

Warszawa, dnia 11.06.2019

Dr hab. Katarzyna Jednoróg, prof. Instytutu Nenckiego
Pracownia Neurobiologii Procesów Językowych
Instytut Biologii Doświadczalnej im. Marcelego Nenckiego
Polska Akademia Nauk
ul. Ludwika Pasteura 3
02-093 Warszawa

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Joachima Kowalskiego pod tytułem: “Syndrom poznawczo-uwagowy. Korelaty neuronalne i związki z objawami psychopatologicznymi”

Promotor: dr hab. Małgorzata Dragan

Syndrom poznawczo uwagowy (ang. *cognitive-attentional syndrome*, CAS) według metapoznawczego podejścia do zaburzeń psychicznych A. Wellsa jest zbiorem stylów myślenia i strategii behawioralnych wynikających z nieadaptacyjnych przekonań metapoznawczych. Według teorii Wellsa CAS leży u podłoża różnych zaburzeń psychicznych, szczególnie o charakterze emocjonalnym i ma transdiagnostyczny charakter. Rozprawa doktorska Pana magistra Joachima Kowalskiego wpisuje się w nurt badań na temat CAS. Autor przeprowadza weryfikację założeń teoretycznych teorii Wellsa, sprawdza użyteczność narzędzi do pomiaru nasilenia CAS oraz podejmuje próbę różnicowania na poziomie neuronalnym osób z wysokim i niskim nasileniem objawów CASu. Głównym celem realizowanych przez niego prac badawczych było potwierdzenie transdiagnostycznego statusu CASu. W ramach rozprawy doktorskiej przeprowadzono dwa eksperymenty: pierwszy z wykorzystaniem metod behawioralnych eksplorował związki nasilenia objawów CAS z objawami psychopatologicznymi i zaburzeniami psychicznymi, drugi z wykorzystaniem funkcjonalnego rezonansu magnetycznego (ang. *functional magnetic resonance imaging*, fMRI) badał różnice w połączeniach funkcjonalnych w mózgu osób z wysokim i niskim nasileniem objawów CASu. W efekcie powstała kompletna rozprawa doktorska, która cechuje się wysokim poziomem naukowym.

Formalna ocena pracy

Rozprawa składa się z 2 współautorskich anglojęzycznych artykułów naukowych – pierwszym opublikowanym w czasopiśmie *Comprehensive Psychiatry* w 2019 roku, oraz drugim opublikowanym we *Frontiers in Psychology* w 2019 roku, w numerze specjalnym poświęconym terapii w nurcie metapoznawczymi. Zbiór manuskryptów publikacji poprzedzony jest sześciostronicowym wstępem w języku polskim. Zastanawia mnie, dlaczego nie dodany został do cyklu prac wchodzących w skład doktoratu nieopublikowany artykuł (Dragan i Kowalski, w recenzji), gdyż autor pracy opisuje jego wyniki zarówno we wprowadzeniu jak i odnosi się do niego w artykule 2. Zastanawia mnie również argumentacja za przedstawieniem 2 prac jako cykl „ze względu na obszerność prezentowanego materiału”, a nie ze względu na to, że dotyczą tego samego zagadnienia. Wprowadzenie nie zawiera niestety literatury cytowanej i numeracji stron, nie zamieszczono też dodatkowych materiałów w artykule 2 zawierających listę zdań użytych w eksperymencie fMRI. Te niedociągnięcia nie wpływają na moją ogólną pozytywną ocenę strony formalnej pracy.

Merytoryczna ocena pracy

We wprowadzeniu, doktorant skrótowo lecz adekwatnie omawia tematykę badań, skupiając się na opisie CAS i uzasadnieniu podjęcia problemu badawczego. Natomiast brakuje mi opisu dotychczasowego stanu wiedzy o CAS i tego jak łączony jest z psychopatologią w poprzednich badaniach. Mimo to wprowadzenie, stanowi solidną podstawę dla stawianych przez niego hipotez i realizowanych badań. Następnie zwięźle omówione są wyniki badań własnych doktoranta wraz pokazaniem co obecna praca wnosi do dyskusji na temat CASu z wyszczególnieniem pewnych ograniczeń przeprowadzonych eksperymentów.

Artykuł 1

We wstępie do artykułu 1 autor omawia czym charakteryzuje się CAS oraz przytacza wyniki wcześniejszych badań na populacji ogólnej i na pacjentach z zaburzeniami emocjonalnymi, wskazując na niedociągnięcia i braki w poprzednich badaniach. Następnie formułuje hipotezy dotyczące różnic płciowych w nasileniu CASu, oraz braku różnic związanych z wiekiem, które wraz z trafnością oraz czynnikiem struktura CASu zakładaną w modelu

Wellsa testowane są w pierwszym badaniu na dużej próbie 1225 osób odzwierciedlającej populację dużego miasta pod względem wieku, płci i edukacji. Tym samym nasuwa się pytanie dlaczego z badania wykluczone są osoby leworęczne, które stanowią od 8 do 15% populacji? Ponadto wiek 18-50 jest stosunkowo wąskim przedziałem w badaniu, które ukierunkowane jest na testowanie różnic związanych z wiekiem. Istnieją dowody na zwiększone ryzyko niektórych zaburzeń emocjonalnych z wiekiem (osoby po 60 roku życia stanowi 25% populacji z chorobą dwubiegunową, Sajatovic et al., 2015), w tym depresji w wieku starszym. W badaniu potwierdzono hipotezę dotyczącą różnic płciowych, gdyż kobiety miały wyższe nasilenie CASu, natomiast nie zaobserwowano efektu wieku w ANOVie, choć był istotnym predykatorem w modelu regresji. Nie znalazłam dyskusji poświęconej efektowi wieku. W badaniu 2 na niezależnej próbie 602 osób analizowano trafność kwestionariusza CAS a także korelacje CAS z innymi kwestionariuszami badającymi objawy psychopatologii i jakość życia. Uzyskano zadawalającą trafność i rzetelność kwestionariusza CAS. Wyniki w kwestionariuszy skorelowane były z różnymi objawami psychopatologii, potwierdzając transdiagnostyczny charakter CASu. Testowano także modele regresji, w których objawy psychopatologii i jakość życia przewidywane były przez kwestionariusz CAS, nawet gdy do modelu dodano inne miary CASu jak skalę ruminacji (ang. *Ruminative Response Scale*, RRS) oraz kwestionariusz metapoznawczy (ang. *Metacognitions Questionnaire 30*, MCQ-30). Na podstawie uzyskanych wyników doktorant sugeruje, że bardziej skomplikowane modele (zawierające także RRS i MCQ-30) tłumaczą większy procent wariacji w przewidywaniu objawów psychopatologii i jakości życia. Nie znalazłam natomiast analiz statystycznych (istotności zmiany R^2) mogących poprzeć ten wniosek. Badanie 3 dotyczyło trafności predykcyjnej CAS jako konstrukt teoretycznego w diagnozie klinicznej. W tym celu spośród próby 1225 osób uczestniczących w badaniu 1 wybrano osoby z niskim ($n=54$) i wysokim ($n=44$) nasileniem CASu, z którymi przeprowadzono wywiad kliniczny. Aż 70% osób z wysokim CAS wystąpiły zaburzenia kliniczne (głównie emocjonalne) w ciągu życia, a 41% wykazywało objawy w momencie badania. Jest to zdecydowanie większa proporcja niż w grupie z niskim nasileniem CASu (odpowiednio 11 i 6%). Pokazano, że przynależność do grup pod względem CAS przewiduje z poprawnością 81% wystąpienie zaburzeń klinicznych w ciągu życia. Zastanawia mnie tu, dlaczego nie testowano poprawności klasyfikacji dla obecnej diagnozy, szczególnie że połowa pytań kwestionariusza

CAS dotyczy ostatniego tygodnia.

Artykuł 2

W artykule 2 Pan Kowalski testuje różnice w funkcjonowaniu mózgu osób z wysokim i niskim nasileniem objawów CASu. We wstępie podkreśla, że jest to pierwsze tego typu badanie. Wcześniejsze eksperymenty z zastosowaniem metody fMRI porównywały indukcję ruminacji bądź zamartwiania się porównując osoby zdrowe do osób z depresją. Badania te wykazały, że u osób z depresją występują silniejsze połączenia funkcjonalne rejonów należących do sieci spoczynkowej mózgu (ang. *default mode network*, DMN). Ponadto metaanalizy pokazały, że u osób z zaburzeniami emocjonalnymi występuje wzorzec zaburzonej odpowiedzi neuronalnej w obszarach związanych z przetwarzaniem informacji o własnej osobie, związanej z zadaniem i z przetwarzaniem emocji. Zastanawiający jest fakt, że autor dysertacji używa identycznego zdania podsumowującego wyniki wcześniejszych metaanaliz i badań własnych (zarówno ostatnie zdanie abstraktu jak i zdanie konkluzji). Autor uzyskał takie same wyniki co metaanalizy dotyczące zaburzeń emocjonalnych porównując osoby z wysokim i niskim nasileniem objawów CASu. Ostatnie zdanie w dyskusji mówi o tym, że CAS jest najprawdopodobniej czynnikiem będącym u podłoża symptomów klinicznych i zaburzonych połączeń funkcjonalnych. Niestety aż 45% osób w grupie z wysokim CAS w przeciwieństwie do żadnej osoby z niskim CAS otrzymało diagnozę zaburzeń klinicznych o podłożu emocjonalnym. Nie wiadomo zatem czy uzyskane wyniki są konsekwencją nasilenia objawów CASu czy obecnością zaburzeń klinicznych. Nie są zatem uprawnione konkluzje doktoranta, że objawy psychopatologiczne nie muszą być konieczne do zaobserwowania zaburzonego wzorca połączeń funkcjonalnych w mózgu u osób z wysokim nasileniem CASu. Zastanawia mnie, dlaczego autor zdecydował się porównywać tak heterogeniczne grupy, zamiast skupić się na osobach zdrowych z wysokim i niskim nasileniem objawów CASu. Nawet po odrzuceniu osób z zaburzeniami, w grupie z wysokim CAS nadal pozostałoby 13 osób, czyli wystarczająco na przeprowadzenie analiz połączeń funkcjonalnych w mózgu. Z drobniejszych uwag: czy zastosowane zdania były dopasowane pod względem długości i frekwencyjności między warunkami? czy jest uprawnione tworzenie rejonu zainteresowania (ROI) na podstawie 1 woksela? Autor sugeruje, że zdania abstrakcyjne były bardziej wymagające poznawczo niż w warunku ruminacji – jakie argumenty za tym przemawiają?



Dlaczego nie zaobserwowano różnic pomiędzy warunkami w strukturach związanych z przetwarzaniem emocji (np. układ limbiczny, ciało migdałowate)? Dyskusję oceniam jako dojrzałą i pogłębioną, wskazującą na dobrą orientację Pana Kowalskiego w literaturze przedmiotu i umiejętność scalenia uzyskanych wyników z opisanymi w literaturze teoriami. Natomiast czasami różnice w połączeniach funkcjonalnych pomiędzy grupami tłumaczone są potencjonalnymi różnicami w wynikach zastosowanych kwestionariuszy, które mogłyby być lecz nie są bezpośrednio testowane, np. zaburzone połączenia funkcjonalne między ACC, mPFC i korą somatosensoryczną wiązane są ze zwiększoną czujnością oraz monitorowaniem zagrażających bodźców lub zaburzone połączenia funkcjonalne między DMN, mPFC i korą słuchową wiązane są z negatywnym myśleniem.

Podsumowanie i wniosek końcowy

Wymienione powyżej uwagi polemiczne i krytyczne nie powinny przesłaniać faktu, że przedłożona do oceny rozprawa doktorska stanowi prezentację wartościowego materiału. Uważam, że autor dysertacji posiada kompetencje badawcze, jakich oczekuje się od kandydatów na stopień doktora. Przedstawiona mi do oceny rozprawa ma jasno sprecyzowany cel badań, a także adekwatnie uzasadnione hipotezy badawcze, które poprawnie zostały zweryfikowane w poszczególnych eksperymentach. Wyniki zaprezentowano w sposób klarowny i uporządkowany, opatrując je rycinami, co ułatwia ich zrozumienie. Badania opatrzone są przemyślaną dyskusją, świadczącą o dojrzałości naukowej doktoranta. **Stwierdzam więc, że przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska spełnia warunki określone w Ustawie o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z dnia 21.06.2016 roku, poz. 882). Dlatego też wnioskuję o dopuszczenie mgr Joachima Kowalskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**