

Warszawa, 30 września 2023

dr hab. Aneta Szymaszek

Centrum Doskonałości Badań nad Plastycznością Neuronálną i Chorobami Mózgu

Instytut Biologii Doświadczalnej im. Marcelego Nenckiego

Polska Akademia Nauk

Recenzja rozprawy doktorskiej

Pani mgr Darii Kukuły

**pt. „Neuropoznawcze efekty przezczaszkowej stymulacji prądem stałym (tDCS)
u zdrowych osób w okresie wczesnej dorosłości.”**

promotor: dr. hab. Monika Wiłkość- Dębczyńska, prof. UKW

promotor pomocniczy: dr Anna Rasmus

W przedstawionej do oceny rozprawie doktorskiej P. mgr Daria Kukuła podejmuje zagadnienie wpływu przezczaszkowej stymulacji prądem stałym (ang. *transcranial Direct Current Stimulation, tDCS*) na usprawnianie funkcji wykonawczych u osób zdrowych w okresie wczesnej dorosłości.

Współczesny świat stawia osobom młodym mnóstwo wyzwań poznawczych. Ponadto, obserwowane w ostatnich dekadach wydłużanie się życia ludzkiego skutkuje zwiększeniem populacji osób w podeszłym wieku, którzy doświadczają różnorodnych trudności poznawczych i poszukują różnych form terapii poprawiających ich funkcjonowanie umysłowe. W odpowiedzi na to, naukowcy podejmują próby eksplorowania nowych metod usprawniania funkcji poznawczych zarówno u osób zdrowych (młodych i starszych) jak i u grup klinicznych. Praca doktorska mgr Darii Kukuły znakomicie wpisuje się we wspomniany nurt. Podjęte w pracy zagadnienie tj. weryfikacja skuteczności metody przezczaszkowej stymulacji prądem stałym wydaje się szczególnie warta uwagi, jako że obecnie szeroko stosowanymi formami usprawniania funkcji poznawczych są wymagające i czasochłonne treningowe programy komputerowe. Zatem wprowadzenie do praktyki nowych skutecznych technik, które nie wymagają kilkumiesięcznych sesji terapeutycznych byłoby dużym atutem.

Oceniana rozprawa doktorska (licząca łącznie 185 stron) składa się z pięciu rozdziałów. Rozdział pierwszy opisuje teoretyczne podstawy badań podjętych przed Doktorantką. W pierwszej kolejności Doktorantka przedstawia problematykę poznawczych aspektów funkcjonowania człowieka. Tu w sposób dość obszerny opisuje rozwój funkcji poznawczych począwszy od wczesnych etapów dzieciństwa. W mojej opinii opis ten mógłby być bardziej zwięzły, a tym samym skupić uwagę czytelniczki/czytelnika w sposób szczególny na okresie wczesnej dorosłości, jako głównego zagadnienia pracy. Dalej, Pani Daria Kukuła charakteryzuje wybrane procesy poznawcze ze szczególnym uwzględnieniem procesów, które są istotne z perspektywy badań własnych, czyli składowych funkcji wykonawczych: pamięci operacyjnej, procesie pobudzania, hamowania oraz kontroli działania. Autorka podkreśla, że w przeprowadzonym badaniu zdecydowała się odwołać do podziału funkcji wykonawczych zaproponowanego przez Kropotova (Kropotov, 2009; Pąchalska i in., 2020). Tu zastanawia mnie fakt, dlaczego w dalszych częściach pracy Doktorantka wyróżnia pamięć operacyjną jako nadrzędną w porównaniu do innych składowych funkcji wykonawczych. Jak rozumiem, w koncepcji Kropotova wszystkie procesy są tożsame jeśli chodzi o ich istotność.

W kolejnych podrozdziałach Doktorantka podjęła temat przezczaszkowej stymulacji prądem stałym, omawiając kolejno mechanizm jej działania, główne obszary zastosowania, a także jej związek z plastycznością mózgu. Autorka podkreśla aplikacyjność tDCS w kontekście małej inwazyjności tej metody i względnie dużego bezpieczeństwa (łagodne działania niepożądane) w porównaniu do innych metod stymulacji mózgu. Cenne jest, że Doktorantka zwraca uwagę na różne czynniki np. indywidualne zróżnicowanie anatomiczne (m.in. grubość czaszki) i funkcjonalne mózgu, które mogą wpływać na skuteczność tDCS i wspomina o nowoczesnych technikach modelowania prądu, które mają zwiększać jej skuteczność.

Część teoretyczną pracy zwieńcza **bogaty przegląd literatury na temat zastosowania tDCS w usprawnianiu funkcjonowania poznawczego zdrowych osób dorosłych** (Tabela 1). Autorka nie tylko podejmuje się syntezy istniejącej wiedzy, podkreślając kluczowe aspekty, ale wylicza również ograniczenia w zakresie opublikowanych wyników. Ponadto, podsumowuje modyfikacje i postępy, jakie poczyniono w rozwoju metody przezczaszkowej stymulacji jako metody usprawniającej funkcjonowanie poznawcze osób w okresie wczesnej dorosłości.

Drugi rozdział pracy stanowi opis metodologii badań własnych. Miałabym tu pewną uwagę edycyjną, sugerowałabym inną strukturę tego rozdziału. Opis kolejno osób badanych, zastosowanych narzędzi badawczych i finalnie procedury badania, w mojej ocenie, podniósłby czytelność rozdziału.

Głównym celem pracy była weryfikacja wpływu przezczaszkowej stymulacji prądem stałym na funkcje wykonawcze u osób zdrowych w okresie wczesnej dorosłości. W dalej opisywanych podcelach, pytaniach badawczych i hipotezach brakuje mi konsekwencji. Autorka wyróżnia trzy podcele, gdzie zamierza weryfikować wpływ tDCS na sprawność pamięci operacyjnej, w kolejnym na pozostałe procesy funkcji wykonawczych (proces pobudzania, hamowania i kontroli działania) oraz zamierza dokonać porównań międzygrupowych zmian w obrębie wyżej wspomnianych funkcji. W pytaniach badawczych natomiast podniesiona zostaje również rola początkowego funkcjonowania osób badanych jako kluczowego dla wielkości zmiany, która może się dokonać po zastosowaniu tDCS. Doktorantka również planuje weryfikować związek płci z potencjalną zmianą obserwowaną po stymulacji. Warto byłoby te dwie kwestie zapowiedzieć. Ponadto, pytania badawcze mogłyby mieć bardziej ogólne sformułowanie. Wymienionych jest tu szereg wskaźników, które na tym etapie są mało zrozumiałe. Dopiero po omówieniu narzędzi badawczych i stosowanych w nich miar wykonania, Doktorantka mogłaby wymienić, w jakich wskaźnikach oczekuje zmian.

W kontekście hipotetycznej roli płci, w mojej ocenie warto byłoby we Wstępie zapowiedzieć, co skłoniło Doktorantkę do postawienia powyższej hipotezy, a te argumenty odnajduje dopiero w Dyskusji.

Na uznanie niewątpliwe zasługuje sam plan badania tj. zastosowanie trzech grup badawczych: grupy eksperymentalnej (poddanej aktywnej stymulacji), 2. grupy kontrolnej aktywnej (poddanej stymulacji placebo) i 3. grupy kontrolnej pasywnej (nie poddanej żadnej interwencji). Wszystkie grupy zbadane zostały dwukrotnie w podobnych odcinkach czasu. Pewnym mankamentem (co zresztą Doktorantka podkreśla w Ograniczeniach badań własnych) jest brak trzeciego, odroczonego pomiaru, który mógłby określić stabilność obserwowanych zmian, a zatem wydaje się kluczowy w kontekście podanego argumentu budowania potencjalnej rezerwy poznawczej w perspektywie pomyślnego starzenia się (s. 49). Niemniej jednak **zmierzenie się z prowadzeniem czasochłonnych badań podłużnych przez Doktorantkę zasługuje na ogromne uznanie.**

Ogólnie, zastosowane metody pomiaru poszczególnych funkcji nie budzą zastrzeżeń. Rozumiem, że Doktorantka posługiwała się w dużej mierze bezpłatnym oprogramowaniem Psychology Experiment Building Language (PEBL). W przyszłości zasugerowałabym inne oprogramowania (np. Vienna System Battery, Schuhfried, 2013), które posiadają test Klocki Corsiego w wersji wstecz, który wydaje się być bardziej adekwatny do mierzenia pamięci operacyjnej niż wersja wprost, częściej utożsamiana z pomiarem pamięci krótkotrwałej. Ponadto, badanie rozpiętości pamięci operacyjnej u sposób młodych wydaje się być metodą

o niskiej czułości. Otrzymanie już przy pierwszym pomiarze dość wysokich wyników pozostawia faktycznie małą przestrzeń na ewentualną poprawę, na co Doktorantka zwraca uwagę przy raportowaniu wyników. Wydaje się, że zastosowanie tu zadań typu n-back (dostępnych również w wersji werbalnej i niewerbalnej) mogło przyczynić się do większego zróżnicowania wykonania wśród badanych.

O ile do zastosowanych narzędzi badawczych nie mam większych zastrzeżeń, miałabym pewne uwagi co do konsekwencji w ich opisie. Uważam, że **zastosowanie zbliżonego schematu opisu wszystkich testów poznawczych znacząco zwiększyłyby klarowność**. Dla przykładu wydaję się, że pominięcie wątków o historycznych wersjach narzędzia (Klocki Corskiego), czy informacji o wpływie uszkodzeń mózgu na wynik testu (kiedy badanie dotyczy osób zdrowych, test powtarzania cyfr z WAIS-R(PL)) wpłynęłoby korzystniej na czytelność opisów. Pomocnym byłoby zakończenie opisu każdego testu wylistowaniem wskaźników, którymi Doktorantka będzie się posługiwać analizując wykonanie danego testu (w opisie niektórych testów one widnieją, w niektórych nie). I tu **zalecałabym zmniejszenie liczby zastosowanych wskaźników**. W wielu testach poznawczych (np. TOL-F) autorzy typują kluczowe wskaźniki dla testu. W teście Go/No-Go, Doktorantka analizuje osobno dwie miary: poprawne naciśnięcia i liczbę opuszczeń (proces pobudzania). Może warto byłoby zastosować wskaźnik d' , który zmniejszyłby liczbę wskaźników, a scharakteryzowałby wykonanie osób badanych uwzględniając powyższe zmienne. **Zastosowanie tak dużej liczby wskaźników jest obciążające statystycznie (konieczność zastosowania poprawki na porównania wielokrotne) i może prowadzić do uzyskania fałszywie pozytywnych wyników**.

W opisie testu Go/No-Go Doktorantka pisze, że badani udzielali odpowiedzi poprzez naciśnięcie przycisku na klawiaturze lub kliknięcie myszką (s. 60). Wydaje się, że zastosowanie jednakowego sposobu udzielania odpowiedzi jest istotne, kiedy analizowany jest czas reakcji.

Bardzo cennym jest przypisanie, w końcowej części rozdziału, określonych wskaźników poszczególnym procesom funkcji wykonawczych.

Niewątpliwie na podkreślenie zasługuje dobór grup. Opis osób badanych wskazuje, że wszystkie 3 grupy (eksperymentalna, kontrolna aktywna i kontrolna pasywna) były jednakowe pod względem szeregu czynników kluczowych dla określenia skuteczności podjętej interwencji: tj., liczebności, wieku, płci, wykształcenia i początkowego poziomu mierzonych funkcji wykonawczych (międzygrupowe różnice w pomiarze 1 pojawiają się w tylko pojedynczych miarach procesu pobudzania, jak wynika z Tabeli 20).

Doktorantka wspomina, że przeprowadzenie badania poprzedzone było między innymi wypełnieniem kwestionariusza (s. 57), gdzie pytano o choroby przewlekłe, przyjmowane leki,

urazy czaszkowo-mózgowe. W mojej opinii załączenie takiego kwestionariusza, żeby czytelniczka/czytelnik mogli się z nim zapoznać, doskonale uzupełniałoby ten opis. W kryteriach doboru osób badanych nie widnieje informacja, czy przyjmowane leki, przebyte urazy były kryterium wykluczenia z badań. Tu chciałabym dopytać czy inne czynniki były monitorowane i wykluczały z udziału w badaniach np: stosowanie środków psychoaktywnych, które jest dość powszechne wśród osób młodych lub zaburzenia psychiatryczne z pokroju zaburzeń depresyjno-lękowych mające udokumentowany wpływ na funkcjonowanie poznawcze, w tym funkcje wykonawcze? Mgr Daria Kukuła wspomina, że osoby dokonywały samooceny stanu zdrowia i kondycji umysłowej i oceniły je jako dobrą lub bardzo dobrą (s. 70), ale nigdzie nie odnajduję bliższej informacji (np. w formie załącznika) jak wyglądał kwestionariusz samooceny.

W opisie procedury badania nie odnajduję informacji o parametrach stymulacji: zastosowanym okresie narastania i spadania, liczbie sesji stymulacji. Pojawia się ona dopiero w Dyskusji. To kluczowa informacja, która powinna się znaleźć w części metodologicznej dysertacji.

Rozdział trzeci w całości poświęcony został prezentacji przeprowadzonych analiz i uzyskanych wyników. Doktorantka w sposób spójny z postawionymi pytaniami badawczymi raportuje, w pierwszej części rozdziału, poprawę uzyskaną po zastosowaniu tDCS w poszczególnych procesach: pamięci operacyjnej, pobudzania, hamowania i kontroli poznawczej. Wyniki analiz statystycznych ilustrowane są poprzez liczne tabele. W mojej opinii dobrze byłoby, gdyby przynajmniej kluczowe wyniki zostały zwizualizowane na rycinach. Cenne też byłoby zamieszczenie krótkich podsumowań po każdej z części, zwłaszcza, że liczba wskaźników, a w konsekwencji liczba przeprowadzonych analiz jest ogromna.

W kolejnym podrozdziale mgr Daria Kukuła na podstawie przeprowadzonych analiz korelacyjnych wykazała, że początkowy poziom funkcji wykonawczych ma niewątpliwe znaczenie w przewidywaniu poprawy w ich zakresie. Dalej Doktorantka wykazuje związek pomiędzy zmianą zaobserwowaną w pamięci operacyjnej a zmianami w obrębie innych procesów funkcji wykonawczych. Odnośnie analiz korelacyjnych, **nie udało mi się znaleźć w tekście informacji o użyciu jakiegóż formy poprawki na wielokrotny pomiar, która powinna być zastosowana w sytuacji wykonywania serii analiz korelacyjnych.** W finalnej części rozdziału Doktorantka nie wykazuje różnic w wielkości poprawy mierzonych funkcji wykonawczych pomiędzy kobietami i mężczyznami.

Całość rozprawy mgr Darii Kukuły wieńczy dyskusja uzyskanych wyników wraz z ograniczeniami badań własnych, implikacjami praktycznymi i wnioskami. Doktorantka na

wstępie Dyskusji dokonuje podsumowania kwestii metodologicznych. W tej części również dokonuje uzasadnienia przyporządkowania poszczególnych wskaźników do określonych procesów funkcji wykonawczych. P. Daria Kukuła dyskutuje uzyskane przez siebie wyniki, co warto podkreślić, w oparciu o najnowsze doniesienia literaturowe. Zwraca uwagę na różnice proceduralne pomiędzy badaniami własnymi a cytowanymi w literaturze, które mogą być przyczyną rozbieżności pomiędzy uzyskanymi wynikami. Wspomina o potencjalnych mechanizmach neuronalnych/biochemicznych, które mogą być odpowiedzialne za uzyskaną poprawę. W dyskusji Doktorantka podkreśla również kluczową rolę pamięci operacyjnej, czego zabrakło mi we Wstępie rozprawy.

Przedostatnia sekcja, co jest dobrą praktyką w pracach empirycznych, zawiera opis ograniczeń pracy, które wynikać mogą z przyjętych założeń czy wybranych procedur badawczych. Doktorantka podnosi tu kwestie braku pomiaru odroczonego, który pozwoliłoby niewątpliwie ocenić trwałość uzyskanych efektów w dłuższej perspektywie czasu, weryfikacji innego niż zastosowany montaż elektrod oraz indywidualnego dopasowania parametrów stymulacji, co mogłoby przełożyć się na jej większą skuteczność.

Następnie p. Daria Kukuła opisuje również praktyczne zastosowanie tDCS. Podkreśla, że zrozumienie wpływu stymulacji lewego obszaru grzbietowo-bocznej kory przedczołowej na poszczególne domeny funkcji wykonawczych u osób zdrowych może poszerzyć wiedzę, która pozwoli wykorzystać w przyszłości tę stymulację jako metodę leczenia w przypadku innych grup osób np. z zaburzeniami depresyjnymi lub schizofrenią również wykazującymi deficyty funkcji wykonawczych.

Dodatkowe elementy, które w mojej ocenie, uzupełniałyby pracę, to zamieszczenie, już po sekcji literatury cytowanej (liczącej 371 pozycji), spisie tabel i rysunków, kilku załączników np. świadomej zgody i informacji o badaniu, które otrzymywała osoba badana przed przystąpieniem do badania. Doktorantka powołuje się na niego (załącznik 1, s. 68), ale niestety nie widnieje w pracy. Ponadto, zamieszczenie zestawu pytań, które były zadawane w trakcie kwalifikującego wywiadu 'zdrowotnego', o którym doktorantka wspomina w sekcji Metoda, pozwoliłoby rozwiązać wiele wątpliwości metodologicznych.

Drobne uwagi edycyjne

Czasami w pracy pojawiają się pewne niezgrabności językowo-stylistyczne, skróty myślowe, błędy edycyjno-interpunkcyjne lub niekonsekwencja terminologiczna. Poniżej wypunktuję kilka przykładów:

- wielokrotnie początek zdania rozpoczyna się z małej litery,

- „ w **predyktowaniu** poprawy funkcji wykonawczych.” (s.100) – kalka z języka angielskiego,
- behawioralne wskaźniki funkcji wykonawczych to zmienne zależne (podpis do Rysunku 1),
- prawdopodobny błąd w podpisie Tabeli 10 - dotyczy grupy kontrolnej pasywnej, nie kontrolnej aktywnej,
- Tabela 13: „Statystyki opisowe z wynikami testu Shapiro-Wilka w grupie kontrolnej pasywnej dla pomiaru **po stymulacji**” – dla pomiaru 2, grupa kontrolna nie poddana była żadnej stymulacji,
- „Różnice w obrębie grup dla tych zmiennych są następujące: **spadek pomiaru** dla grupy eksperymentalnej i kontrolnej aktywnej w przypadku CTT-1, a dla CTT-2 spadek dotyczył jedynie grupy eksperymentalnej” (s. 90) - jak rozumiem Doktorantka miała na myśli skrócenie czasu wykonania testu CTT-1 lub CTT-2,
- skrócenie zdań i dbałość stylistyczna poprawiłaby klarowność wyводу: „Porównania pomiędzy grupami wykazały, że dla liczby poprawnych powtórzeń cyfr wprost, procenta poprawnych ruchów w BCST grupa eksperymentalna posiadała wyższe wyniki w testach niż grupa kontrolna pasywna i aktywna, lecz jedynie w drugim pomiarze oraz dla stosunku ruchów wykonanych do minimalnej liczby ruchów w TOL grupa eksperymentalna posiadała niższe wyniki w teście niż grupa kontrolna pasywna i aktywna, również tylko w drugim pomiarze.” (s 86),
- sugerowałabym konsekwencję terminologiczną: termin ‘zadanie’ (rozdział: Metodologia badań własnych) często przez Doktorantkę jest stosowany w odniesieniu do pojedynczej próby w teście lub całego testu. Bardziej zrozumiałe dla czytelniczki/czytelnika byłoby jednoznaczne użycie tego terminu. W opisie wyników określenie ‘warunek badawczy’, jak miemam, jest tożsamy z ‘grupa’, a ‘pomiar 1 i 2’ , odpowiednio z ‘pre-testem’ i ‘post-testem’. Użycie jednego terminu sprawiłoby, że przekaz byłby bardziej czytelny.

Kończąc niniejszą recenzję, dodam, że mimo kilku mankamentów wspomnianych w recenzji, które na pewno mogą być zmodyfikowane na etapie przygotowywania wyników do publikacji naukowych, powtórzę, że Autorka podjęła w swojej dysertacji ważny społecznie temat, a sposób jego realizacji pokazuje, że mgr Daria Kukuła dobrze przyswoiła sobie warsztat badawczy i metodologię badań naukowych (w tym badań podłużnych). Wykonała obszerną pracę eksperymentalną (780 spotkań z osobami badanymi).

Podsumowując, biorąc pod uwagę mocne strony pracy, które bez wątpienia tutaj przeważły, uważam, że Doktorantka swoją dysertacją wykazała gotowość do podjęcia samodzielnej pracy naukowej. Tym samym **stwierdzam, że przedstawiona rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668). W związku z tym wnioskuję o dopuszczenie Pani mgr Darii Kukuły do dalszych etapów postępowania w przewodzie doktorskim.**

Aneta Brymanek