, skoro np. pamięć proceduralna dla złożonych czynności ruchowych jest regulowana w dużym stopniu przez prążkowie (?), a zdolność uwagi jest zdolnością podkorową (?). Wszystkie czynności poznawcze są wielce złożone i regulowane przez hierarchicznie zorganizowane neuronalne systemy korowo-korowe i korowo-podkorowe. To obecnie opinia przyjmowana powszechnie w neuropsychologii.

Autorka ze szczegółami przedstawia ujawnione w testach deficyty chorych w badanych obszarach, choć moją uwagę jeszcze bardziej zwrócił fakt, że wielu chorych nie ma żadnych zaburzeń w analizowanej sferze funkcjonowania. Te dość wysokie procenty pacjentów nie odbiegających od zdrowych w kontekście funkcjonowania poznawczo-behawioralnego warto by bardziej podkreślić w wynikach końcowych.

Zmienna *stan mózgu* pozostaje w naturalnym, oczywistym związku ze stanem neuropsychologicznym. W projekcie kontrolowano objętość korową istoty białej i istoty szarej mózgowia, natomiast w populacji HIV+ prawdopodobnie ważniejsza dla badanych związków jest zaburzona fizjologia mózgu a nie jego struktura, co można by podkreślić we wnioskach końcowych.

Interesujący jest wynik pracy poświadczający, że subiektywna jakość życia osób z HIV+ oraz zdrowych nie różni się (str. 111). Prawdopodobnie czynnikami

wpływających na taki stan jest wysoka jakość opieki medycznej oraz coraz bardziej akceptujące postawy społeczne (to podkreśla Autorka), ale podejrzewam, że na taki wynik mogły wpłynąć jeszcze inne zmienne, niekontrolowane. Być może też badana grupa nie była w pełni reprezentatywna dla populacji HIV+. Ciekawa byłaby ocena jakości życia badanych osób na podstawie nie subiektywnych a obiektywnych cech takich jak: stałe zatrudnienie, zarobki, praca zgodnie z kwalifikacjami, dostęp do różnych form życia społecznego itp. W subiektywnych ocenach jakości życia czynnikami modyfikującymi mogą być m.in. mechanizmy obronne często uruchamiane u chorych, np. racjonalizacja, wyparcie itp.

W dyskusji Doktorantka kilkakrotnie niejako utożsamia korelację zmiennych z ich relacją przyczynowo-skutkową, co powinno być jednoznacznie rozróżniane, np.(str. 130) „...lepszy stan emocjonalny wpływał korzystnie na lepsze wyniki w zakresie funkcji poznawczych ..”

Rozważając całą pracę, wysoko oceniam szczegółowy przegląd piśmiennictwa tematu, rozbudowany projekt zakładający wielość badanych domen neuropsychologicznych, staranny dobór narzędzi pomiaru i poprawne statystyczne opracowanie danych. W *Dyskusji* widzę jeszcze nie w pełni doskonałe naukowe doświadczenie Autorki, które zapewne będzie doskonalone w trakcie przyszłych projektów badawczych. Wykonana praca jest dobrym punktem wyjścia do kontynuacji badań rozstrzygających bardziej szczegółowe problemy neuropsychologiczne, ważne w różnych kontekstach analizowanej choroby. Tej kontynuacji pracy naukowej życzę Doktorantce, z nadzieją, że ją rzeczywiście podejmie.

Po szczegółowym zapoznaniu się z pracą, wyrażam opinię, że spełnia ona w pełni ustawowe wymagania stawiane rozprawom doktorskim (ustawa z dnia 14 marca 2003 o tytule i stopniach naukowych oraz ustawa z dnia 21 kwietnia 2017 o zmianach w tej ustawie), zatem stanowi podstawę dla wniosku o jej przyjęcie i o dopuszczenie Pani mgr Bogny Szymańskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

