

Recenzja
rozprawy doktorskiej mgr Patrycji Naumczyk pt. „Neuronalne i poznawcze
mechanizmy orientacji temporalnej w wieku senioralnym. Badania z
wykorzystaniem techniki fMRI.”

wykonanej na Wydziale Nauk Społecznych, Instytutu Psychologii

Uniwersytetu Gdańskiego

pod kierunkiem prof. dr hab. Krzysztofa Jodzio

Czas jest pojęciem, którego interpretacja zależy od dziedziny, która się nim zajmuje. W przedstawionej mi do recenzji pracy, czas traktowany jest z perspektywy psychologii. Zagadnienie orientacji temporalnej jest tylko jednym z aspektów postrzegania czasu przez człowieka. Niewątpliwie doświadczanie czasu, świadomość jego upływu, oznaczanie przeżywanych emocji stemplem czasu jest niezwykle ważne dla jednostki a orientacja temporalna jest jednym z wymiarów osobowości. Propozycją Autorki jest rozszerzenie dotychczasowego ujęcia oceny orientacji temporalnej u osób w wieku senioralnym o mechanizmy neuropoznawcze. W tym celu, Doktorantka zaplanowała i przeprowadziła badania z wykorzystaniem techniki funkcjonalnych badań mózgu za pomocą dynamicznych obrazów rezonansu magnetycznego, zwaną powszechnie fMRI oraz badań strukturalnych MR.

Układ pracy jest logiczny a sama praca napisana jest bardzo poprawnym naukowym językiem. Rozprawa doktorska liczy 245 stron, składa się z 5-ciu rozdziałów, z których 3 pierwsze stanowią część teoretyczną. Rozdział 4 zawiera opis badań własnych i przeprowadzonych analiz oraz uzyskane wyniki. W ostatnim rozdziale Autorka zamieściła dyskusję wyników. Pracę zamykają podsumowanie i wnioski, bibliografia, spis tabel i rysunków, wykaz użytych skrótów oraz 11 załączników. Pochwalić należy szatę graficzną, starannie przygotowane i efektowne ilustracje. Widać dużą dbałość o detale. Szczególnie przydatny jest wykaz skrótów użytych w pracy oraz załączniki uzupełniające informacje skrótowo ujęte w treści pracy. Duży plus za jakość pracy.

Zakres literatury, podanej przez Autorkę dysertacji jest bardzo szeroki, zawiera 342 pozycje i w pełni odpowiada tematyce podjętych zagadnień. W moim przekonaniu dobór i wykorzystanie źródeł jest prawidłowe. Liczba pozycji bibliograficznych, z czego znaczna część po 2015 roku, świadczy o bardzo dobrej znajomości literatury krajowej i zagranicznej w tej dziedzinie.

Uwagi dotyczące wprowadzenia teoretycznego:

Zmierzenie się z tak złożonym i interdyscyplinarnym tematem jest dużym wyzwaniem, ponieważ nie ma optymalnego sposobu przedstawienia pełnego obrazu najważniejszych odkryć w tym temacie. Autorka poczyniła wiele starań aby uporządkować różne, często sprzeczne ze sobą teorie według

wybranego klucza. Kluczem było przedstawienie funkcjonowania poznawczego osób w wieku senioralnym w kontekście możliwych deficytów wyższych funkcji poznawczych, które pojawiają się w wyniku procesów naturalnego starzenia się mózgu. Doktorantka przedstawiła charakterystykę podstawowych procesów poznawczych takich jak uwaga, percepcja, wiedza i kompetencja językowa, pamięć, rozumowanie i funkcje wykonawcze w jesieni życia. W kolejnych rozdziałach, przedstawia funkcjonowanie poznawcze osób starszych opisując wybrane teorie obejmujące zarówno deficyty uwagi, pamięci operacyjnej, sensoryczne oraz deficyty w zakresie szybkości psychomotorycznej. Porusza wybrane aspekty związane z kompensacyjną aktywnością mózgową, motywacyjno-społecznymi aspektami funkcjonowania jednostek, a także omawia mocne i słabe strony wieku starczego.

Autorka podkreśliła, że są to jedynie wybrane teorie, które Jej zdaniem definiują główny nurt badań w tym temacie. Zapewne z korzyścią dla pracy byłoby wprowadzenie pewnej chronologii przedstawionych teorii oraz przedstawienie toku ich rozwoju. Dałoby to szansę na rozmieszczenie opisanych teorii na osi czasu i ukazania, które teorie doczekały się kontynuacji w dalszych badaniach. Wszystkie teorie przedstawione są w sposób obiektywny, bez komentarza, która z wymienionych teorii jest dla Autorki najbardziej przekonująca. Nie jest to jednak zarzut, gdyż wstęp teoretyczny powinien moim zdaniem przedstawiać „suche” fakty a subiektywny komentarz powinien być zawarty w dyskusji. Tak też jest w tym przypadku.

Kolejny rozdział zawiera sprawne omówienie neuroanatomicznych i neurofizjologicznych zmian charakterystycznych dla starzenia się. Autorka dokładnie opisała mikrostrukturalne i makroskopowe zmiany integralności istoty białej mózgowia. Autorka opisuje również miary oparte na obrazach dyfuzji rezonansu magnetycznego, które są jednym z podstawowych narzędzi diagnostyki obrazowej mózgowia. Analogicznie Autorka ukazuje atrofię istoty szarej mózgowia, wskazując na wysokorozdzielcze obrazy MR struktury mózgu jako metodę oceny starzenia się istoty szarej. Zmniejszanie się objętości istoty białej i szarej mózgu ma naturalny wpływ na reorganizację funkcjonalną mózgu, co zostało również ujęte w dalszej części rozdziału. Uważam, że aspekty poruszane w dwóch pierwszych rozdziałach są niezmiernie istotne i mają kluczowe znaczenie, mimo że są tylko pośrednio związane z tematyką pracy. Nie stanowią jednak, moim zdaniem, niepotrzebnie rozbudowanego wstępu a wręcz przeciwnie, pozwalają zdefiniować w różnych ujęciach, czynniki wpływające na ogólne funkcjonowanie osób w podeszłym wieku.

Mimo, mojej bardzo pozytywnej recepcji tej części pracy, uważam, że zabrakło krótkiej wzmianki o kilku istotnych czynnikach protekcyjnych, które mają wpływ na dużą zmienność naturalnego starzenia mózgu. Wśród nich należy wymienić czynniki zmniejszające ryzyko chorób układu krążenia, jak zdrowa dieta, uprawianie sportu, ograniczenie stresu, unikanie używek (alkohol, papierosy, narkotyki), zwiększony wysiłek umysłowy (rozwijanie pasji, czytanie książek, podróże itp.), jak również warunki bytowe i ekonomiczne. Zdrowe życie zarówno fizyczne jak i mentalne może być najlepszą ochroną przed zmianami w mózgu związanymi z wiekiem. Dynamika procesów starzenia zależy również od genów, poziomu neurotransmiterów, poziomu hormonów i oczywiście od doświadczenia życiowego.

Ostatni rozdział teoretyczny dotyczy bezpośrednio tematu rozprawy tj. orientacji temporalnej w świetle badań psychologicznych. Przedstawione zostały główne koncepcje przetwarzania czasu w ujęciu neurobiologicznym, psychofizycznym i egzystencjalnym. Następnie, omówiono profile orientacji temporalnej z uwzględnieniem specyfiki postrzegania czasu w starości. Tematyka podjętych badań została przez Autorkę zawężona do poziomu egzystencjalnego, dlatego też główną koncepcją na której opiera się w swojej pracy jest teoria Zimbardo i Boyda.

Wybór tematu pracy doktorskiej, uważam za bardzo trafny i aktualny. Poruszone zagadnienie jest istotne nie tylko ze względów naukowych ale przede wszystkim ze względów społecznych.

Uwagi dotyczące celu badań, hipotez oraz wyboru metod badawczych:

Temat i cele badań są sformułowane jasno i precyzyjnie. Badanie to, ze względu na złożoną technicznie analizę zgromadzonych danych, a także przeprowadzenie własnych pomiarów i obserwacji, połączonych z umiejętnością posługiwania się nowoczesnymi narzędziami, było trudne do wykonania. Ten ambitny projekt wymagał od Doktorantki dużej wiedzy teoretycznej i praktycznej.

Postawione zostały dwa główne cele badawcze a do każdego z nich sformułowano po dwa pytania badawcze. Pierwszy cel dotyczy oceny związku wymiarów orientacji temporalnej z wybranymi procesami poznawczymi seniorów, drugi dotyczył eksploracji mózgowych mechanizmów funkcjonowania poznawczego seniorów o zróżnicowanej orientacji temporalnej. Autorka dość dokładnie opisała metody badawcze, z pomocą których zamierza odpowiedzieć na postawione pytania.

Niestety niektóre z pytań badawczych są zbyt ogólne jak na śladową wręcz próbkę badań zebranych w ramach niniejszej pracy. Przykładowo pytanie: Jaka jest struktura orientacji temporalnej osób w wieku senioralnym? Odpowiedź na tak postawione pytanie nie jest możliwa na podstawie wyników 31 badań zaprezentowanych w pracy. Należałoby zmodyfikować pytanie: Jaka jest struktura orientacji temporalnej osób w wieku senioralnym w badanej populacji/grupie? Analogiczna uwaga dotyczy pozostałych pytań badawczych.

Autorka powinna dokonać oceny orientacji temporalnej seniorów na podstawie pełnej grupy badanej tj. 40 osób (ewentualnie z wyłączeniem 4 osób u których wykryto patologie) co zwiększyłoby liczbę osób w poszczególnych grupach profilowych. W badaniach MR oczywiście należałoby pozostawić te, które pomyślnie przeszły kryteria określone przez badaczkę - czyli 31 osób.

Do odpowiedzi na I pytanie o mechanizmy neuronalne orientacji temporalnej seniorów Badaczka wykorzystowała informacje o grubości i wielkości struktur, których definicje zaczerpnięto z trzech cyfrowych atlasów mózgowych. Ocenie podlegały grubość kory w wybranych obszarach skojarzona z przynależnością do rozpatrywanych grup, korelacja aktywności neuronalnej w zadaniu PASAT (pamięć operacyjna) w zależności od orientacji temporalnej oraz charakterystyczne wzorce współaktywności neuronalnej, również w zależności od badanej podgrupy.

Użyte metody badawcze są adekwatne, lecz badają jedynie wąski aspekt poruszanych zagadnień. Istnieje znacznie więcej możliwości w obrębie wolumetrii, morfometrii, badań funkcjonalnych (z wykorzystaniem techniki fMRI), połączeń strukturalnych i połączeń funkcjonalnych. Zdaję sobie jednak sprawę z tego, że tego typu badania są czasochłonne (zarówno obliczeniowo, jak i z perspektywy osób badanych), więc niestety są trudne do wykonania z udziałem seniorów.

Podsumowując, wybrane metody badawcze stanowią dobry kompromis, pomiędzy możliwościami osób badanych a realizacją wytyczonych celów.

Uwagi dotyczące charakterystyki grupy badanej:

Pierwsza uwaga jest oczywista i wspominałem już o tym wcześniej, jest to liczebność grupy badanej. Ograniczenie to wynika zapewne z ograniczonych środków finansowych na wykonanie tego typu badań. Koszt jednego badania fMRI waha się bowiem w okolicach 1 tys. zł.

Tak jak wspomniano wcześniej zasadne byłoby wykonanie badań behawioralnych (mniej kosztownych) na dużej grupie min. 100 osób, a badań obrazowych na mniejszej grupie czyli planowanych 40 osobach. Pozwoliłoby to na uzyskanie bardziej istotnych wyników odnośnie orientacji temporalnej u osób starszych.

Uwagi dotyczące metody badań:

Na pochwałę zasługuje jasne i czytelne wyeksponowanie badanych zmiennych oraz metod ich pomiaru w tabeli nr 5 (str. 75).

Jako, że nie jestem psychologiem trudno mi ocenić dobór testów psychologicznych wybranych do badań, dlatego skupię się głównie na uwagach dotyczących neuroobrazowania.

Wydaje mi się jednak, że przydatny byłby kwestionariusz pozwalający na scharakteryzowanie „uspołecznienia” badanych osób np. Lubben Social Network Scale, którego wyniki mogłyby korelować z typem osobowości oraz z orientacją temporalną. Ewentualnie przesiewowa skala depresji np. polska wersja CES-D (Center for Epidemiologic Studies Depression, Jankowski Konrad 2016). Jedna z osób została wykluczona z badań ze względu na depresję, lecz w pracy nie znalazłem informacji o tym czy było to wynikiem wywiadu czy zewnętrznej diagnozy. Przydatny byłby również kwestionariusz Quality of Life (np. HRQoL), do oceny zadowolenia z życia.

Czy było pytanie o liczbę dzieci i wnuków? Wydaje się, że to ma duże znaczenie jeśli chodzi o zapatrywanie się na przyszłość. Seniorzy czują się bardziej potrzebni i zazwyczaj cieszą się życiem i są dumni z wnuków.

Z przeprowadzonej analizy skupień w oparciu o dane behawioralne Autorka otrzymała 4 grupy, $N_1=2$, $N_2=14$, $N_3=10$ i $N_4=5$ z czego do dalszych analiz pozostały trzy ostatnie. W związku z nierówno licznymi grupami zostały przeprowadzone testy rozkładów, aby stwierdzić w których przypadkach należy użyć testów nieparametrycznych. Przy tak małych grupach jest to wskazane.

Ocena radiologiczna służyła do oceny mózgowia pod kątem wykluczenia (w sumie z przyczyn patologicznych wykluczono 4 pacjentów, 5-cioro z przyczyn jakościowych badania).

Brakuje sekwencji DTI (Diffusion Tensor Imaging) do oceny integralności istoty białej. Jest to jednak zrozumiałe, gdyż na wspomnianym skanerze taka sekwencja wydłużyłaby znacząco całe badanie a zważywszy na wiek osób badanych i ich możliwości, wyniki uzyskane z tej sekwencji mogłyby być niemiarodajne.

Co do procedury przetwarzania obrazów w celu oceny współfaktywności neuronalnej (functional connectivity) to zwykle taką analizę przeprowadza się na oddzielnej sekwencji wykonywanej w stanie spoczynku (resting state fMRI). W opisie sekwencji Autorka nie wymieniła tej sekwencji co znaczyłoby, że analiza została przeprowadzona w oparciu o sekwencję z testem PASAT. Nie jest to idealne rozwiązanie. Jest ono jednak dozwolone o ile wykona się regresję zadań, definiując modele zgodne z zastosowanym

paradygmatem, chyba że badana będzie współaktywność w ramach zadania. Analiza obrazów pod kątem połączeń funkcjonalnych jest znacznie bardziej wymagająca, niż w przypadku obrazów z badania funkcjonalnego z zadaniem blokowym. Wymaga dodatkowo korekcji ruchu z użyciem najlepiej 12 lub 24 parametrów ruchu (3 translacje i 3 rotacje + pochodne tych 6 parametrów + kwadraty tak wyznaczonych 12 parametrów). Autorka użyła tutaj 6 parametrów co powinno skorygować większość zależności wynikających z ruchu podczas badania. Zwykle procedura obejmuje w tym miejscu analizę jakości korekcji (quality check) na podstawie sygnału globalnego z istoty szarej (taka procedura opisana jest szczegółowo w oprogramowaniu CONN (<https://web.conn-toolbox.org>) aby stwierdzić, czy zastosowana liczba parametrów regresji ruchu jest wystarczająca. Ponadto wykonuje się dodatkowo regresję najczęściej 5 składowych głównych z sygnału pochodzącego z istoty białej oraz 5 składowych głównych z sygnału z komór mózgowych. Autorka usunęła po 3 główne składowe co powinno być wystarczające. Nie znalazłem informacji o regresji przebiegu czasowego zadania. Zastosowano dodatkowo filtrację dolnoprzepustową o punkcie odcięcia 1Hz w celu zminimalizowania artefaktów fizjologicznych. W tym wypadku może być to niewystarczające do redukcji artefaktów fizjologicznych, gdyż zazwyczaj zaleca się użycie filtra pasmowo-przepustowego [0.01 0.1]Hz. Kolejnym krokiem w przygotowaniu obrazów jest regresja nagłych ruchów (scrubbing), którą Autorka wykonała, jednakże przyjęte kryterium odrzucenia skanu z analizy w przypadku przesunięcia głowy powyżej 1,5mm względem poprzedzającego skanu jest liberalne. Ogólnie stosuje się 3 podejścia. Najbardziej konserwatywne (zalecane) zakłada próg ruchu do 0,5mm, pośrednie do ok. 1mm a najbardziej liberalne do 2 mm względem poprzedzającego skanu. Przyjęcie liberalnego progu oznacza większe prawdopodobieństwo, że w obrazach pojawiają się dodatkowe artefakty ruchowe, które zmieniają sygnał BOLD. Zmniejsza to czułość badania poprzez, zwiększenie poziomu szumów.

Obszar badania w sekwencji z zadaniem PASAT wynosił $38 \times (2,9 \text{ mm} + 0,3 \text{ mm odstępu między warstwami}) = 121,6 \text{ mm}$. W badaniach na dużych grupach przyjmuje się, że aby pokryć w badaniu cały mózg, łącznie z móżdżkiem należy stosując warstwy poprzeczne objąć $\geq 140\text{mm}$. Podany rozmiar oznacza, że prawdopodobnie w niektórych badaniach będzie odcięta część móżdżku.

Podsumowując zastosowane procedury nie są optymalne tzw. state of the art, ale powinny umożliwić otrzymanie wiarygodnych wyników z poszczególnych badań.

Co do metod statystycznych zastosowanych do oceny wpływu orientacji temporalnej na anatomię mózgu lub odwrotnie to została zastosowana regresja liniowa i krokowa metoda wprowadzania zmiennych do modeli. Uwzględniono także wiek osób badanych jako jedną ze zmiennych. Podejście jest jak najbardziej prawidłowe. Warto jednak zauważyć, że w dobie rozwoju metod sztucznej inteligencji, sztucznych sieci neuronalnych, uczenia maszynowego, maszyn wektorów nośnych coraz częściej stosuje się te metody do analiz wieloparametrycznych, gdyż często nie pojedyncze cechy ale kombinacja pewnych cech najskuteczniej klasyfikuje przynależność do grupy lub w przypadkach klinicznych do wyodrębnienia cech charakterystycznych dla patologii. Jest to tylko luźna uwaga, gdyż trudno wymagać od Autorki użycia zaawansowanych obliczeniowo algorytmów, które znacznie wykraczają poza ramy przedstawionej rozprawy. Ze względu na swoją skuteczność klasyfikacji, metody te są coraz szerzej stosowane w badaniach neuroscience.

Uwagi dotyczące prezentacji wyników badań własnych:

Myślę, że przydatne byłoby zaprezentowanie danych wolumetrycznych. Autorka nie podała wielkości mózgowia, objętości istoty szarej, objętości istoty białej, objętości komór i płynu rdzeniowo-mózgowego. Porównanie tych parametrów z zakresami norm wiekowych pozwoliłoby ocenić ewentualne

odstępstwa jeśli chodzi o neurodegenerację. Parametry te są wyznaczone automatycznie podczas segmentacji z użyciem oprogramowania FreeSurfer (narzędzie użyte przez Autorkę). Na stronie 102 padło bowiem stwierdzenie, że w żadnym z modeli wiek nie odgrywa istotnej roli. Spodziewamy się natomiast, że wiek jest czynnikiem, który wpływa na zmniejszenie objętości istoty białej i grubości istoty szarej na co wskazała Autorka cytując liczne publikacje.

Kolejny kontrintuicyjny wynik to grubsza istota szara w kilku regionach dla grupy o orientacji temporalnej przeszłościowej negatywnej. Wynika z tego, że im bardziej ktoś tkwi w przeszłości i źle ją wspomina tym mniejsze ma zaniki korowe. Niezbyt optymistyczny wynik, ale argumentacja przedstawiona w dyskusji jest do przyjęcia.

Ponadto, zaprezentowane wykresy i tabele są starannie przygotowane i prawidłowo opisane. Jedynie rysunki nr 18, 20, 21 na których przedstawione zostały wzorce współfaktywności neuronalnej zawierają zbyt dużo informacji przez co stają się nieczytelne.

Uwagi dotyczące dyskusji wyników i wniosków:

Wyciąganie ogólnych wniosków na podstawie tak małej próbki nie jest do końca uprawnione. Trudno uznać grupę 31 osób starszych za reprezentatywną dla polskiego społeczeństwa. Jest to główny mankament opisanych badań, jednakże wynika to z ograniczonych środków finansowych a nie błędów merytorycznych.

Uważam zatem, że nadużyciem jest wniosek wysunięty przez Autorkę w dyskusji (str. 140 "Niewykluczone zatem, iż opisywany wzorec jest swoiście polski"), która stwierdziła, że brak występowania (sugerowanej przez doniesienia zagraniczne) dominacji nastawienia terażniejszego fatalistycznego, może stanowić swoiście polski wzorec orientacji temporalnej w grupie seniorów. Jest to raczej specyfika badanej grupy.

Wnioski przedstawione w podsumowaniu są już wyraźnie zaakcentowane, iż zaobserwowane efekty dotyczą zbadanej grupy.

Mnogość teorii związanych z podjętym tematem, często sprzecznych ze sobą pozwala na pewną dowolność interpretacyjną uzyskanych wyników. Nie mniej, dobór teorii potwierdzających wyniki badań opisanych przez Autorkę, wydaje się być logiczny i podparty trafną argumentacją.

Podsumowanie:

Tematyka podjętych badań i analiz obejmuje szereg złożonych, i przez to bardzo trudnych do opisu a później interpretacji, procesów starzenia się mózgu oraz zmian z tym związanych w kontekście orientacji temporalnej.

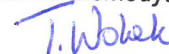
Recenzowana rozprawa doktorska pt.: „Neuronalne i poznawcze mechanizmy orientacji temporalnej w wieku senioralnym. Badania z wykorzystaniem techniki fMRI.” stanowi oryginalne rozwiązanie problemu badawczego. Zaprezentowane wyniki badań i analiz poszerzają wiedzę z zakresu psychologii okresu senioralnego i przede wszystkim świadczą o szerokiej wiedzy teoretycznej i praktycznej Autorki oraz jej umiejętności samodzielnego prowadzenia badań i stosowania nowoczesnych metod badawczych.

Na szczególne uznanie zasługuje połączenie badań psychologicznych z wynikami badań neuroobrazowych. Autorka zaprezentowała unikalne umiejętności analizy obrazów czynnościowych.

Uwzględniając duże znaczenie podjętych badań, ich nowatorski charakter, kompleksowość, wartości poznawcze i aplikacyjne pracy oraz dobrą znajomość Doktorantki z zakresu podjętej problematyki, umiejętności pozyskiwania oraz wykorzystania zdobytych informacji i prawidłowego wyciągania wniosków, stwierdzam, że recenzowana praca w pełni spełnia wymogi stawiane rozprawom doktorskim określonym w ustawie z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595, z 2003 r. z późn. zmian.) i **wnoszę o dopuszczenie jej do publicznej obrony.**

W nawiązaniu do przedstawionej recenzji rozprawy doktorskiej Pani mgr. inż. Patrycji Naumczyk pt.: „Neuronalne i poznawcze mechanizmy orientacji temporalnej w wieku senioralnym. Badania z wykorzystaniem techniki fMRI.”, zwracam się do Wysokiej Rady Wydziału Nauk Społecznych, Instytutu Psychologii, Uniwersytetu Gdańskiego o jej **wyróżnienie.**

Kierownik Naukowego Centrum
Obrazowania Biomedycznego



dr hab. n. o zdr. inż. Tomasz Wolak

