

Łódź, dn. 20. 04. 2023 r.

dr hab. n. zdr. **Monika Talarowska**, prof. UŁ
Zakład Psychologii Klinicznej i Psychopatologii
Instytut Psychologii
Wydział Nauk o Wychowaniu
Uniwersytet Łódzki
al. R. Scheiblerów 2, 91-128 Łódź
tel.: 603 686 690
e-mail: monika.talarowska@now.uni.lodz.pl

Recenzja rozprawy na stopień doktora

Mgr Marii Kuleszy

pt. „*Neural and behavioral mechanisms of autobiographical memory
and emotion regulation in borderline personality disorder and major depressive disorder*”

Z uwagi na wzrastające rozpowszechnienie, wysokie ryzyko prób samobójczych i udanych samobójstw, a także częste współwystępowanie symptomów innych zaburzeń, zarówno zaburzenia depresyjne, jak i zaburzenie osobowości borderline (*borderline personality disorder*, BPD) stanowią współcześnie istotny problem kliniczny i terapeutyczny.

Według danych WHO w okresie pandemii nastąpiło ogólnopopulacyjne pogorszenie stanu zdrowia psychicznego przynoszące nawet 25% wzrost występowania zaburzeń lękowych i depresyjnych na całym świecie (WHO, 2022). W przypadku zaburzeń osobowości z pogranicza, szacuje się, iż w ogólnej populacji występują one z częstością

dr hab. n. zdr. **Monika Talarowska**, prof. UŁ
Instytut Psychologii UŁ, Zakład Psychologii Klinicznej i Psychopatologii
al. R. Scheiblerów 2, 91-128 Łódź
tel.: 603 686 690, e-mail: monika.talarowska@now.uni.lodz.pl

1,6%, przy rozpowszechnieniu w ciągu całego życia na poziomie 5,9% (Aragonès i in., 2013). W grupie pacjentów leczonych z powodów psychiatrycznych, wskaźniki te są jeszcze wyższe - współwystępowanie osobowości typu borderline z zaburzeniami z osi I może dotyczyć nawet 20%-30% chorych.

Czynnikiem, którego nasilenie może być powiązane z nasileniem oraz przebiegiem obydwu zaburzeń jest efektywność pamięci autobiograficznej. Stanowi ona pamięć indywidualnej przeszłości, będąc jednocześnie ważnym elementem tożsamości człowieka (Maruszewski, 2005).

Obserwuje się znaczne deficyty w obrębie pamięci autobiograficznej w grupie osób chorujących na depresję oraz z diagnozą zaburzeń osobowości. Wskazuje się, że zaburzenia pamięci autobiograficznej, związane szczególnie z obniżoną ilością specyficznych wspomnień, stanowią marker depresji i wskaźnik podatności poznawczej na zachorowanie (Sumner i in., 2013). Stwierdzono również, iż stopień nasilenia zaburzeń pamięci autobiograficznej związany z obniżeniem specyficzności wspomnień, nie jest przejściową i zmienną cechą jednostki, ale stanowi konstrukt charakterystyczny dla struktury osobowości, związany ściśle z jej skryptami poznawczymi i schematami poznawczymi (Champagne i in., 2015).

Głównym celem projektu badawczego będącego podstawą przygotowania recenzowanej rozprawy doktorskiej była ocena różnic i podobieństw pomiędzy osobami cierpiącymi na zaburzenia depresyjne oraz BPD w zakresie pamięci autobiograficznej i procesów regulacji emocji na poziomie behawioralnym oraz neuronalnym.

Recenzowana rozprawa ma typową konstrukcję. Dysertacja liczy 158 stron (wraz z załącznikami) i składa się ze spisu treści oraz kilku części prezentujących tło teoretyczne badania, cele pracy, metodologię badania, uzyskane wyniki, dyskusję wyników oraz wnioski. Praca zawiera także streszczenia rozprawy w języku polskim i języku angielskim oraz spis zawartych tabel i rycin. Bibliografia jest obszerna i składa się z odpowiednio dobranych i prawidłowo zapisanych pozycji prezentujących wyniki współczesnych badań.



W pierwszej części pracy Autorka przedstawiła podstawy teoretyczne przeprowadzonych przez siebie badań, w tym przybliżyła charakterystykę kliniczną i epidemiologiczną depresji oraz zaburzeń osobowości borderline, zagadnienie pamięci autobiograficznej oraz pojęcie regulacji emocji.

W części drugiej pracy dotyczącej metodologii badań własnych Doktorantka przedstawiła w klarowny sposób problematykę rozprawy, cel pracy, hipotezy badawcze, materiał i opis zastosowanych metod badawczych, procedurę badania wraz z warunkami uczestnictwa oraz charakterystykę kliniczną badanych grup. W tej części pracy zawarto również opis zastosowanych narzędzi badawczych.

Dalsza część pracy zawiera prezentację wyników badań własnych. W rozdziale tym Doktorantka zaprezentowała wyniki porównawcze zastosowanych narzędzi badawczych, dokonała analizy statystycznej pomiędzy grupami zmiennych i opisała zależności pomiędzy wynikami zastosowanych narzędzi a wybranymi danymi socjo-demograficznymi oraz danymi klinicznymi.

Kolejna część pracy prezentuje omówienie i dyskusję wyników badań na tle literatury wraz z podsumowaniem. Doktorantka analizuje wyniki swoich badań w kontekście innych, analogicznych badań zamieszczonych w literaturze polskiej i międzynarodowej, co świadczy o dojrzałości naukowej Autorki.

W oparciu o otrzymane wyniki Autorka sformułowała zwięzłe i klarowne wnioski.

Formalna struktura pracy nie budzi logiczno-metodologicznych zastrzeżeń. Doktorantka prawidłowo zaplanowała i przeprowadziła swoje badania. Zamierzony plan analiz został przeprowadzony konsekwentnie, z wykorzystaniem różnorodnych, adekwatnych metod analizy statystycznej.

W realizacji programu badań oraz redagowaniu tekstów naukowych Doktorantka wykazała się rozeznaniem zastanej wiedzy teoretycznej oraz dojrzałością warsztatu badawczego. Metodologia i przebieg badania miały solidne podstawy w przedstawionym w rozdziale teoretycznym przeglądzie literatury. Badania niewątpliwie były czasochłonne, wymagały pracowitości, dokładności i rzetelności. Doktorantka dokonała obszernej analizy

zebranych danych, przedstawiła uzyskane wyniki w jasny i zrozumiały sposób. Przeprowadzona dyskusja także wskazuje na dobry warsztat naukowy Autorki.

Wśród drobnych uwag, których uwzględnienie może pomóc wyjaśniać uzyskane wyniki warto wskazać:

1. Jak sama Autorka podkreśla, nie potwierdzono hipotezy mówiącej o różnicach w zakresie zadań behawioralnych pomiędzy grupą pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi oraz BPD. Przyczyną takiego wyniku może być specyfika wykorzystanych zadań, których czułość i trafność może być zbyt niska. W kolejnych projektach jako Recenzent rekomenduję wykorzystanie narzędzi diagnostycznych o większej, a jednocześnie potwierdzonej skuteczności w zakresie ocenianych zmiennych.
2. Warto również pamiętać, iż pojęcie „dużej depresji” (*major depressive disorder*) wg klasyfikacji DSM-5 nie jest tożsame z epizodem depresyjnym oraz zaburzeniami depresyjnymi nawracającymi wg ICD-10.
3. Chciałabym również poprosić Doktorantkę o wyjaśnienie doboru grup klinicznych biorących udział w badaniu. Zaburzenia depresyjne należą do tzw. I osi diagnostycznej, a zaburzenia osobowości (w tym BPD), do II. Obraz kliniczny tych zaburzeń jest całkowicie odmienny. Co więcej, mogą one się na siebie nakładać.
4. Brakuje mi również szerszego tła teoretycznego w zakresie etiologii obydwu zaburzeń (poszerzenia o koncepcje biologiczne i psychologiczne, które mogłyby uzasadniać dobór grup klinicznych).
5. Prosiłabym również o wyjaśnienie, dlaczego w badaniu brały udział jedynie kobiety? Tak, to prawda, że zaburzenia depresyjne częściej są diagnozowane w tej grupie, ale najnowsze badania wskazują, iż mężczyźni równie często cierpią na te zaburzenia, a odmienny jest jedynie ich obraz kliniczny.

Podsumowując, rozprawa doktorska **mgr Marii Kuleszy** spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478, 619, 1630).

Na tej podstawie mam zaszczyt przedłożyć Radzie Naukowej Instytutu Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN wniosek o dopuszczenie mgr Marii Kuleszy do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Zgłaszam również wniosek o wyróżnienie pracy.



Recenzja rozprawy doktorskiej
Pani mgr Marii Kuleszy

***Neural and behavioral mechanisms of autobiographical memory
and emotion regulation in borderline personality disorder
and major depressive disorder***

napisanej pod kierunkiem dr. hab. Marka Wypycha

W przedstawionej do oceny rozprawie doktorskiej P. mgr Maria Kulesza podejmuje się zbadania różnic i podobieństw w zakresie przebiegu procesów pamięci autobiograficznej i procesów regulacji emocji u osób z diagnozą depresji oraz zaburzeniami osobowości typu borderline. Biorąc pod uwagę powszechność występowania, zaburzenia te stanowią bez wątpienia poważny problem społeczny. Ich lepsze zrozumienie może przyczynić się do poprawy efektywności działań prewencyjnych, terapeutycznych oraz lepszego wsparcia dla osób nimi dotkniętych. Zestawienie i porównanie w jednej pracy depresji i zaburzeń borderline Autorka uzasadnia tym, że dzielą one pewne wspólne symptomy. W obu przypadkach mamy więc do czynienia z m.in. obniżonym nastrojem, osłabieniem kontroli emocjonalnej, tendencją do negatywnych ocen emocjonalnych i zaburzeniami obrazu samej/samego siebie. Jak sugeruje Autorka, za te deficyty, przynajmniej w części, odpowiadać mogą zmiany w zakresie procesów pamięci autobiograficznej i kontroli emocjonalnej, które stanowią rdzeń ocenianej tutaj rozprawy doktorskiej. Przedmiotem analizy w części empirycznej są zatem dane behavioralne i neuroobrazowe zarejestrowane

Ingardena 6
30-060 Kraków
tel. +48126237034
fax +48126237699

za pomocą rezonansu magnetycznego podczas wykonywania dwóch zadań związanych kolejno z odpamiętywaniem wspomnień z pamięci autobiograficznej oraz zadaniem modulacji reakcji emocjonalnych za pomocą dwóch różnych strategii: reinterpretacji (reappraisal) oraz uważnej akceptacji (mindfulness). Ponieważ zaplanowane przez Autorkę badania były przeprowadzone na osobach z rozpoznaniem odpowiednio depresji jednobiegunowej i zaburzeń osobowości typu borderline, ich organizacja była zapewne wymagająca pod względem logistycznym. Wiązały się one bowiem z koniecznością dotarcia do i zrekrutowania wyselekcjonowanych osób, co poprzedzone zostało staranną i dobrze przemyślaną diagnozą psychologiczną i psychiatryczną.

Oceniana rozprawa doktorska została przygotowana w formie spójnego tematycznie opracowania naukowego. Jej układ formalny jest poprawny. Spis treści zawiera czytelne informacje o kolejnych rozdziałach. Na początku znajdziemy zestawienie użytych w rozprawie skrótów, co umożliwia ich łatwe odnalezienie i w konsekwencji ułatwia poruszanie się po pracy. Całość poprzedzono abstraktem w języku polskim i angielskim, zgodne z wymogami ustawowymi. Wprowadzenie stanowi syntetyczny opis przeprowadzonych badań i uzyskanych rezultatów, rozwiniętych w dalszych rozdziałach ocenianej dysertacji.

Pierwsza część pracy przedstawia charakterystykę obu zaburzeń, które stanowią przedmiot pracy, tj. depresji jednobiegunowej (major depressive disorder) i zaburzenia osobowości typu borderline, przy czym oba z nich są zaprezentowane w zbliżonym układzie. Na początku przedstawione są dane epidemiologiczne. Następnie Autorka opisuje modele teoretyczne zaburzeń, w których zwraca uwagę na wątki związane z rolą procesów kognitywnych i emocjonalnych w powstawaniu i utrzymywaniu się choroby. Pochyla się również nad wieloma aspektami, w jakich przejawia się depresja i w konsekwencji niejednorodnością obrazu tej choroby. Pośród tych przejawów Doktorantka koncentruje się na zaburzeniach obrazu własnej osoby, tendencyjności w interpretacji informacji, a także osłabionej odpowiedzi na wzmocnienia i bodźce pozytywne. W przypadku zaburzenia borderline zwraca uwagę na takie aspekty, jak wzmożona impulsywność, wysoka reaktywność i niestabilność emocjonalna, zaburzenia obrazu własnej osoby oraz rozszczepieniową tendencję do skrajnych i labilnych ocen w odniesieniu do innych. Rozdziały wprowadzające przedstawiają również istniejące dane pochodzące z procedur neuroobrazowych raportujących zmiany w funkcjonalnym obrazie mózgu w obu zaburzeniach. Ta część pracy kończy się przypomnieniem i podsumowaniem wspomnianych już

wyżej różnic i podobieństw między zaburzeniami. Szczególną uwagę na koniec poświęca Autorka tym drugim, jako że stanowią one inspirację do pytań badawczych poruszanych w pracy. Na koniec podniesione są też istotne kwestie niespecyficzności czy też współwystępowania symptomów, które mogą utrudniać prawidłową diagnozę.

Kolejna sekcja zawiera wyczerpujące informacje o obu fenomenach stanowiących rdzeń pracy, tj. pamięci autobiograficznej oraz kontroli emocjonalnej. Przedstawione są definicje oraz ich funkcjonalne znaczenie, szczególnie w kontekście zaburzeń, będących przedmiotem pracy. Autorka zwraca również uwagę na kwestie rozwojowe, a także opisuje wybrane ujęcia teoretyczne. Relacjonowane są rezultaty dotychczasowych badań, a także krytycznie wskazane są niespójności w zakresie rezultatów badań, jakie obecne są w literaturze. Pomocne jest zestawienie na diagramach najważniejszych obszarów mózgowych związanych z omawianymi tu procesami ze wskazaniem na bardziej szczegółowe funkcje, jakie są z nimi związane.

W przypadku pamięci autobiograficznej przedstawiony jest model teoretyczny, który obejmuje również relację pamięci do obrazu 'self'. Następnie opisane są paradygmaty badawcze. Autorka poświęca też nieco miejsca rozważaniom na temat wyzwań metodologicznych, w szczególności kwestii związanych z podejściem do indywidualnego charakteru zawartości pamięci, a także praktycznych sposobów na minimalizację wpływu tego czynnika. Jest to o tyle istotna kwestia, że w przeprowadzonym w ramach doktoratu badaniu wykorzystano właśnie indywidualne wspomnienia zebrane podczas wcześniejszego wykładu. Odpowiedź w postaci indywidualizacji bodźców, jak ocenia Doktorantka, niesie również utrudnienia dla badań, związane choćby z kontrolą wykonania zadań i różnicami w zakresie wartości motywacyjnej bodźców / wspomnień.

W szerokim, ale i krytycznym przeglądzie literatury wykorzystującej MRI do badania procesów pamięci Autorka nie tylko podejmuje się syntezy istniejącej wiedzy, ale wylicza również liczne nieścisłości w zakresie opublikowanych wyników. Omawia znaczenie poszczególnych struktur, których aktywacje w sposób powtarzalny obserwowane są w tego typu zadaniach. Uwzględnia tu podział na poszczególne fazy tego procesu, a także walencyjną charakterystykę bodźców. Szkoda jednak, że tę pogłębioną analizę w niewielkim stopniu wykorzystano później w formułowaniu bardziej detalicznych hipotez odnoszących się do mózgowych mechanizmów. Odrębny opis dotyczy funkcjonowania pamięci autobiograficznej w zaburzeniach, stanowiących tematykę pracy. Poruszane są

kwestie m.in. tendencji uwagowej w kierunku bodźców negatywnych, a opisane zostały mniej liczne wyniki badań neuroobrazowych.

Procesom kontroli emocjonalnej poświęcono kolejne rozdziały dysertacji, a ich układ przypomina ten związany z opisem pamięci autobiograficznej. Zaprezentowane są podstawy teoretyczne zjawisk emocjonalnych, słusznie - i z konieczności - ograniczone do najważniejszych aspektów związanych bliżej z tematyką pracy. W ramach tych opisów omówiono obie strategie, które będą używane przez osoby badane, tj. reinterpretacja oraz akceptująca uważność. Szerzej potraktowano rezultaty neuroobrazowe w zakresie obu strategii kontroli emocji, których synteza znalazła się znów na załączonych diagramach. Jak trafnie podkreśla Doktorantka, mechanizmy mózgowe drugiej z badanych strategii są znacząco mniej poznane. Niżej przedstawiona jest w odrębnym rozdziale metodologia badania procesów kontroli emocji. W przypadku zmiennych samoopisowych opis jest dość lakoniczny, a chętnie widziałbym tutaj bardziej krytyczną analizę tych miar. Tym bardziej że w samej pracy ich analiza zajmuje ważne miejsce, podczas gdy istnieją uzasadnione wątpliwości co do ich rzetelności w przypadku gdy łączone są z jawną instrukcją regulacyjną. W zakresie badania mózgowych mechanizmów kontroli w zaburzeniach afektywnych, czy osobowości, Autorka słusznie podkreśla niewystarczającą wiedzę, szczególnie w przypadku strategii mindful acceptance. Co ważne, Doktorantka omawia w tej części pracy możliwy związek obu badanych procesów tzn. roli pamięci autobiograficznej w kontroli emocjonalnej poprzez intencjonalne przywoływanie pozytywnych wspomnień. Mechanizm ten może grać pewną rolę w analizowanych zaburzeniach. Ich niewłaściwe funkcjonowanie u osób z zaburzeniami może skutkować ruminacjami i generalną tendencją do przywoływania negatywnych wspomnień. To interesujący wątek, który jednak nie znajduje swojego miejsca na późniejszym etapie formułowania hipotez badawczych.

Właściwą część empiryczną poprzedza podsumowanie uzasadnienia i wyznaczonych celów. Sformułowane hipotezy, opisane są niezwykle detalicznie, ale opierają się przede wszystkim na licznych, ale często jednostkowych rezultatach badań przywołanych w rozdziałach wprowadzających, a nie na jednej spójnej podstawie teoretycznej. Część ze sformułowanych hipotez ma charakter kierunkowy, o ile dostępne dane pozwalały na bardziej szczegółowe oczekiwania, pozostałe wyrażone są jako eksploratywne pytania badawcze. Lepsze zapośredniczenie w teorii mogłoby z jednej strony ukierunkowywać poszukiwania

badawcze, z drugiej pozwoliłaby zintegrować w spójną całość otrzymane rezultaty.

Samo badanie opierało się o pojedynczy eksperyment, który składał się z dwóch wspomnianych wcześniej zadań, pierwszego poświęconego pamięci autobiograficznej i kolejnego, związanego z kontrolą emocjonalną. Przeprowadzone eksperymenty były częścią dwóch projektów badawczych finansowane ze źródeł zewnętrznych. Dobrze opisana została procedura rekrutacyjna; kryteria włączenia i wykluczenia z badań są przemyślane i zasadne, z uwzględnieniem ew. diagnoz różnicowych. Uwzględniona została również kwestia medykacji, która znacząco utrudnia dobór osób badanych spośród chorujących na różnego typu zaburzenia. Zadbano o zbalansowanie parametrów trzech badanych grup (obok dwóch klinicznych zaangażowano także grupę kontrolną). Pewną wątpliwość wzbudza jednak kryterium odcięcia, jakie użyto do podziału między grupy kliniczne i grupę kontrolną – różnica jednego punktu wokół punktu odcięcia decydować mogła o przydzieleniu do jednej bądź drugiej grupy (zaburzenie vs brak zaburzenia). W przypadku zmiennych ciągłych, a szczególnie tych, które rozkład jest zbliżony do normalnego, taka kategoryzacja nie jest właściwym rozwiązaniem z punktu widzenia późniejszych testów statystycznych. Ponieważ w większości analiz kwestia zaburzenia traktowana była jako czynnik kategorialny, a nie ciągły, mogło to negatywnie wpłynąć na moc tych testów. Brak wielu oczekiwanych różnic międzygrupowych uprawdopodobnia te obawy.

Finalna grupa badawcza była jednak stosunkowo nieliczna, co mogło być kolejnym czynnikiem negatywnie wpływającym na moc statystyczną i w konsekwencji na wspomniany brak wielu oczekiwanych różnic międzygrupowych. Wspomina zresztą o tym Autorka w sekcji opisującej ograniczenia pracy. Kolejną kwestią dotyczącą doboru osób badanych było ograniczenie się do rekrutacji kobiet. Wpłynęło to negatywnie na możliwość generalizacji wyników na całą populację. Oczywiście badanie jedнопłciowych, bardziej homogenicznych grup nie jest niczym nowym, i bywa to uzasadnione, jednak brakuje mi tutaj poważniejszego omówienia ograniczeń, jakie niesie ze sobą ten wybór i pochylenia się nad możliwym wpływem różnic płciowych. Ta ostatnia kwestia ogranicza się w pracy głównie do rozważań o występowaniu i przejawach choroby.

Wykorzystane procedury eksperymentalne zostały zaprojektowane generalnie poprawnie, przy dochowaniu dbałości o reguły metodologiczne. Układ eksperymentalny zilustrowano schematami zamieszczonymi w treści pracy. W

zadaniu dotyczącym pamięci wykorzystano indywidualne wspomnienia, których selekcja wymagała wcześniejszego przygotowania, co zostało dokonane podczas uprzedniej sesji. Oparto się tutaj o opisane wcześniej w literaturze procedury, a zebrane wspomnienia — co warto podkreślić — podlegały dodatkowej ocenie metodą sędziów kompetentnych. Zadanie kontroli emocjonalnej oparte było również o dość typową procedurę, w której porównywano warunek pasywny (oglądanie fotografii) do aktywnego, gdzie instrukcja mogła wskazywać osobie badanej konieczność kontroli emocjonalnej w odpowiedzi na dany bodziec. Nie do końca rozumiem uwagę o tym, że instrukcja procedury reinterpretacji jest 'consistent with CBT', bo z jednej strony strategia ta nie jest specyficzna dla konkretnego podejścia terapeutycznego, z drugiej zaś metoda CBT, mimo że może bazować na relatywnie prostych mechanizmach, nie ogranicza się jedynie do reinterpretacji. Moją wątpliwość budzi jednak zastosowanie dwóch różnych strategii kontroli emocji w układzie within-subject, po pierwsze z powodu możliwych trudności w przełączaniu się między nimi, po drugie z uwagi na wysokie ryzyko ich wzajemnej interferencji. Obawy te są zasadne w obliczu istniejących danych wskazujących, że wcześniejsze użycie reinterpretacji do konkretnych bodźców powoduje automatycznie przywołanie nowo wytworzonej interpretacji przy późniejszych prezentacjach tych samych bodźców. Dzieje się to nawet wówczas, gdy w drugim przypadku nie pojawia się już instrukcja reinterpretacji. Kolejną kwestią, ale o mniejszej wadze jest dobór materiału bodźcowego. Ponieważ zasób bodźców został poszerzony o dodatkowe obrazki spoza standaryzowanych baz, należało poprzedzić ich dobór o niezależną ocenę na wymiarach walencyjnym i aktywacyjnym. Ostatnią kwestią dotyczącą procedury kontroli emocji jest dobór warunku kontrolnego. Użycie instrukcji 'oglądaj' ('watch') jest (było) rzeczywiście dość popularne w literaturze, w rzeczywistości jednak taki warunek pasywny bardzo mocno różni się od porównywanego warunku aktywnego. Warunek aktywny (eksperymentalny) związany jest z wymaganiami zadaniowymi, przydaje znaczenie bodźcom, wywołuje motywację oraz znacząco angażuje uwagę i zasoby poznawcze. W efekcie kontrast tych dwóch warunków informować będzie nie tylko o specyficznych procesach kontroli emocjonalnej, ale również zawierać będzie szereg innych procesów, co bez wątpienia wpłynąć musi na późniejszą interpretację rezultatów.

Opracowanie danych, w tym behawioralnych i danych fMRI jest wykonane właściwie i nie budzi zastrzeżeń. Wykazano podstawowe efekty eksperymentalne, które oczekiwano od zastosowanych procedur, co służyć może

weryfikacji i wskazuje na poprawną analizę danych. Cała procedura analityczna dotycząca danych behavioralnych i MRI jest wystarczająco opisana. Wskazuje to na duże kompetencje Autorki. Widać, że z dużą swobodą porusza się w tym obszarze, sprawnie przygotowując i analizując dane behavioralne, funkcjonalne i oparte o te ostatnie dane sieciowe (connectivity). Wyniki analiz statystycznych ilustrowane są poprzez liczne wykresy i tabele oraz wizualizacje różnic w zakresie aktywacji korowej. W mojej opinii sekcja ta jest nawet nazbyt rozbudowana, a dodatkowa selekcja zamieszczonych tam informacji mogłaby wpłynąć pozytywnie na jej czytelność. Wspomnę tu choćby o jednej z tabel, która zajmuje pięć stron. Wydaje się, że w selekcji pomogłoby lepsze ukierunkowanie teoretyczne, którego – jak już wspomniałem – brakuje mi w ocenianej pracy. Taka podstawa teoretyczna mogłaby pomóc skoncentrować się na istotniejszych z punktu widzenia pytań badawczych porównaniach. Ten problem widać też w niżej omówionej dyskusji rezultatów.

Dyskusja stanowi finalną, przy tym obszerną część pracy. Kolejno omówione zostały w niej poszczególne wyniki. W dyskusji brakowało mi poważniejszej syntezy przeprowadzonych badań, która prezentowałaby najważniejsze wnioski i osiągnięcia pracy, wychodząc poza detaliczne wyliczanie kolejnych testów statystycznych. Podobnie jak w przypadku sekcji statystycznej, liczylbym na wprowadzenie pewnej hierarchii ważności wyników i ukierunkowania tym samym czytelniczek/czytelników na najważniejsze osiągnięcia Doktorantki. Mam wrażenie, że ciężar wyłowienia tych ostatnich Autorka przerzuciła w zbyt dużym stopniu na czytelniczki/czytelników.

Przedostatnia sekcja dyskusji poświęcona została rozważaniu przyczyn braku wielu oczekiwanych efektów grupowych. Rzeczywiście, Autorka w przekonujący sposób spekuluje o potencjalnych przyczynach takiej sytuacji. Skłoniły mnie one jednak do pewnej refleksji, dlaczego Doktorantka nie zdecydowała się podążać za tymi tropami? Być może dla lepszego pogłębienia wiedzy warto byłoby poszerzyć część empiryczną, aby odpowiedzieć na wciąż otwarte pytania badawcze.

Ostatnia sekcja, co jest dobrą praktyką w pracach empirycznych, zawiera opis ograniczeń pracy, które wynikać mogą z przyjętych założeń czy wybranych procedur badawczych. Jako dodatkowe elementy zamieszczono na końcu pracy, już po sekcji literatury cytowanej, m.in. materiały diagnostyczne, jakie wykorzystywane były na etapie rekrutacji, a także podczas przygotowania procedury pamięci autobiograficznej.

Kończąc niniejszą recenzję, dodam, że praca napisana jest i dobrym, klarownym językiem i jest poprawna pod względem redakcyjnym. W ramach finalnej konkluzji powtórzę, że Autorka podjęła w swojej dysertacji ważny społecznie temat, a sposób jego realizacji pokazuje, że P. mgr Maria Kulesza dobrze przyswoiła sobie warsztat badawczy i metodologię badań naukowych. Wspomniane wcześniej słabsze strony pracy to głównie konsekwencja pewnych braków w zakresie konceptualizacji i wystarczającego zapośredniczenia teoretycznego, na co warto zwrócić uwagę w przyszłej pracy badawczej. Niemniej, biorąc pod uwagę mocne strony pracy, które bez wątpienia tutaj przeważały, 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 Marii Kuleszy do dalszych etapów postępowania w przewodzie doktorskim.



Warszawa, 19.05.2023 r.

dr hab. Łukasz Gawęda, prof. IP PAN
Kierownik Pracowni Psychopatologii Eksperymentalnej
Instytut Psychologii PAN
Email: l.gaweda@psych.pan.pl

Recenzja pracy doktorskiej mgr Marii Kuleszy

„Neural and behavioral mechanisms of autobiographical memory and emotion regulation in borderline personality disorder and major depressive disorder”

1. Podstawa sporządzenia recenzji

W piśmie z dnia 27.02.2023 roku Dyrektor Instytutu Biologii Doświadczalnej PAN Prof. Agnieszka Dobrzyń w nawiązaniu do uchwały Rady Naukowej zwróciła się do mnie z prośbą o sporządzenie recenzji pracy doktorskiej pt. „Neural and behavioral mechanisms of autobiographical memory and emotion regulation in borderline personality disorder and major depressive disorder” przygotowanej przez Panią mgr Marię Kuleszę. Promotorem pracy jest dr hab. Marek Wypych.

W swojej recenzji, zgodnie z Rozporządzeniem MNiSW z dnia 19.01.2018 (Dz. U. z 2018 r., poz. 216) skupiłem się na ocenie wartości naukowej pracy wraz z jej uzasadnieniem oraz ocenie czy praca odpowiada warunkom określonym w art 13. ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o tytułach i stopniach naukowych (Dz. U. z 2016, poz 882, z późn. zm.). Zgodnie z prośbą Dyrektora Instytutu oceniłem czy przedstawiona mi do recenzji powinna być w mojej opinii wyróżniona.

Przechodząc do oceny przedstawionej mi pracy skupiłem się na elementach wyszczególnionych we wzmiankowanej ustawie o stopniach i tytułach naukowych, a w szczególności oceniłem czy praca stanowi oryginalne rozwiązanie stawianego problemu naukowego. Oceniłem również strukturę formalną pracy i poszczególne jej elementy. Swoją recenzję zakończyłem podsumowaniem, które wskazuje czy praca spełnia kryteria zawarte w ustawie oraz czy powinna być wyróżniona.

2. Ocena formalna

Przedstawioną pracę doktorską napisała Pani mgr Maria Kulesza w Warszawie 2023 roku pod kierunkiem dr hab. Marka Wypycha. Tytuł pracy dobrze oddaje obszar badań Doktorantki, choć w mojej opinii wskazanie, iż badanie dotyczy jedynie kobiet byłoby pomocne dla czytelnika. Rozprawa



doktorska składa się ze 165 stron maszynopisu, zawiera dobrze przygotowany spis treści, streszczenie w języku polskim i angielskim oraz pokaźny słownik skrótów najważniejszych terminów używanych w pracy. Praca zawiera odpowiednie części spodziewane w pracy doktorskiej, czytelnie podzielone tytułami i śródtytułami. Autorka posługuje się poprawnym językiem oraz terminologią. Zarówno wstęp teoretyczny, prezentacja wyników, jak i dyskusja są dobrze zorganizowane, co ułatwia czytanie pracy. Praca zawiera dobrze sformatowaną bibliografię, w większości składającą się z najnowszej literatury. Wyniki przedstawiono w formie przejrzystych, z dbałością przygotowanych tabel oraz figur, które bardzo dobrze pozwalają zorientować się w najważniejszych wynikach. Sama inspekcja tabel i rycin daje obraz, jak bardzo złożone wyniki Autorka prezentuje w swojej pracy. Autorka umieściła informację o finansowaniu badań z grantu Preludium Narodowego Centrum Nauki, którym kierowała. Dodatkowo stypendium doktorantki finansowane było ze środków Instytutu Biologii Doświadczalnej im. Marcelego Nenckiego.

Podsumowując tę część oceny należy wskazać, iż **praca doktorska napisana przez Panią mgr Marię Kuleszę zawiera wszystkie elementy formalne, które wymagane są od tego rodzaju prac.** Praca jest pod tym względem dobrze zorganizowana, a przez to przejrzysta dla czytelnika. Dobrze sformatowane tabele i ryciny prezentujące wyniki znacznie ułatwiają orientację w najważniejszych wynikach badań. Praca napisana jest poprawnym językiem i możliwie syntetycznie. Literatura cytowana w tekście jest świeża i poprawnie wzmiankowana zarówno w tekście, jak i liście referencji.

3. Ocena merytoryczna.

3.1. Uwaga wstępna:

Doktorantka podejmuje istotny kliniczny temat potencjalnych korelatów behawioralnych i neuronalnych pamięci autobiograficznej w grupie kobiet z rozpoznaniem depresji oraz zaburzeń osobowości borderline. Wybór tematu uważam za istotny zarówno z teoretycznego, jak i praktycznego punktu widzenia. Jednocześnie należy podkreślić, iż badanie osób z zaburzeniami psychicznymi należy do poważnych wyzwań. W szczególności trudno o odpowiednią eliminację zmiennych zakłócających, w warunkach badawczych utrudnione może być nawiązanie relacji w zaufaniu, która jest pomocna w prowadzeniu oceny klinicznej standaryzowanymi narzędziami. Doktorantka bardzo dobrze prowadziła sobie z tymi wyzwaniami. Wzbogacenie poszukiwań behawioralnych mechanizmów, które mogą być związane z BPD i depresją o ich korelaty neuronalne (fMRI) pozwala rozszerzyć wiedzę o badanych zaburzeniach. Wysoko należy również ocenić umiejętność Doktorantki w pozyskaniu środków z Narodowego Centrum Nauki na przeprowadzenia badania do pracy doktorskiej.

3.2. Streszczenie

Streszczenie daje dobre wprowadzenie w kontekst i cel badań, choć może brakować uzasadnienia badania pamięci autobiograficznej w kontekście depresji i osobowości borderline już na tym etapie pracy. Nie do końca jasny może być również wskaźnik występowania depresji w populacji 4.4% - jak



rozumieniem jest to wskaźnik rozpowszechnienia w danym momencie, a nie w ciągu życia. Wskazanie tego byłoby pomocne dla czytelnika. Dalej we wprowadzeniu Autorka rozróżnia już dwa współczynniki 4.4.% i 11-14.5% w ciągu życia.

3.3. Wstęp teoretyczny

Ogólnie wstęp teoretyczny jest moim zdaniem dobrze poprowadzony i zawiera zwięzły przegląd najważniejszych badań w obszarze poszukiwań Doktorantki. Prezentacja kliniczna zarówno depresji, jak i BPD jest dobrze przedstawiona, szczegółowe kryteria diagnostyczne zamieszczono w suplemencie. Moja ogólna ocena tej części jest wysoka.

Chciałbym jednak zwrócić uwagę na opis części diagnostycznej, który może mieć znaczenie dla późniejszej interpretacji wyników badań. W swojej pracy Autorka posługuje się podejściem opartym na diagnostyce kategoryjnej, które zawarta jest w podręcznikach diagnostycznych zaburzeń psychicznych ICD-11, jak również DSM-5. Faktycznie większość badań podąża tą ścieżką. W tym kontekście nie może dziwić, iż taką drogę wybrała również Doktorantka. W rzeczywistości jednak, jak zwraca uwagę sama Autorka, mamy do czynienia z heterogenicznymi zespołami klinicznymi, których kategoryzowanie w jedną „rodzinę” (np. depresję) może być zbyt daleko idącym uproszczeniem. W konsekwencji podejście takie znacznie utrudnia badania mechanizmów poszczególnych trudności (np. profilu objawów) pacjentów. Krytyka podejścia kategoryjnego, zarówno w kontekście praktyki klinicznej, jak i badawczej doprowadziła do sformułowania alternatywnych propozycji podejść diagnostycznych opartych na hierarchicznych spektrach objawów mierzonych na kontinuum (np. Hierarchical Taxonomy, Kotov i in. 2017) czy też podejście RDoC (Research Domain Criteria, np. Insel i in., 2010), które obecnie rekomendowane jest do badań mechanizmów zaburzeń psychicznych przez agencję finansującą badania w USA. W pracy zabrakło mi tej refleksji, a myślę, że byłaby ona pomocna dla czytelników w lepszym rozumieniu trudności badania mechanizmów poszczególnych zaburzeń psychicznych. Idzie bowiem o to, co oznaczają uzyskiwane „korelaty neuronalne/behawioralne” depresji, BPD czy innych zaburzeń psychicznych? Czy są one związane z: 1) obniżonym nastrojem; 2) drażliwością; 3) lękiem; 4) myślami samobójczymi; 5) ruminacjami; 6) drażliwością. Wszystkie te zmienne wynikające ze stanu psychicznego mogą mieć istotne znaczenie dla aktywacji neuronalnej podczas wykonywania zadań behawioralnych. Ogromna większość badań traktuje depresję i inne zaburzenia jak jedną kategorię. W tym sensie badanie Doktorantki, jak już wspominałem, nie różni się od wielu badań prowadzonych na całym świecie. Jednak istotne różnice w profilach objawów pacjentów są częstym powodem rozbieżności w uzyskiwanych wynikach. Szczegółym przypadkiem, w którym mimo wieloletniej tradycji, podejście kategoryjne nie wytrzymało weryfikacji empirycznej, są zaburzenia osobowości. Badania wskazują bowiem, że bardzo trudno wyłaniać „czyste kategorie”, które faktycznie tworzą odrębną homogeną jednostkę nozologiczną. Dlatego też zrewidowana klasyfikacja zaburzeń psychicznych ICD-11 przyjęła zmiany w sposobie diagnozy zaburzeń osobowości. We wstępie zabrakło mi prezentacji tego punktu widzenia. Przyjęcie perspektywy kategoryjnej powoduje również, iż badaczom może umknąć poszukiwanie cech osobowości borderline (nie kategorii) u osób z depresją i odwrotnie. Warto wskazać, iż cechy osobowości borderline występują relatywnie często (znacznie częściej niż zaburzenia BPD) u osób z depresją i



zaburzeniami lękowymi (np. Distel i in., 2016). Myślę, że fakt też może mieć duże znaczenia w porównywaniu BPD i depresji.

Doktorantka przedstawia również syntetyczny przegląd najważniejszych wyników z badań neuroobrazowych prowadzonych w depresji. Ta część kończy się podsumowaniem „A better understanding of affective-cognitive impairments in MDD, such as autobiographical recall, could offer progression of theories and may eventually contribute to available treatments”. W kontekście prezentacji wyników badań neuroobrazowych zabrakło mi krytycznego spojrzenia na wpływ takich zmiennych jak rodzaj depresji, długość choroby, przyjmowane substancje czy współchorobowość. Taka dyskusja wskazałaby na to, jakie zmienne i dlaczego i dlaczego kontrolować w badaniu oraz pomogłaby w interpretacji wyników.

W dalszej części Doktorantka zaprezentowała charakterystykę zaburzeń osobowości Borderline. Podobnie jak poprzednia część, fragment ten jest dobrą prezentacją zastanej wiedzy. Jednak w mojej opinii przytoczona definicja zaburzeń osobowości nie dość dobrze oddaje ich charakter: „A personality disorder (PD) is a set of deeply settled, permanent patterns of behavior and inner experience, that significantly deviates from that of an average, healthy person (APA, 2013; WHO, 1992).” Rozumiem potrzebę syntezy w pracy. Jednak definicja ta jest o tyle niefortunna, iż może wskazywać, że każdy trwały wzorec zachowania, który jest odstępstwem od „przeciętnej osoby” może być diagnozowany jako potencjalne zaburzenia osobowości. Kluczowym w diagnozie zaburzeń osobowości, jak również innych zaburzeń psychicznych, nie jest sam fakt odstępstwa od „przeciętnej osoby”, ale cierpienie (wynikające z dysfunkcjonalności danego wzorca zachowań) jakie ze sobą niesie i trudności w funkcjonowaniu, które powoduje.

Ponadto, jak słusznie zauważa Autorka, zaburzenia osobowości borderline nie stanowią jednorodnej kategorii diagnostycznej. Mało jest badań, szczególnie neuroobrazowych, które porównują różne typy osobowości borderline. Wydaje się jednak, że przedstawienie podtypów wyłanianych w badaniach dałby czytelnikowi pełniejszy obraz tej grupy zaburzeń (np. Shevlin i in., 2007). Jestem przekonany, że uwzględnianie zróżnicowania wewnątrz określonych kategorii, jak wskazywałem wcześniej, ma duże znaczenie dla interpretacji uzyskiwanych wyników.

Doktorantka wskazuje również, iż osoby z BPD „mają aleksytymię”. Zdanie to jest mało precyzyjne, gdyż obecnie nie wyodrębniono takiej jednostki/syndromu jak aleksytymia. Badania wskazują na większe trudności w identyfikacji i nazywaniu emocji (wyższy wynik w najpopularniejszej skali do badania aleksytymii - TAS-20 od osób zdrowych). Co może być istotne w kontekście wskazywanej wcześniej współchorobowości i występowania samych cech BPD w depresji i odwrotnie, część badań wskazuje, iż trudności te mogą być wyjaśniane właśnie objawami depresji i lęku (np. Loas i in., 2012). Pragnę podkreślić, iż opis przytoczonych trudności w BPD nie jest błędny. W moim odczuciu jednak szczegółowa analiza związków BPD z zaburzeniami emocjonalnymi i wynikających z nich implikacje mogłyby być szerzej dyskutowane w pracy.

Ciekawą częścią wstępu teoretycznego jest porównanie różnic i podobieństw między BPD i depresją. Ponownie prezentowane badania są przejrzysto opisane, czytelnik dostaje podstawowe informacje,



aby zorientować się w tematyce. Mam świadomość, że często trudno cytować i selekcjonować opublikowane prace, tak aby wybrać najważniejsze. Dostępne są jednak prace, które mogłyby wzbogacić tę prezentację i mogą być przytoczone przy okazji przygotowywania publikacji z badań. Na przykład istnieje praca, która porównuje aktywność mózgu w podziale na bardzo ciekawe grupy: depresję, BPD z depresją i osoby zdrowe (Chechko i in., 2015). Takie porównanie pozwoliło autorom na wyróżnienie tej aktywacji, która była bardziej specyficzna dla zaburzeń osobowości podczas zadania rozpoznawania emocjonalnych twarzy. Osoby z BPD wykazywały zwiększoną aktywność w obszarach wzrokowych (visual areas) oraz mózdzku. Jednocześnie aktywność w obu grupach była wyższa od osób zdrowych w LPFC.

Wyniki dotyczące neuronalnych korelatów pamięci autobiograficznej są, jak poprzednio, dobrze przedstawione i dają orientację w zastanej wiedzy. Doktorantka opisuje pamięć autobiograficzną w kontekście depresji (par 1.2.6.) i BPD (par 1.2.7.). Ta część pracy zawiera opisy najważniejszych efektów behawioralnych związanych z badaniem pamięci autobiograficznej w omawianych zaburzeniach oraz prezentuje wyniki badań fMRI. Autorka zadbała również o przejrzystą najważniejszych wyników badań fMRI na rycinie (fig 3 – depresja, fig 4 - BPD), co znacznie ułatwia orientację w gąszczu dostępnych wyników. Podoba mi się uzasadnienie wyboru pamięci autobiograficznej, jako tematu pracy. Pomocne dla czytelnika mogło być zaprezentowanie tego wyboru również w streszczeniu. Większość przytaczanych badań i wyników jest bardzo przystępnie opisana. Daje to szansę na zapoznanie czytelnika z najnowszą wiedzą. Oba paragrafy Autorka konkluduje potrzebą dalszych badań ze względu na rozbieżność w uzyskiwanych dotychczas wynikach oraz małą ilością badań. Jak wskazuje Doktorantka, w szczególności pamięć autobiograficzna i jej korelaty neuronalne są relatywnie słabo poznane w BPD. Ponadto w następnym paragrafie 1.2.8 Autorka wskazuje, iż do tej pory brakuje porównań neuronalnych korelatów pamięci autobiograficznej między BPD i depresją. Doktorantka przytacza wyniki nielicznych dostępnych badań behawioralnych, które ponownie dają dobrą orientację w zastanej wiedzy.

Kolejna część pracy poświęcona została procesom emocjonalnym, w szczególności regulacji emocjonalnej. Autorka przeprowadziła dobrą syntezę zastanej wiedzy w tym obszarze badań, podając jednocześnie badania testujące korelaty różnych parametrów regulacji emocjonalnej zarówno w depresji, jak i BPD. Część ta wskazuje na bardzo dobrą orientację Autorki w podłożu teoretycznym omawianych zagadnień. Osobny paragraf poświęcono na omówienie poznawczej reatrybucji (cognitive reappraisal) wraz z jej korelatami fMRI, jako jednej z adaptacyjnych strategii regulacji emocjonalnej. Autorka ponownie podsumowała w bardzo przystępny sposób przedstawiony przegląd w postaci rycin (fig 5).

W odrębnym paragrafie Autorka przedstawiła charakterystykę kolejnego procesu, który może być związany z regulacją emocjonalną - „mindful acceptance” (uważnej akceptacji) oraz jej podłoże neuronalne. Ponownie, część ta wskazuje na dobrą orientację Autorki w zastanej wiedzy i dobrze wprowadza czytelnika w najważniejsze wyniki dotyczące mindful acceptance. Zgodnie z logiką przyjętą przez Autorkę, przedstawiono porównanie poznawczej reatrybucji z mindful acceptance pod kątem skojarzonej aktywności neuronalnej.



Oba wskazane wyżej procesy zostały przez Autorkę opisane również w kontekście depresji i zaburzeń osobowości borderline (BPD). Bardzo dobrze przedstawiono wyniki dotyczące neuronalnych korelatów regulacji emocjonalnej z uwzględnieniem porównania między wynikami badań fMRI w depresji i BPD.

W następnej części pracy (2) Autorka przedstawia założenia własnego projektu badawczego. W mojej opinii część ta jest klarownie poprowadzona. Autorka w umiejętny sposób wskazuje na lukę badawczą, którą zamierza uzupełnić. Jak wskazywałem wcześniej, istotnym mogło być również przedyskutowanie nadreprezentacji cech osobowości BPD u osób z diagnozą depresji. Autorka skupiła się na odwrotnej zależności. Cenne mogło być wskazanie dlaczego akurat te dwa zaburzenia Doktorantka wybrała do porównania. Choć czytelnik może mieć intuicję na ten temat, warto byłoby explicite wskazać. Jakie korzyści zarówno dla teoretycznego, jak i klinicznego rozumienia wzmiankowanych zaburzeń ma ich wzajemnie porównanie. Doktorantka wskazuje na fakt, iż zaburzenia te często współwystępują, wskazuje na ich podobieństwa i różnice. Argument ten jednak nie wskazuje dlaczego Doktorantka zdecydowała się na ich porównanie (traktowanie jak odrębnych kategorii). Można by zastanawiać się czy nie bardziej adekwatnym w kontekście zastanej wiedzy byłoby badanie osób z BPD, które mają vs. nie mają nastroju depresyjnego w trakcie badania. Alternatywnie, podobnie jak we wspomnianym przeze mnie badaniu (Chechko i in., 2015) porównanie depresji z osobami z BPD i depresją, aby wskazać co może być specyficzne dla jednego z zaburzeń (BPD). Oczywiście można przyjąć różne perspektywy, jednak pomocne dla czytelnika mogłoby być jasne uzasadnienie wyboru jednej z nich, tak aby bardziej przejrzysty był teoretyczny model, który stoi za takimi właśnie porównaniami.

Ponadto, większość badań, w które Autorka wprowadza czytelnika, dotyczą zarówno mężczyzn, jak i kobiet, podczas gdy projekt skupia się tylko i wyłącznie na kobietach. Ponownie, choć czytelnik może mieć intuicję dlaczego Autorka zdecydowała się na badanie kobiet (np. dostępność próby), to w mojej opinii Autorka mogłaby poświęcić uwagę na analizę omawianych procesów, tj. pamięci autobiograficznej i regulacji emocjonalnej, w kontekście różnic międzypłciowych. Jako czytelnik spodziewałbym się również uzasadnienia wyboru wyłącznie próby kobiet do omawianego projektu badawczego. Dostępne dane wskazują, iż zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet regulacja emocjonalna związana jest z psychopatologią. Jednocześnie jednak mężczyźni i kobiety różnią się w zakresie rodzaju używania strategii regulacji emocji (zobacz: Nolen-Hoeksema, 2012).

Przedstawione cele, pytania badawcze i hipotezy są jasno opisane, choć ich liczba jest moim zdaniem zbyt duża. Warto byłoby zastanowić się czy Autorka nie mogła ograniczyć się do tych hipotez, które są głównym przedmiotem jej zainteresowania (kontrasty między BPD i depresją).

Podsumowując ocenę tej części pracy, wprowadzenie teoretyczne w problematykę badawczą uważam za dojrzałą dyskusję Autorki z wiedzą zastaną. Mimo, iż sformułowałem kilka uwag krytycznych, które głównie dotyczyły wskazania miejsc, w których Autorka mogła pogłębić dyskusję, wstęp teoretyczny oceniam bardzo wysoko. Został napisany dość precyzyjnie, odpowiednio syntetycznie, a jednocześnie krytycznie. Prezentowana wiedza została dodatkowo wzbogacona o przejrzystą prezentację graficzną.



3.4. Ocena części metodologicznej pracy.

Autorka prawidłowo wskazała źródła finansowania (dwa projekty) badań oraz przedstawiła informacje o zebranych wymaganych zgód komisji etycznych. Autorka szczegółowo opisała procedurę rekrutacji składającą się ze screeningu online oraz wywiadu klinicznego. Bardzo wysoko oceniam tak szczegółowy opis kryteriów włączenia i wykluczenia w poszczególnych grupach. Wskazuje on na dużą dbałość Autorki o ocenę kliniczną, która jest niezwykle trudna w tego rodzaju badaniach, a jednocześnie niezwykle ważna dla interpretacji wyników badań. Jednocześnie opis rekrutowanych prób łatwo zobrazuje, jak trudno w badaniach wśród grup klinicznych zachować kanon jedynej różnicy (nie tylko „diagnoza” ale odmienna współchorobowość, różnice w przyjmowaniu substancji, w tym leków). Podkreślę jednocześnie, iż fakt ten wynika po prostu z rzeczywistości klinicznej i jest go niezwykle trudno ograniczyć w badaniach. Dlatego tak szczegółowa charakterystyka próby klinicznej ma bardzo duże znaczenie dla interpretacji wyników. Szczegółowo opisano ostateczny kształt próby. Ostatecznie wykluczono osoby przyjmujące leki, co spowodowało zmniejszenie próby. Decyzja taka wydaje się dobrym krokiem w kierunku ograniczenia zmiennych zakłócających. W tabeli 1 przedstawiono charakterystykę próby. Pragnę zwrócić uwagę na, spodziewaną, wysoką współchorobowość BPD z depresją. Z tego faktu można oczekiwać, iż w momencie kiedy Autorka porównuje BPD z osobną grupą pacjentek spodziewane różnice będą mniejsze, ze względu na podobieństwo dwóch grup w zakresie stanu nastroju w jakim się znajdowały w trakcie badania.

Procedura badawcza opisana jest w sposób umożliwiający replikację. Zwraca uwagę dość znaczna różnica w rekompensacie finansowej dla osób badanych (dwa różne projekty), choć jej spodziewany wpływ na wyniki trudno ocenić.

Zadanie angażujące pamięć autobiograficzną w kontekście smutnych, wesołych i neutralnych wspomnień Autorka przygotowała w oparciu o analizę literatury. Procedura jest dobrze opisana i umożliwia jej replikację. Nie mam pewności czy kolejność runów smutny – neutralny oraz drugiego runu była randomizowana czy pojawiała się zawsze tak samo. W mojej opinii lepszym rozwiązaniem jest randomizowanie kolejności. Z dbałością opisano również zadanie regulacji emocjonalnej (cognitive reappraisal) oraz wszystkie wykorzystywane bodźce z przygotowanej w Instytucie Nenckiego bazy bodźców afektywnych.

Zastosowany plan analiz statystycznych opisany jest bardzo szczegółowo. Uzasadniono wybór określonych statystyk w kontekście stawianych hipotez badawczych. Przedstawiono również metody analizy danych fMRI.

Podsumowując opis części metodologicznej należy wskazać, iż Autorka dołożyła wszelkich starań, aby zadbać o poprawność doboru próby, szczególnie bardzo dokładnie opisała charakterystyki kliniczne grup. Procedury badawcze opisane są wzorowo, co znacznie ułatwi potencjalną replikację. Część metodologiczną oceniam wysoko.



3.5. Ocena opisu i prezentacji wyników

Autorka tą część rozpoczyna od opisu różnic międzygrupowych w zakresie podstawowych zmiennych. Na uwagę zasługuje brak różnic w nasileniu depresji między grupą BPD i depresją oraz brak przedstawienia ważnego w mojej opinii wyniku – różnic między BPD i grupą depresji w nasileniu cech osobowości borderline mierzonych BPI. Przedstawiono jedynie wynik dla grupy BPD vs grupa kontrolna.

Ze względu na mnogość przedstawionych wyników, swoją opinię do tej części postaram się zsyntetyzować do niezbędnego minimum. W ogólnej ocenie część prezentacji wyników jest bardzo dobrze poprowadzona. Wyniki są prawidłowo raportowane, a kolejność ich prezentacji jest logiczna i odpowiada proponowanym hipotezom badawczym. W analizie danych behawioralnych można zauważyć brak spodziewanych różnic w zakresie aktywowania nastroju smutku u osób z BPD (tendencja) oraz nastroju pozytywnego w grupie osób z depresją. Wyniki te są odmienne od spodziewanych. Wszystkie wyniki są opisane wraz ze statystykami oraz zilustrowane przystępnymi grafikami/tabelami.

Analiza danych fMRI wskazała na różnice w kontraście sad>happy w kilku regionach mózgu (np. superior frontal gyrus, $p < 0.001$, supramarginal gyrus, $p < 0.001$). Odwrotny kontrast nie wykazał istotnych różnic. Nie wykazano różnic międzygrupowych (we wszystkich wariantach stawianych hipotez) nie wykazał różnic w aktywności mózgu podczas wynonywania zadania angażującego pamięć autobiograficzną. Doktorantka przeprowadziła zaawansowaną analizę połączeń funkcjonalnych wyłaniając określone „regiony” mózgu zaangażowane w wykonanie zadania pamięci autobiograficznej. Zostały one szczegółowo opisane pracy. Nie wykazano różnic między grupami klinicznymi w zakresie połączeń funkcjonalnych. Jednak analiza łączna obu grup klinicznych w porównaniu do grupy osób zdrowych wskazała na silniejsze połączenie w the right occipital cortex and left precuneus.

W dalszej części pracy opisano wyniki dotyczące zadania regulacji emocjonalnej. Ponownie analizy statystyczne są bardzo dobrze przedstawione, wyniki opisane w podziale na warunki i grupy zilustrowane zostały rycinami/tabkami. Choć poszczególne strategie regulacji emocjonalnej różniły się między sobą, wykazano brak różnic międzygrupowych. Analiza sygnału fMRI wykazała szereg efektów (aktywacji) w odpowiedzi na odpowiednie techniki regulacji emocjonalnej (cognitive reappraisal vs. mindfulness). Nie wykazano spodziewanych różnic w zakresie aktywności mózgu międzygrupami w odpowiedzi na stosowanie różnych technik regulacji emocji. Grupy kliniczne nie różniły się od grupy osób zdrowych psychicznie.

Podsumowując tą część należy wskazać, iż wyniki zaprezentowane są w logiczny sposób i odpowiadają stawianym hipotezom. Mimo wielości wyników, dbałość o jakość prezentacji w tym ilustracje, powoduje, iż czytelnik może podążać za rezultatami badań. Wysoko oceniam tą część pracy. Chciałbym zwrócić uwagę jednak na kilka kwestii, które wynikają z moim wcześniejszymi uwag. Ciekawym mogłoby być analizowanie różnic wewnątrz grupy BPD w podziale na osoby doświadczające vs. niedoświadczające depresji. Brakuje mi również umieszczenia informacji o



wynikach na skali BPI. Dobór grup (BPD – BPI > 16 pkt, zdrowi - BPI < 16) może sugerować, iż do grupy osób zdrowych zakwalifikowały się osoby również z relatywnie wysokim wynikiem. Ciekaw jestem czy Autorka przeprowadzała analizy regresji, w który testowała związki nasilenia cech BPD (wynik BPI) z aktywacją mózgu w obu badanych grupach (jak sądzę wynik BPI był niedostępny dla osób z depresją). Takie analizy mogłyby wzbogacić uzyskany obraz.

3.6. Ocena dyskusji

Autorka ponownie przedstawiła cel pracy, co jest bardzo dobrym wstępem do dyskusji oraz podzieliła tę część pracy względem badanych procesów (pamięć autobiograficzną i regulację emocjonalną), braku różnic międzygrupowych oraz ograniczeń badania. Dyskusja zakończona jest najważniejszymi wnioskami.

Dyskusja prowadzona jest w płaszczyźnie uzyskanych wyników. Podoba mi się zestawienie wyników z wcześniejszymi badaniami oraz próba identyfikacji powodów rozbieżności. W mojej opinii zaletą dyskusji jest również jej mało spekulacyjny charakter.

W niektórych miejscach warto zwrócić uwagę na możliwy lepszy opis. Na przykład Autorka pisze: „Additionally, the MDD and BPD groups rated all memories taken together as related to more arousal than the HC group. This result between MDD and HC is inconsistent with previous research that showed no differences (Young et al., 2013) or lower arousal ratings in a depressed group (Young et al., 2012). However, those studies had smaller sample sizes (16MDD/16HC and 12MDD/14HC, respectively) and therefore were less representative of the populations” – wbrew pozorom zwiększanie próby, szczególnie tak niewielkich, nie musi wcale zwiększać reprezentatywności. Większa próba Doktorantki jest mniej reprezentatywna dla badanych populacji choćby przez to, iż w badaniu uczestniczyły same kobiety. W przytaczanym badaniu Yooong i in., 2012 próba była względnie wyrównana. Można by oczekiwać, że Autorka spróbuje sprawdzić inne cechy, które różnicowały obie próby (np. płeć; depresyjność; nasilenie objawów itp.). Mało precyzyjnie Autorka interpretuje również fakt, iż wspomnienia miały mniej pozytywny charakter w grupie BPD. Doktorantka pisze: „Does it mean that women with BPD may universally experience more negative events? It may be possible since the development of this disorder is often linked to childhood trauma and unsafe environment (Linehan, 1993), while major depression is not always related to childhood adversities and may also be a reaction to adverse situations or prolonged stress (Hammen, 2015).” Jednak zarówno BPD, jak i depresja nie ZAWSZE są związane z ekspozycją na wydarzenia traumatyczne. Reakcje impulsywne, zachowania autoagresywne, spadek nastroju w BPD też może być związany z niekorzystnymi sytuacjami czy stresem. Warto tą część bardziej precyzyjnie opisać w ewentualnej publikacji.

Wyniki fMRI dotyczące pamięci autobiograficznej są przejrzysto opisane w kontekście zastanej wiedzy. Nie mam tutaj krytycznych uwag. Interesująca jest dyskusja na temat funkcjonalnych połączeń podczas wykonywania zadania. Należy jednak zwrócić uwagę, iż w przypadku uzyskanych wyników wskazujących na brak różnic międzygrupowych, oczekiwać można poszerzenia dyskusji o możliwy wpływ podobieństwa dwóch grup (np. potencjalny wpływ nastroju depresyjnego w BPD – wyżej sugerowałem odpowiednie analizy; lub możliwego występowania cech osobowości BPD u osób z



depresją, jak pokazują badania). W mojej opinii to są zmienne, których uwzględnienie zmniejszać może oczekiwanie wyraźnych różnic międzygrupowych w badanych zaburzeniach psychicznych.

Następnie Autorka dyskutuje najważniejsze wyniki uzyskane w części zadania emocjonalnej regulacji w kontekście wcześniejszych badań. Podobnie, jak poprzedni paragraf, podobieństwa między grupami mogły częściowo odpowiadać za brak uzyskanych różnic. Autorka dyskutuje również brak uzyskanych różnic między grupami klinicznymi a grupą kontrolną.

W osobnym paragrafie Autorka dość zwięźle przedstawia możliwe powody braku różnic międzygrupowych. Wskazuje na potencjalnych fakt dobrego funkcjonowania oraz średniego nasilenia objawów. Powstaje jednak pytanie czy dobre funkcjonowanie oraz objawy mogłyby być kontrolowane w tym badaniu? W zasadzie to nie kategoria diagnostyczna związana jest z określonymi procesami, ale właśnie objawy, która za nią stoją. Istotnym czynnikiem jest nasilenie objawów. Myślę, że można przeprowadzić dodatkową analizę regresji, która skupiać się będzie na nasileniu określonych objawów. Taka analiza wzbogaciłaby pracę. Ponownie, dziwić może fakt braku dyskusji podobieństw między BPD i depresji. Dlaczego moglibyśmy oczekiwać różnic między dwiema grupami osób z depresją, w tym jednak dodatkowo z BPD? Ponad połowa osób w grupie BPD miała w chwili badania depresję, a dodatkowy odsetek również dystymię. Jednocześnie pewnym zaskoczeniem jest dla mnie brak dyskusowania aspektu płci i jej wpływ na możliwe rozbieżności w uzyskiwanych wynikach.

Po przedyskutowaniu najważniejszych ograniczeń badania Autorka przedstawia główne konkluzje z badania. Myślę, że ta część jest bardzo dobrym, zwięzłym podsumowaniem zdobytej wiedzy, w którym jednocześnie Autorka naszkicowała kierunek przyszłych badań.

4. Wnioski końcowe

Prezentowane badanie jest oryginalnym uzupełnieniem zastanej wiedzy na temat emocjonalnych i poznawczych mechanizmów związanych z depresją i BPD oraz ich korelatów neuronaknych (fMRI). Doktorantka podejmuje ważny temat. Dla osób zajmujących się badaniem zaburzeń psychicznych wyraźne będzie, jak dużo trudu Autorka włożyła w realizację tego projektu badawczego. Jestem przekonany, że praca ta ma szansę na publikację w dobrym czasopiśmie naukowym o międzynarodowym zasięgu.

Praca zawiera wszystkie części wymagane od prac naukowych. Autorka w dojrzały sposób wprowadza czytelnika w obszar badań wyprowadzając z niego własny pomysł badawczy. Dobór odpowiednim metodologii, dobra prezentacja wyników i wzbogacająca dziedzinę wiedzy dyskusja sprawia, że pracę czyta się z przyjemnością. Nieliczne uwagi krytyczne nie powinny przysłonić mojej wysokiej oceny pracy.

Biorąc pod uwagę powyższe, stwierdzam, iż przedłożona do recenzji rozpraca doktorska spełnia warunki określone w art.187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478, 619, 1630).



Dlatego też, recenzowaną rozprawę doktorską rekomenduję do dopuszczenia do publicznej obrony przed Radą Naukową Instytutu Biologii Doświadczalnej im. Marcelego Nenckiego.

Jednocześnie ze względu na wysokie merytoryczne walory pracy, bardzo dobrą prezentację tez i przebiegu badań, zaawansowane analizy danych znacznie uzupełniającą zastaną wiedzę i wagę podejmowanego tematu wnioskuję o wyróżnienie pracy.

Warszawa, 19.05.2023 r

dr hab. n. med. Łukasz Gawęda, Prof. IP PAN