



UMCS
UNIwersytet Marii Curie-Skłodowskiej

UNIwersytet Marii Curie-Skłodowskiej
w Lublinie

Wydział Pedagogiki i Psychologii

Instytut Psychologii

Karolina Agata Kaproń

*Poznawcze następstwa leczenia ostrej
białaczki limfoblastycznej u dzieci*

Rozprawa doktorska
napisana w Katedrze Psychologii Emocji i Osobowości
pod kierunkiem prof. dr hab. Barbary Gawdy

Lublin 2022

Pragnę podziękować

- Pani prof. dr hab. Barbarze Gawdzie -

za opiekę merytoryczną, za wsparcie na każdym etapie realizacji, cierpliwość, wyrozumiałość
i motywację,

- Pani dr Beacie Daniluk -

za inspirację do badań, pomoc w planowaniu prób eksperymentalnych, wsparcie
w momentach krytycznych i dodawanie odwagi,

- Dzieciom, które wzięły udział w badaniach i Rodzicom -

za to, że obdarzyliście mnie zaufaniem, za współpracę, uśmiech
i poświęcenie swojego czasu na udział w badaniach, za to, że mogłam dzięki Waszemu
zaangażowaniu wiele się nauczyć,

- Dyrektorom, Kierownikom i Pracownikom placówek, w których realizowałam badania

– za umożliwienie ich przeprowadzenia oraz pomoc w kwalifikacji dzieci do badań.

Niezmiernie dziękuję **Mężowi, Synkowi i Rodzicom** –
za wsparcie, otuchę w niełatwych chwilach, za wszystko...

DZIĘKUJĘ!

SPIS TREŚCI

WSTĘP	6
ROZDZIAŁ 1. OSTRA BIAŁACZKA LIMFOBLASTYCZNA U DZIECI – ASPEKTY MEDYCZNE	8
1.1. Epidemiologia nowotworów u dzieci	8
1.2. Etiologia i patogenezę nowotworów u dzieci	11
1.3. Ostra białaczka limfoblastyczna u dzieci – charakterystyka ogólna	14
1.4. Obraz kliniczny i diagnostyka ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci.....	19
1.5. Leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci – rys historyczny	21
1.6. Leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci – współcześnie	24
1.7. Rokowanie w ostrej białaczce limfoblastycznej u dzieci	38
1.8. Działania niepożądane związane z leczeniem	38
1.9. Leczenie wspomagające w terapii ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci	42
1.10. Wznowa ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci.....	44
ROZDZIAŁ 2. ASPEKTY NEUROPSYCHOLOGICZNE LECZENIA OSTREJ BIAŁACZKI LIMFOBLASTYCZNEJ U DZIECI	46
2.1. Diagnoza neuropsychologiczna dziecka	46
2.2. Rozwój ośrodkowego układu nerwowego a wczesne uszkodzenie	51
2.3. Funkcjonowanie poznawcze w wybranych chorobach somatycznych.....	53
2.4. Charakterystyka czynników medycznych związanych z funkcjonowaniem poznawczym w ostrej białaczce limfoblastycznej u dzieci	58
2.4.1. Mechanizm działania toksycznego leczenia	58
2.4.2. Zmiany strukturalne i funkcjonalne w ośrodkowym układzie nerwowym związane z leczeniem.....	61
2.5. Funkcjonowanie poznawcze dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną	63
2.5.1. Inteligencja.....	65
2.5.2. Pamięć i tempo przetwarzania informacji.....	68
2.5.3. Uwaga	69
2.5.4. Koordynacja wzrokowo-ruchowa, funkcje wzrokowo-przestrzenne i motoryczne	71
2.5.5. Funkcje wykonawcze.....	71
2.5.6. Umiejętności szkolne	73

2.5.7. Wyniki badań neuropsychologicznych a wyniki neuroobrazowania i wybrane markery biologiczne.....	75
2.6. Czynniki ryzyka wystąpienia poznawczych następstw leczenia u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną.....	79
2.7. Funkcjonowanie społeczno-emocjonalne dzieci z chorobą nowotworową.....	82
2.8. Rehabilitacja neuropsychologiczna dzieci z chorobą nowotworową.....	89
ROZDZIAŁ 3. ZMIANY ROZWOJOWE W OKRESIE DZIECIŃSTWA W ZAKRESIE ROZWOJU POZNAWCZEGO.....	102
3.1. Myślenie i teoria umysłu.....	103
3.2. Funkcje wykonawcze.....	107
3.3. Pamięć.....	112
3.4. Uwaga.....	116
3.5. Spostrzeganie.....	118
3.6. Mowa i język.....	120
ROZDZIAŁ 4. PRZEDMIOT I METODA BADAŃ WŁASNYCH.....	127
4.1. Uzasadnienie teoretyczne i metodologiczne badań własnych.....	127
4.2. Pytania i hipotezy badawcze.....	129
4.3. Zmienne i ich operacjonalizacja.....	134
4.4. Charakterystyka badanej grupy.....	139
4.5. Charakterystyka zastosowanych metod i technik badawczych.....	149
4.5.1. Wywiad/ankieta.....	149
4.5.2. Ankieta danych medycznych.....	149
4.5.3. Skale Inteligencji i Rozwoju dla Dzieci w Wieku Przedszkolnym (IDS-P) oraz Skale Inteligencji i Rozwoju dla Dzieci w wieku 5;0-10;11 lat (IDS).....	150
4.5.4. Próby eksperymentalne do oceny wybranych funkcji poznawczych.....	159
4.6. Organizacja i przebieg badań własnych.....	171
4.7. Statystyczna analiza danych.....	174
ROZDZIAŁ 5. ANALIZA WYNIKÓW BADAŃ WŁASNYCH.....	176
5.1. Ogólna charakterystyka uzyskanych wyników – statystyki opisowe.....	176
5.2. Statystyczna weryfikacja hipotez.....	187
5.2.1. Poziom funkcjonowania poznawczego a rozpoznanie ALL.....	187
5.2.2. Poziom funkcjonowania poznawczego dzieci z ALL z uwzględnieniem etapu leczenia, a także wieku oraz płci.....	194

5.2.3. Czynniki medyczne (grupa terapeutyczna i immunofenotyp ALL) a poziom funkcjonowania poznawczego	220
5.2.4. Występowanie powikłań podczas leczenia a poziom funkcjonowania poznawczego	230
5.2.5. Sprawdzenie zależności między poziomem funkcjonowania poznawczego a czasem od rozpoznania, liczbą dawek chemioterapii dokanałowej, wiekiem oraz wiekiem w momencie rozpoznania	234
ROZDZIAŁ 6. PODSUMOWANIE I DYSKUSJA WYNIKÓW	247
6.1. Weryfikacja hipotez	247
6.1.1. Poziom funkcjonowania poznawczego a rozpoznanie ALL	247
6.1.2. Zróżnicowanie poziomu funkcjonowania poznawczego dzieci z ALL z uwagi na czynniki medyczne i socjodemograficzne	259
6.1.3. Czynniki medyczne i socjodemograficzne determinujące poziom funkcjonowania poznawczego dzieci z ALL	268
6.2. Podsumowanie	273
6.3. Implikacje praktyczne	276
6.4. Ograniczenia badań własnych	279
BIBLIOGRAFIA	282
SPIS TABEL	318
SPIS RYSUNKÓW	324
ZAŁĄCZNIKI	326

WSTĘP

Ostra białaczka limfoblastyczna (ALL) jest jednym z najczęściej rozpoznawanych typów nowotworów złośliwych wieku dziecięcego, szczególnie wśród dzieci w wieku 2-7 lat (Kowalczyk, 2018). W związku ogromnym postępem w zakresie leczenia nowotworów u dzieci, mamy do czynienia z coraz większą skutecznością prowadzonej terapii, a co za tym idzie z rosnącą liczbą ozdrowieńców. Rozpoznanie choroby nowotworowej u dziecka jest krytycznym wydarzeniem, które stanowi niezwykle obciążenie nie tylko dla małego pacjenta, ale również dla całej jego rodziny. Intensywne leczenie przeciwnowotworowe, pomimo skuteczności, może wiązać się z wystąpieniem wielu problemów, zarówno fizycznych, jak i psychospołecznych, co wskazuje na konieczność monitorowania tej grupy pacjentów pod kątem możliwości wystąpienia zarówno tych bezpośrednich, jak i odległych następstw zastosowanej terapii, w tym osłabienia w zakresie funkcji poznawczych. W literaturze przedmiotu raportowane są liczne badania wskazujące na występowanie deficytów poznawczych w następstwie prowadzonego leczenia ALL, zwłaszcza leczenia ukierunkowanego na ośrodkowy układ nerwowy (OUN). Badania w większości obejmują jednak programy leczenia, które obecnie nie są już stosowane, uwzględniające profilaktyczne zastosowanie radioterapii w połączeniu z chemioterapią. Obecne programy leczenia oparte są na wysokich lub średnich dawkach chemioterapii, podawanej pacjentom dożylnie i dokanałowo, a radioterapia stosowana jest jedynie w wyjątkowych przypadkach, w tym m.in. w sytuacji zajęcia ośrodkowego układu nerwowego przez blasty białaczkowe. W literaturze przedmiotu brakuje danych na temat funkcjonowania poznawczego wśród pacjentów leczonych programem ALL IC-BFM 2009, który był stosowany wśród pacjentów pediatrycznych z ALL w czasie prowadzenia niniejszych badań.

Niniejsza praca podejmuje zagadnienie funkcjonowania poznawczego dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną w wieku 3-8 lat leczonych z zastosowaniem wyłącznie chemioterapii, zgodnie z jednym programem terapeutycznym ALL IC-BFM 2009. Badanie małych dzieci z ALL (poniżej 5. roku życia) w zakresie funkcjonowania poznawczego stanowi rzadkość wśród prezentowanych w literaturze danych. W badaniach własnych przebadano łącznie 78 dzieci w wieku 3-8 lat, w tym 39 pacjentów z rozpoznaniem ALL, będących w trakcie leczenia na jednym z trzech etapów wyodrębnionych w badaniach oraz 39 dzieci zdrowych, które zostały dobrane parami. Zastosowano wystandaryzowane metody w zależności od wieku dziecka: Skal Inteligencji i Rozwoju dla Dzieci w Wiekui Przeszkolnym (IDS-P) lub Skal Inteligencji i Rozwoju dla Dzieci w Wiekui 5-10 lat (IDS), a także opracowane

cztery próby kliniczno-eksperymentalne, umożliwiające ocenę funkcji wykonawczych w aspekcie „zimnym” i „gorącym”.

Praca składa się z sześciu rozdziałów, które tworzą dwie części: teoretyczną oraz empiryczną. Trzy pierwsze rozdziały mają charakter teoretyczny, stanowią przegląd współczesnych poglądów na temat poznawczych następstw leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci, z uwzględnieniem kontekstu rozwojowego. W pierwszym rozdziale dokonano charakterystyki ostrej białaczki limfoblastycznej z punktu widzenia medycznego, wychodząc od epidemiologii i etiologii chorób nowotworowych u dzieci, a następnie uwzględniając obraz kliniczny ALL, prowadzoną diagnostykę, historię prowadzonego leczenia oraz obecnie stosowaną terapię wraz z leczeniem wspomagającym, rokowanie oraz wznowę ALL. Drugi rozdział koncentruje się na aspektach neuropsychologicznych związanych z leczeniem ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci. Początkowo opisano specyfikę diagnozy neuropsychologicznej u dzieci, przedstawiono rozwój układu nerwowego w kontekście narażenia na wczesne uszkodzenie, a także krótko scharakteryzowano funkcjonowanie poznawcze w chorobach somatycznych. W opisie funkcjonowania poznawczego dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną skoncentrowano się na czynnikach medycznych, przedstawiono wyniki dotychczasowych badań w zakresie poznawczych następstw leczenia ALL u dzieci, z uwzględnieniem czynników ryzyka ich wystąpienia. Opisanie zostało również funkcjonowanie społeczno-emocjonalne dzieci oraz aspekty rehabilitacji neuropsychologicznej u dzieci z chorobą nowotworową. Trzeci rozdział stanowi kontekst rozwojowy – opisano w nim przebieg prawidłowego rozwoju w zakresie funkcji poznawczych, jak: myślenie, funkcje wykonawcze, uwaga, pamięć, spostrzeganie oraz mowa i język.

Rozdział czwarty stanowi empiryczna część pracy, w której przedstawiono program badań własnych. Opisano cele przeprowadzonych badań, scharakteryzowano problematykę badawczą, postawiono pytania badawcze i hipotezy wraz z ich uzasadnieniem oraz przedstawiono badane zmienne wraz z operacjonalizacją. Dokonano charakterystyki osób badanych, a także przebiegu i organizacji badań, omówiono zastosowane metody i techniki badawcze, a także przedstawiono schemat statystycznej analizy danych. W rozdziale piątym przedstawiono szczegółową analizę uzyskanych wyników. Rozdział szósty to podsumowanie i dyskusja wyników.

ROZDZIAŁ 1. OSTRA BIAŁACZKA LIMFOBLASTYCZNA U DZIECI - ASPEKTY MEDYCZNE

Ostra białaczka limfoblastyczna jest typem nowotworu, który cechuje się niekontrolowanym rozrostem nieprawidłowych komórek pochodzących z linii limfocytu B lub T, rozprzestrzeniających się na zdrowe tkanki całego ciała. Proces nowotworowy oznacza zaburzenie funkcji komórek, którego podłożem jest kumulowanie się licznych zmian genetycznych. Działanie różnorodnych czynników powoduje stopniowe utrwalanie się kolejnych mutacji genowych i zaburzeń epigenetycznych, a także nieprawidłową ekspresję genów. Mutacje te mogą obejmować onkogeny, geny supresorowe, geny odpowiedzialne za procesy naprawcze i geny kontrolujące odpowiedź komórki na czynniki wzrostu (Balwierz, 2018).

1.1. Epidemiologia nowotworów u dzieci

Choroby nowotworowe u dzieci występują niezwykle rzadko, stanowiąc ok. 1,5-3% wszystkich nowotworów u ludzi (Perek, Dembowska-Bagińska, 2018). Pomimo systematycznego postępu w leczeniu (obecnie 70-80% wyleczeń niezależnie od rodzaju nowotworu i stopnia jego zaawansowania), nowotwory nadal stanowią u dzieci najczęstszą po wypadkach, urazach i zatruciach przyczynę zgonów, co oznacza, że są one najczęstszą przyczyną śmierci spośród wszystkich chorób (Balwierz, 2018; Kazanowska, Latos-Grażyńska, 2015).

Nowotwory dziecięce cechują się dużym zróżnicowaniem typów histologicznych oraz umiejscowienia anatomicznego. Klasyfikowane są w zależności od rodzaju tkanki, z jakiej powstały, natomiast w przypadku osób dorosłych podstawą klasyfikacji jest umiejscowienie narządowe danego nowotworu (Balwierz, 2018). Zgodnie z klasyfikacją nowotworów dziecięcych (ICCC, *International Classification of Childhood Cancer*) choroby nowotworowe wieku dziecięcego dzieli się na dwanaście grup klasyfikacyjnych, w obrębie których można wyodrębnić ewentualne podtypy (Kowalczyk, 2008a):

- 1) Białaczki;
- 2) Chłoniaki;
- 3) Nowotwory ośrodkowego układu nerwowego;
- 4) Nowotwory układu współczulnego;
- 5) Siatkówczak zarodkowy;
- 6) Nowotwory nerek;

- 7) Nowotwory wątroby;
- 8) Nowotwory kości;
- 9) Mięsaki tkanek miękkich;
- 10) Nowotwory zarodkowe;
- 11) Nowotwory nabłonkowe;
- 12) Inne.

Częstość występowania nowotworów dziecięcych ocenia się na 13-14 przypadków na 100 000 dzieci do 14 roku życia, natomiast w przypadku osób dorosłych wynosi ona 240 chorych na 100 000 osób dorosłych. W Polsce rejestruje się u dzieci od 1100 do 1200 nowych zachorowań na nowotwory rocznie (Perek, Dembowska-Bagińska, 2018), przy czym jednocześnie obserwuje się współczynnik zachorowalności zbliżony do 130 nowych zachorowań na milion dzieci i młodzieży (tabela 1). Porównując współczynniki zachorowalności na poszczególne rodzaje nowotworów z danymi z innych krajów z Europy Zachodniej można stwierdzić nieco niższy współczynnik zachorowalności na białaczki w Polsce, natomiast wyraźnie wyższą zachorowalność na chłoniaki. Może mieć to związek ze stosunkowo wysokim nosicielstwem mutacji w genie *NBS1* odpowiedzialnych za występowanie zespołu Nijmegen, w którym stwierdza się zwiększone ryzyko zachorowania na nowotwory układu chłonnego. Zachorowalność na pozostałe rodzaje nowotworów w Polsce jest zbliżona do wartości współczynników w Europie Zachodniej (Kowalczyk, 2008a).

Tabela 1

Standaryzowane współczynniki zachorowalności na choroby nowotworowe na 1 milion dzieci do 14 roku życia w Polsce – dane uzyskiwane z rejestru nowotworów dziecięcych z 2004 roku (Kowalczyk, 2008a)

Rodzaj nowotworu	Współczynnik - Polska	Współczynnik - Europa Zachodnia
Białaczki	35,4	44,0
Nowotwory OUN	29,8	29,9
Chłoniaki	21,2	15,2
Mięsaki tkanek miękkich	10,6	9,1
Nowotwory układu współczulnego	9,3	11,2
Nowotwory nerek	7,4	8,8
Nowotwory zarodkowe	6,3	4,5
Nowotwory kości	6,0	5,5
Siatkówczak zarodkowy	3,7	4,1
Nowotwory nabłonkowe	2,7	4,1
Nowotwory wątroby	1,3	1,5
Inne nowotwory	0,4	0,6
Ogółem	134,1	138,5

W ostatnich latach na świecie nie zaobserwowano znaczącego zwiększenia zachorowalności wśród dzieci na poszczególne typy nowotworów – stwierdza się dość powolny, stały wzrost zachorowań na większość nowotworów, który wynosi średnio około 0,8% rocznie (Kowalczyk, 2008a). Stwierdzone w Stanach Zjednoczonych wzrosty zachorowalności na nowotwory ośrodkowego układu nerwowego wiązane są z ich lepszą wykrywalnością, do której przyczyniły się większe możliwości badań obrazowych (tomografia komputerowa i rezonans magnetyczny). Natomiast obserwowany w Japonii wzrost odsetka rozpoznania nerwiaka zarodkowego u dzieci poniżej 1 roku życia łączony jest nie tyle z większą zachorowalnością, co z wprowadzeniem obrazowych przesiewowych badań u małych dzieci (Kazanowska, Latos-Grażyńska, 2015).

W populacjach dzieci i dorosłych odnotowuje się różnice w ich budowie histopatologicznej komórek nowotworowych (poza tymi stwierdzanymi w zakresie częstości występowania nowotworów w obydwu grupach). W odróżnieniu od osób dorosłych, komórki nowotworowe u dzieci mają nienabłonkowe pochodzenie – u osób dorosłych 80-88% stanowią nowotwory nabłonkowe (dominują: rak płuc, piersi, jelita grubego i żołądka), natomiast w przypadku dzieci 92% nowotworów ma charakter nienabłonkowy (Kazanowska, Latos-Grażyńska, 2015). Lokalizują się głównie w szpiku kostnym, układzie chłonnym, ośrodkowym układzie nerwowym, nerkach, układzie współczulnym, tkankach miękkich, kościach, gonadach, wątrobie i w siatkówce (Perek, Dembowska-Bagińska, 2018). Proporcje te zmieniają się między 15. a 18. rokiem życia (Kazanowska, Latos-Grażyńska, 2015). Komórki nowotworowe u dzieci cechują się bardzo dużą frakcją wzrostową i olbrzymią dynamiką, co wiąże się z tym, że często rozpoznanie procesu chorobowego u dziecka odbywa się zazwyczaj przypadkowo, w zaawansowanym już stadium. Duża dynamika wzrostu niesie ze sobą jednocześnie dużą wrażliwość na chemioterapię, co przekłada się na znaczną efektywność w leczeniu (Perek, Dembowska-Bagińska, 2018).

Różne typy nowotworów dziecięcych charakteryzują się odmienną częstością występowania w poszczególnych grupach wiekowych (tabela 2), np. w pierwszym roku życia dominują nowotwory embrionalne, natomiast między 2. a 4. rokiem życia przypada szczyt zachorowań na ostrą białaczkę limfoblastyczną (Balwierz, 2018). U młodzieży występują przede wszystkim chłoniaki ziarnicze, guzy kości, mięsaki o gorszym rokowaniu oraz czerniaki. W przypadku gonadalnych guzów zarodkowych szczyt zachorowań u chłopców przypada na okres wczesnego dzieciństwa, a następnie po 15. roku życia, natomiast u dziewczynek - w okresie dojrzewania (Kazanowska, Latos-Grażyńska, 2015; Perek, Dembowska-Bagińska, 2018).

Tabela 2

Najczęstsze nowotwory występujące u dzieci w zależności od wieku (Perek, Dembowska-Bagińska, 2018)

Wiek dziecka	Rodzaj nowotworu
0. – 5. r.ż.	<ul style="list-style-type: none"> – Ostra białaczka limfoblastyczna – Nowotwory układu współczulnego – Nowotwory nerek – Siatkówczak zarodkowy – Wątrobiak zarodkowy
6. – 10. r.ż.	<ul style="list-style-type: none"> – Guzy mózgu – Nowotwory wywodzące się z komórek rozrodczych – Mięsaki tkanek miękkich – Chłoniaki
11. – 15. r.ż.	<ul style="list-style-type: none"> – Guzy kości – Raki – Chłoniaki i ziarnica

Częstość występowania nowotworów u chłopców jest wyższa niż u dziewczynek (4:3). Przewaga ta zaznacza się zwłaszcza w chłoniakach (10:7,5), a także w nieco mniejszym stopniu – w białaczkach, guzach mózgu i nerwiaku zarodkowym oraz mięsakiach tkanek miękkich. W przypadku retinoblastomy obserwuje się jednakową częstość występowania. Natomiast w przypadku dziewczynek częściej stwierdza się zarodkowe guzy gonadalne, raki kory nadnerczy i raki tarczycy (Kazanowska, Latos-Grażyńska, 2015; Kowalczyk, 2018).

Obserwuje się pewne różnice w częstości występowania poszczególnych typów nowotworów w zależności od rasy. U przedstawicieli rasy czarnej zdecydowanie częściej stwierdza się występowanie chłoniaków, mięsaka Ewinga i raka tarczycy (Kazanowska, Latos-Grażyńska, 2015), z kolei w Stanach Zjednoczonych ostra białaczka limfoblastyczna jest rozpoznawana niemal 2 razy częściej u rasy białej niż u czarnej (Kowalczyk, 2008a). W Turcji ostrą białaczkę mielomonoblastyczną, która stanowi 4% wszystkich białaczek u dzieci, stwierdzono u 34% pacjentów pediatrycznych. W Japonii guzy szyszynki występują niemal dwunastokrotnie częściej, natomiast stwierdza się znacząco mniej chłoniaków typu B i nerczaków zarodkowych. Raki skóry stanowią w Tunezji aż 14 % wszystkich nowotworów u dzieci, przy czym w innych rejonach świata występują niezwykle rzadko (Kazanowska, Latos-Grażyńska, 2015).

1.2. Etiologia i patogeneza nowotworów u dzieci

Nowotwory powstają u człowieka w związku z jednoczesnym oddziaływaniem bardzo wielu czynników, prowadzących w konsekwencji do uszkodzeń genomu zdrowej komórki, która następnie ulega namnażaniu. Mechanizm powstawania zmian nowotworowych jest odmienny u dzieci i u osób dorosłych (Kowalczyk, 2011b). Podstawową przyczyną chorób

nowotworowych wieku dziecięcego są czynniki wewnętrzne – w odróżnieniu od osób dorosłych, u których dużą rolę w etiologii nowotworów odgrywają czynniki zewnętrzne - środowiskowe (Perek, Dembowska-Bagińska, 2018).

W przypadku chorób rozrostowych wieku dziecięcego komórki nowotworowe są niedojrzałymi prekursorami komórek prawidłowych – np. w ostrej białaczce limfoblastycznej komórki rozrostowe są niedojrzałymi prekursorami limfocytów T i B, w neuroblastomie – zwojów współczulnych, w guzie Wilmsa – są komórkami metanefrycznymi, dającymi początek dojrzałej nerce, a w hepatoblastomie – prekursorami dojrzałych komórek wątrobowych. Nieprawidłowy podział komórek nowotworowych spowodowany jest uwolnieniem procesów, które w niej zachodzą spod mechanizmów kontrolnych, co z kolei determinowane jest poprzez zmiany genetyczne, występujące głównie w okresie wzmożonej proliferacji (okres płodowy, niemowlęcy i wczesnodziecięcy). W czasie intensywnego rozwoju narządów i układów ogromna liczba komórek ulega podziałom, co zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia zmian genetycznych i mutacji, czego efektem są transformacje nowotworowe w postaci nadmiernej proliferacji komórek lub zablokowania apoptozy (zaprogramowanej śmierci komórek). Oba te procesy mogą występować niezależnie bądź równocześnie, powodując niekontrolowane mnożenie się zmienionych komórek (Perek, Dembowska-Bagińska, 2018). Proces transformacji nowotworowej zachodzi przez aktywację protoonkogenów, których produkty fizjologiczne stymulują wzrost, a także przez utratę genów supresorowych, których produkty w normalnych warunkach hamują wzrost. Nieprawidłowa aktywacja protoonkogenów może prowadzić do zaburzenia podstawowych funkcji komórek i w efekcie do transformacji nowotworowej i przekształcenia ich w onkogeny. Zadaniem protoonkogenów jest kontrola proliferacji, różnicowania i apoptozy komórek. Procesy te odbywają się w wyniku reakcji cytokin i czynników wzrostu z ich receptorami na błonie komórkowej, co wyzwala kaskadę wewnątrzkomórkową sygnałów prowadzących do aktywacji, czy represji różnych genów docelowych. Geny supresorowe (antyonkogeny), jako negatywne czynniki kontrolujące wejście w cykl komórkowy, naprawiają błędy związane z regulacją wzrostu i różnicowaniem komórek. Mają charakter recesywny, co oznacza, że do transformacji nowotworowej dochodzi wówczas, gdy oba ich allele zostają unieczynnione, zazwyczaj z powodu pojawiających się po sobie dwóch mutacji (Kowalczyk, 2011b).

Dziedziczne predyspozycje do rozwoju nowotworu wiążą się z wystąpieniem zjawiska niestabilności genetycznej (Kazanowska, Latos-Grażyńska, 2015) i oznaczają wcześniej istniejące zmiany przekazane przez rodziców lub nowe mutacje, które wystąpiły podczas oogenezy albo spermatogenezy (Perek, Dembowska-Bagińska, 2018).

Kazanowska i Latos-Grażyńska (2015) wskazują, że niestabilność genetyczna może mieć różne formy:

- mutacji genów bezpośrednio zaangażowanych w rozwój nowotworu, jak np. WT1, WT2,
- mutacji genów, w wyniku czego dochodzi do kolejnych mutacji i znacznych delecji chromosomalnych (np. anemia Fanconiego),
- mutacji genów, które są bezpośrednio zaangażowane w naprawę DNA (np. skóra pergaminowa),
- złożone zespoły chromosomalne zwiększające osobistą podatność na rozwój nowotworu (np. Zespół Downa, Zespół Turnera).

W przypadku dzieci z Zespołem Downa do 10. roku życia stwierdza się 1% ryzyko zachorowania na białaczkę, przy czym 60% stanowią dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną, a 40% dzieci z ostrą białaczką szpikową. Wśród dzieci z zespołem Turnera lub zespołem niewrażliwości na androgeny występuje 25% ryzyko zachorowania na rozrodczaka zarodkowego do 18. roku życia. Natomiast wystąpienie delecji w chromosomie 11 (locus 13 i locus 15) wywołanych mutacjami w genie WT1 i WT2 predysponuje do zachorowania na guza Wilmsa (Kazanowska, Latos-Grażyńska, 2015). Znaczenie czynników dziedzicznych stwierdzono między innymi wśród pacjentów z rozpoznaniem siatkówczaka zarodkowego (*retinoblastoma*), u których choroba wiązana była z mutacją genu RB1. Stwierdza się u nich zwiększone ryzyko zachorowania na mięsaki (Perek, Dembowska-Bagińska, 2018). Bardzo rzadko występujące u dzieci zespoły genetyczne jak zespół Blooma i anemia Fanconiego stwarzają większe ryzyko niż w przypadku dzieci zdrowych zachorowania na białaczkę, natomiast u dzieci z zespołem Nijmegen stwierdza się zwiększoną predyspozycję do zachorowania na białaczkę i chłoniaki, a w przypadku dzieci z ataksją-teleangiektazją – białaczkę i nowotwory ośrodkowego układu nerwowego (Tołoczko-Grabarek, Cybulski, Zajączek, Lubiński, 2008). Stachowicz-Stencel, Krawczyk i Balcerska (2010) wskazują, że w tych grupach pacjentów bardzo ważna jest świadomość zwiększonego ryzyka zachorowania na choroby nowotworowe, ponieważ uwarunkowane genetycznie podstawowe zaburzenia mogą determinować niewielką tolerancję chorych wobec agresywnej chemioterapii, a pomyślny efekt terapeutyczny można uzyskać jedynie dzięki bardzo wczesnej diagnozie.

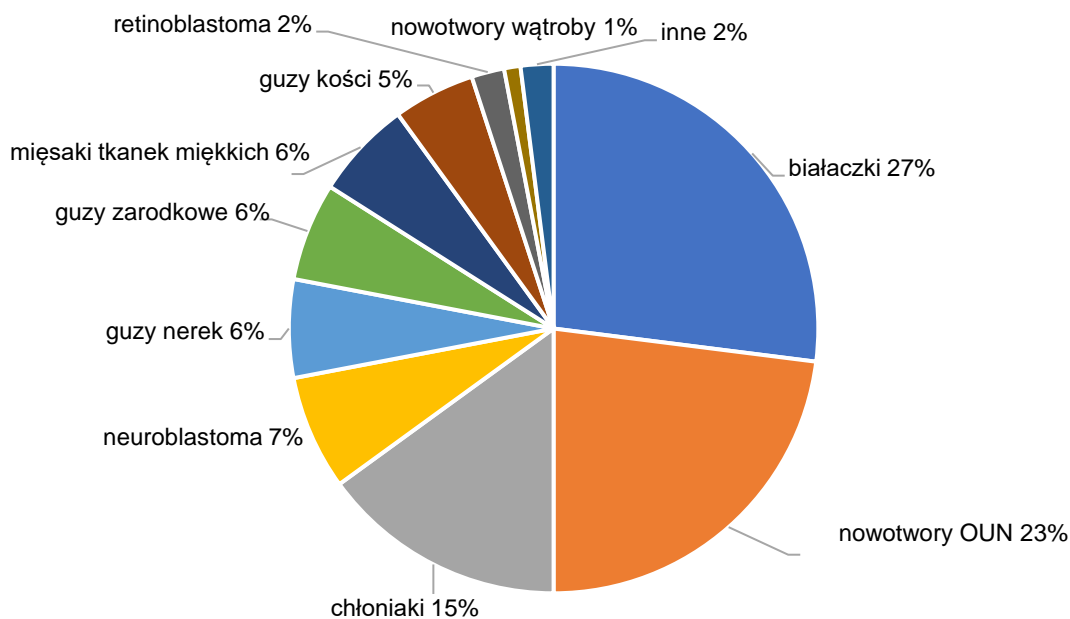
Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że wśród czynników środowiskowych, mających wpływ na rozwój nowotworów dziecięcych można wymienić (Perek, Dembowska-Bagińska, 2018):

- promieniowanie jonizujące (ostra białaczka limfoblastyczna),
- leki – głównie preparaty immunosupresyjne stosowane po przeszczepach (chłoniaki), cytostatyki z grupy alkilujących (nitrogranulogen) i pochodne podofilotoksyny (etopozyd),
- zakażenia wirusowe – EBV (białaczki, chłoniaki), HIV (chłoniaki, mięsak Kaposiego), HPV (rak szyjki macicy u starszych dziewcząt).

Stwierdzono wpływ na występowanie nowotworów u potomstwa w sytuacji, gdy rodzice (ich komórki rozrodcze) lub matka w czasie ciąży narażeni byli na działanie czynników zewnętrznych, np. pestycydów, rozpuszczalników, metali ciężkich, czy produktów rafinacji ropy naftowej (Kazanowska, Latos-Grażyńska, 2015). W przypadku białaczki limfoblastycznej stwierdza się częstsze występowanie u dzieci, których ojcowie narażeni byli na działanie promieniowania jonizującego, natomiast w białaczkach mielocytarnych – u dzieci matek zażywających marihuanę. Badania wykazały również powiązanie pomiędzy dietą, cechującą się niską zawartością warzyw, owoców, witaminy C i kwasu foliowego u matki, z częstszym występowaniem nowotworów mózgu u dzieci. Natomiast nowotwory wątroby częściej stwierdza się u dzieci matek narażonych na działanie metali ciężkich, farb, barwników czy wolnych rodników, a ojców na działanie metali ciężkich (Perek, Dembowska-Bagińska, 2018).

1.3. Ostra białaczka limfoblastyczna u dzieci – charakterystyka ogólna

Najczęściej rozpoznawanym nowotworem złośliwym wieku dziecięcego są nowotwory złośliwe układu krwiotwórczego – białaczki (rysunek 1), stanowiąc około 27% wszystkich rozpoznawanych chorób nowotworowych w tej grupie pacjentów u dzieci (Kowalczyk, 2011a; Perek, Dembowska-Bagińska, 2018). W białaczkach dochodzi do klonalnego rozrostu niedojrzałych, znajdujących się na różnych etapach różnicowania komórek poszczególnych linii krwiotwórczych. Proces ten nie podlega mechanizmom regulacyjnym organizmu. Powoduje to zahamowanie prawidłowej czynności szpiku kostnego i wyparcie z niego zdrowych komórek (Balwierz, Czogała, 2018). W populacji pediatrycznej 95% białaczek stanowią białaczki ostre, a tylko 5% to postaci przewlekłe (Kowalczyk, Gorczyńska, 2013).



Rysunek 1. Częstość występowania poszczególnych nowotworów w Polsce w latach 1995-2003 (Perek, Dembowska-Bagińska, 2018).

W przypadku około 75% dzieci z rozpoznaniem białaczki diagnozuje się ostrą białaczkę limfoblastyczną (*acute lymphoblastic leukemia*, ALL; Kowalczyk, Gorczyńska, 2013), która przeważnie rozwija się u dzieci pomiędzy 2. a 7. rokiem życia (Kowalczyk, 2018). Częstość występowania tej choroby określa się jako 4 nowe przypadki białaczki na 100 000 dzieci w wieku do 14. roku życia (Kowalczyk, 2008b). Liczba nowych zachorowań na ALL w populacji dzieci w Polsce wynosi 220–250 rocznie (Derwich, Zająć-Spychała, 2012). Kowalczyk (2018) wskazuje, że na podstawie prowadzonych długofalowych obserwacji nie stwierdza się zmian w częstości występowania tej choroby na przestrzeni lat.

Ostra białaczka limfoblastyczna należy do grupy schorzeń biologicznie heterogennych, cechujących się klonalną proliferacją komórek prekursorowych pochodzących z linii limfocytów B lub T (Kowalczyk, Gorczyńska, 2013). Proces nowotworowy może nastąpić na każdym etapie różnicowania prawidłowej linii limfoidalnej (Kowalczyk, 2018). Komórki, które uległy transformacji nowotworowej posiadają zwiększoną zdolność proliferacji oraz oporność na apoptozę, w związku z tym efektywnie gromadzą się w szpiku kostnym i krwi obwodowej (Derwich, Zająć-Spychała, 2012). W ALL z komórek prekursorowych limfocyta B do proliferacji nowotworowej dochodzi w szpiku kostnym z następczym nacieczeniem innych narządów i tkanek, jak np.: wątroba, śledziona czy węzły chłonne oraz obecnością blastów białaczkowych we krwi obwodowej. Proces nowotworowy ma odmienny przebieg w przypadku ALL z komórek prekursorowych limfocyta T, gdzie proliferacja komórek nowotworowych ma swój początek najczęściej w grasicy, natomiast rozsiew blastów do krwi

obwodowej i zajęcie szpiku kostnego jest wtórne. Limfoblasty białaczkowe to komórki, które utraciły zdolność do dalszego różnicowania, o fenotypie typowym dla komórek prekursorowych. Posiadają również możliwość ekspresji antygenów z innych linii różnicowania (Szczepański, Kraszewska, Derwich, Dawidowska, 2009). Gwałtowny i niekontrolowany rozrost komórek białaczkowych szpiku wiąże się z wypieraniem prawidłowych komórek hematopoetycznych oraz naciekaniem przez limfoblasty węzłów chłonnych, śledziony, wątroby i innych narządów (Kowalczyk, 2008b).

W związku z dużym zróżnicowaniem biologicznym ALL u dzieci (Kowalczyk, 2018) w praktyce klinicznej zachodzi potrzeba klasyfikacji tej choroby na podstawie standaryzowanych kryteriów diagnostycznych. Wśród nich wyróżnia się kryteria klasyfikacji cytomorfologicznej FAB (francusko-amerykańsko-brytyjskiej), immunologicznej, cytogenetycznej i molekularnej (Kowalczyk, 2008b). Najstarszy podział – FAB, wprowadzony w 1976 roku uwzględnia cytologiczną ocenę limfoblastów w szpiku kostnym, co umożliwia klasyfikowanie ALL, zależnie od wielkości komórki, kształtu jądra oraz zawartości cytoplazmy, jako L₁ (85% przypadków), L₂ (10-15% przypadków) lub L₃ (1-3% przypadków; Bennet i in., 1976). Obecnie klasyfikacja ta ma znaczenie historyczne, nie jest wykorzystywana w praktyce klinicznej.

Przeprowadzenie oceny immunofenotypowej umożliwia wyodrębnienie ALL z prekursorów limfocytu B (BCP-ALL, *B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia*), która występuje u ok. 80-85% pacjentów oraz ALL z linii komórek T (T-ALL, *T-cell acute lymphoblastic leukemia*), diagnozowanej u ok. 15-20% dzieci (Szczepański, 2011). Według Europejskiej Grupy ds. Immunologicznej Klasyfikacji Białaczek (EGIL) BCP-ALL można podzielić na 4 grupy (Bene i in., 1995), z uwzględnieniem kolejnych stadiów różnicowania się prawidłowej linii limfoidalnej:

- a) pro-B ALL (B I) – tzw. białaczka progenitorowa (ok. 5-10% BCP-ALL u dzieci),
- b) common ALL (B II) - stanowi największy odsetek BCP-ALL wieku dziecięcego (ok. 65%),
- c) pre-B ALL (B III) - (ok. 25% dzieci z BCP-ALL),
- d) mature-B ALL (B IV) - (ok. 2-5% BCP-ALL).

Natomiast w przypadku T-ALL wyróżniają 4 podtypy definiowane w zależności od stopnia dojrzałości tymocytu:

- a) pro-T ALL (T I),
- b) pre-T ALL (T II),
- c) cortical-T ALL (T III),

d) α/β mature-T ALL (T IVa) lub γ/δ mature-T ALL (T IVb).

Szczegółowy podział grupy białaczek z limfocytu T ma jednak niewielkie zastosowanie kliniczne, dlatego też nie zawsze jest on uwzględniany w praktyce (Balana-Nowak, Zdziłowska, 2008).

W świetle współczesnych badań wykazano, że ocena cytomorfologiczna i immunologiczna okazuje się być niewystarczająca w klasyfikowaniu ostrych białaczek, w związku z czym bardzo ważne jest dokonanie oceny cytogenetycznej i molekularnej. Międzynarodowa klasyfikacja WHO z 2008 r. (Swerdlow i in., 2008) oraz jej niedawna rewizja (Arber i in., 2016) wyraźnie odzwierciedlają tę tendencję, wskazując na konieczność uwzględniania czynników genetycznych w klasyfikowaniu ALL z uwagi na ich znaczenie diagnostyczne, jak i rokownicze.

W ALL u dzieci wynik badania cytogenetycznego jest ważnym elementem stratyfikacji do odpowiednich grup ryzyka (Kowalczyk, 2011c). W komórkach białaczkowych stwierdza się aberracje chromosomowe, które mają charakter aberracji liczbowych lub strukturalnych (rearanżacji chromosomalnych), które dysregulują procesy różnicowania i dojrzewania linii limfoidalnej (Derwich, Zając-Spychała, 2012). W przypadku BCP-ALL Kowalczyk (2008b; 2011c) wskazuje, że wśród zaburzeń o charakterze liczbowym znaczenie ma hiperdiploidalność, hipodiploidalność oraz niektóre trisomie. Hiperdiploidalność, czyli występowanie powyżej 50 chromosomów w komórce blastycznej (20-25% przypadków), wraz z takimi czynnikami rokowniczymi, jak wiek lub niska leukocytoza w momencie rozpoznania są traktowane jako wskaźniki dobrego rokowania. Dodatkowo, pewne specyficzne trisomie, np. chromosomu 4, 10, 17 czy 18, zwiększają szanse na wyleczenie. Natomiast z niekorzystnym rokowaniem wiązana jest hipodiploidalność, tzn. liczba chromosomów poniżej 45 w komórce blastycznej. W przypadku BCP-ALL szczególne znaczenie mają również translokacje chromosomowe, należące do aberracji strukturalnych. Z korzystnym rokowaniem wiąże się translokacja t(12;21) (p13;q22), powodująca rearanżację genów TEL i AML1, wykrywanej w przypadku 20-25% pacjentów. W przypadku translokacji t(1;19) (q23;p13), prowadzącej do rearanżacji genów E2A i PBX1 pacjenci wymagają bardziej intensywnej chemioterapii w celu uzyskania dobrych wskaźników przeżycia. Natomiast stwierdzenie obecności chromosomu Philadelphia (3-5% dzieci z ALL), czyli t(9;22) i rearanżacja genów ABL i BCR, wiąże się z niekorzystnym rokowaniem. U ok. 5-10% dzieci z ALL stwierdza się natomiast rearanżację genu MLL, przemieszczanego głównie w ramach translokacji t(4;11) (q21;q23). Rearranżacja ta występuje głównie u niemowląt, wiążąc się najczęściej z zajęciem przez blasty białaczkowe

ośrodkowego układu nerwowego i słabą odpowiedzią na prowadzone leczenie. Translokacje t(9;22) i t(4;11) są związane z gorszym rokowaniem i stwierdzenie występowania jednej z tych translokacji w aktualnie stosowanym leczeniu kwalifikuje pacjenta do grupy wysokiego ryzyka, co wiąże się ze zintensyfikowaniem leczenia. Dla tej grupy pacjentów często skutecznym rozwiązaniem terapeutycznym okazuje się allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (Wachowiak i in., 2014).

W przypadku T-ALL u dzieci można wyodrębnić wiele zaburzeń genetycznych, jednak większość z nich wydaje się nie mieć znaczenia prognostycznego i są w mniejszym stopniu, niż w przypadku B-ALL, używane do stratyfikacji pacjentów w grupach rokowniczych (Pauly, Silverman, 2018). Wśród strukturalnych rearanżacji chromosomowych dla T-ALL wymienia się między innymi translokację w *loci* receptora T-komórkowego (TCR, *T-cell receptor*), która zachodzi w 40-50% przypadków, a rokowanie uzależnione jest od rodzaju przeniesionego onkogenu, np.: korzystne rokowanie dla t(10;14) (q24;q11) z nadekspresją *TLX1*; niekorzystne rokowanie dla t(5;14) (q35;q32) z nadekspresją *TLX3*. Często stwierdzanym zaburzeniem jest również mutacja genu receptora *NOTCH1* (ok. 40-50% przypadków). W tym przypadku rokowanie uzależnione jest od zastosowanej chemioterapii. U około 10% dzieci z T-ALL występuje translokacja t(10;11)(p12;q14) powodująca fuzję *PICALM-MLLT10*, która jest niekorzystna rokowniczo. Pozostałe zaburzenia genetyczne stwierdzane w T-ALL nie mają poznanej wartości prognostycznej (Pastorczak, Młynarski, Szczepański, 2011).

Badania molekularne są obecnie wykorzystywane do monitorowania minimalnej choroby resztkowej (MRD, *minimal residual disease*), pozwalając na wykrywanie śladowych ilości przetrwałych okres leczenia komórek białaczkowych, które mogą zapoczątkować wznowę choroby (Szczepański, Orfão, van der Velden, San Miguel, van Dongen, 2001). Współcześnie MRD uznaje się za jeden z najważniejszych czynników rokowniczych w dziecięcych ALL, ponieważ umożliwia stratyfikację pacjentów do grup ryzyka nawrotu choroby. Obecność choroby resztkowej wiąże się z gorszym rokowaniem i większym ryzykiem wystąpienia nawrotu (Kowalczyk, 2008b). Badania wykazały, że przydział pacjentów do grup terapeutycznych na podstawie wyników MRD pozwala bardziej efektywnie wyselekcjonować dzieci, u których występuje wysokie ryzyko wznowy białaczki niż klasyfikacja w oparciu o badania cytomorfologiczne i kliniczne (Szczepański i in., 2001), dzięki czemu możliwe jest zastosowanie zintensyfikowanej terapii u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, przy jednoczesnym minimalizowaniu efektów ubocznych związanych z toksycznością chemioterapii u dzieci z mniejszym ryzykiem wznowy (van Dongen, 1998).

Przedstawione klasyfikacje ALL u dzieci mają na celu usystematyzowanie i uszeregowanie podtypów ALL, będąc podstawą przydzielenia pacjentów do grup o określonym ryzyku wznowy, dla których to należy dobrać odpowiednio zintensyfikowane leczenie (Derwich, Zając-Spychała, 2012). Kowalczyk (2011c) wskazuje, że dostosowanie programu prowadzonej terapii do biologii komórki nowotworowej, która to jest określana m.in. poprzez rearanżacje genetyczne, daje możliwość osiągnięcia najlepszego efektu terapeutycznego, przy jednoczesnym minimalizowaniu ryzyka związanego z toksycznością leczenia.

1.4. Obraz kliniczny i diagnostyka ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci

Objawy prodromalne u większości pacjentów są mało charakterystyczne (Kowalczyk, 2018). Początek choroby jest z reguły ostry (Szczepański i in., 2009). Na 2 do 6 tygodni przed ustaleniem właściwego rozpoznania stwierdza się u dziecka najczęściej ogólne osłabienie, brak łaknienia oraz objawy infekcyjne z gorączką i zmianami zapalnymi, a nawet ropnymi w obrębie nosogardła. Infekcje te zazwyczaj nie ustępują pomimo prowadzonego leczenia. Mogą pojawić się również objawy skazy krwotocznej w postaci wybroczyn oraz podbiegnięć krwawych na skórze i błonach śluzowych (Kowalczyk, 2018). U niektórych dzieci występują bóle kostne, związane z naciekaniem kości przez blasty, natomiast bardzo rzadko występuje powiększenie narządów limfatycznych.

Rozpoznanie ALL odbywa się w oparciu o badania diagnostyczne: badanie morfotyczne krwi oraz badania rozmazu szpiku kostnego, obejmujące ocenę cytomorfologiczną, badanie cytochemiczne, określenie immunofenotypu, badania cytogenetyczne i molekularne. Badanie morfotyczne krwi umożliwia stwierdzenie niedokrwistości, małopłytkowości oraz granulocytopenii przy ogólnej liczbie leukocytów: prawidłowej, obniżonej lub podwyższonej. Zasadniczym elementem w diagnozowaniu ALL jest analiza rozmazu szpiku kostnego, przeprowadzonego w specjalistycznym ośrodku, do którego pacjent powinien być kierowany już w momencie stwierdzenia odchyleń od normy w obrazie krwi obwodowej (Kowalczyk, 2018; Kowalczyk, Goczyńska, 2013). W szpiku kostnym obserwuje się zwiększony odsetek młodych komórek jednojądrowych, które mają zahamowany tor dojrzewania – blastów białaczkowych (powyżej 25% wszystkich komórek jądrzastych w preparacie). Przeprowadzenie pełnego badania szpiku umożliwia precyzyjną klasyfikację choroby, a także ustalenie czynników rokowniczych, co pozwala na zastosowanie odpowiedniego wariantu leczenia (Kowalczyk, 2018).

Określenie wyjściowego stanu dziecka wymaga dodatkowo przeprowadzenia szeregu badań diagnostycznych mających na celu ocenę stanu poszczególnych narządów i układów. W tym celu należy wykonać (Kowalczyk, Gorczyńska, 2013):

- dokładny wywiad,
- badanie przedmiotowe obejmujące miejsca zajętych lub podejrzanych węzłów chłonnych, wielkość wątroby, śledziony i jąder,
- zdjęcia rentgenowskie klatki piersiowej,
- zdjęcie rentgenowskie lewej ręki,
- zdjęcie rentgenowskie lędźwiowego odcinka kręgosłupa,
- badania ultrasonograficzne: szyi, śródpiersia i brzucha, a jeśli to konieczne – również jąder,
- tomografię magnetycznego rezonansu jądrowego (MR) głowy lub tomografię komputerową czaszki (KT),
- EKG i echokardiografię,
- badanie neurologiczne i elektroencefalografię (EEG),
- oftalmoskopię.

Ważnymi elementami wstępnej oceny pacjentów są: punkcja lędźwiowa, tomografia komputerowa (KT) lub rezonans magnetyczny (MR) głowy, oftalmoskopia, badanie neurologiczne, które to umożliwiają ocenę stanu OUN. U około 5 % małych pacjentów stwierdza się zajęcie ośrodkowego układu nerwowego przez blasty białaczkowe (Kowalczyk, Gorczyńska, 2013). Większe ryzyko nacieczenia OUN występuje u pacjentów diagnozowanych w okresie niemowlęcym, a także u tych z T-ALL (Moricke i in., 2005). W aktualnie stosowanych programach leczenia obowiązują następujące definicje stanu OUN (Kowalczyk, Gorczyńska, 2013):

- CNS1¹ – tj. ujemny: bez klinicznych objawów choroby OUN, bez nieprawidłowości w KT/MR głowy, prawidłowe wyniki oftalmoskopii, płyn mózgowo-rdzeniowy bez blastów.
- CNS2 – jednoznacznie stwierdzona obecność blastów w płynie mózgowo-rdzeniowym.
- CNS3 – tj. dodatni: uszkodzenie w mózgu lub/i oponach widoczne w KT/MR lub porażenie nerwów czaszkowych niezwiązane z innymi przyczynami, nawet gdy płyn

¹ Oznaczenie stanu OUN przyjęto zgodnie z programem leczenia ALL IC-BFM 2009: CNS1, CNS2 i CNS3 (Kowalczyk, Gorczyńska, 2013).

mózgowo-rdzeniowy jest wolny od blastów, a KT/MR nie wykazuje żadnego uszkodzenia wewnątrz mózgowo-rdzeniowej lub izolowane zajęcie siatkówki.

Pacjenci ze statusem CNS2 przechodzą zintensyfikowaną chemioterapię podawaną dokanałowo, dzięki czemu rokowania w tej grupie pacjentów są zbliżone do tych z CNS1. Natomiast status CNS3 w momencie diagnozy (stwierdzany u ok. 5% pacjentów) wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wznowy, a leczenie systemowe, jak i ukierunkowane na ośrodkowy układ nerwowy jest bardziej intensywne (Burger i in., 2003).

1.5. Leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej – rys historyczny

Stosowane obecnie protokoły leczenia pozwalają na uzyskanie trwałej remisji nowotworu u około 80% małych pacjentów (Kowalczyk, 2018). Stanowi to ogromny postęp, jaki miał miejsce w ostatnim czasie w hematologii dziecięcej, ponieważ jeszcze w latach 70. XX wieku ALL była traktowana jako choroba nieuleczalna (Kowalczyk, 2008a). Przed wprowadzeniem chemioterapii przeciętny czas przeżycia dzieci chorych na białaczkę wynosił od 2 do 4 miesięcy (Chybicka, 1994). W 1947 roku Farber, Diamond, Mercer, Sylvester, Wolff (1948) zaczęli stosować u dzieci z ALL antagonistę kwasu foliowego – ametotryptynę, przy czym udało się im osiągnąć jedynie około 2-miesięczne okresy remisji u pacjentów. Dzięki tym osiągnięciom z powodzeniem zaczęto stosować również inne leki cytostatyczne: 6-merkaptopurynę (6-MP), cytarabinę (Ara-C), metotreksat (MTX), cyklofosfamid (Cy), winkrystynę/winblastynę (Chybicka, 1994). W latach 50. XX wieku, bazując na osiągnięciach leczenia skojarzonego w przypadku gruźlicy oraz białaczki występującej u myszy, rozpoczęto badania, które wykazały, że pewne kombinacje chemioterapeutyków (6-merkaptopuryna, metotreksat i kortykosteroidy) zwiększają skuteczność terapeutyczną, dając w przypadku dzieci wskaźniki przeżycia bez objawów choroby około 12 miesięcy (Frei i in., 1958). W latach 60. i 70. XX w. wprowadzone zostały: L-apsparginaza oraz antracykliny, jak np. doksorubicyna i daunorubicyna (Blum, Carter, 1974; Jaffe i in., 1972). Pomimo zwiększającego się wskaźnika remisji, problemem okazała się wznowa białaczki w OUN. Komórki białaczkowe pozostawały w OUN pomimo leczenia systemowego, z uwagi na barierę krew-mózg, stanowiącą barierę farmakologiczną (Evans, Gilbert, Zandstra, 1970).

Ogromny przełom w leczeniu białaczek u dzieci stanowiło wprowadzenie *total therapy* przez Donalda Pinkela - koncepcji totalnej terapii białaczek limfoblastycznych (Armata, 1998; Chybicka, 1994). Opublikowane w 1972 roku przez Pinkela, Simone, Hustu i Aur wyniki badań przedstawiały ponad dziesięcioletnie doświadczenia badaczy z *St. Jude Children's Research Hospital* w Memphis nad schematem terapeutycznym skierowanym do pacjentów

pediatrycznych z rozpoznaniem ALL. Wyniki badań wskazywały wówczas na zasadność zastosowania odpowiednich kombinacji chemioterapeutyków oraz profilaktycznego napromieniania OUN, co pozwalało na uzyskanie remisji choroby u 17% pacjentów (Pinkel, Simone, Hustu, Aur, 1972). Wobec niewielkiej skuteczności programów terapii, w których wznowy (zwłaszcza w OUN) występowały bardzo często, zwiększono dawkę stosowanej radioterapii z 12 Gy do 24 Gy, co znacznie poprawiło efektywność leczenia (Armata 1998). W ciągu kilku kolejnych lat, wraz z udoskonalaniem stosowanych w leczeniu procedur (stosowanie nowych kombinacji chemioterapeutyków, profilaktycznego napromieniania układu nerwowego oraz dokanałową podaż metotreksatu), udało się uzyskać 50% wyleczalność ALL wieku dziecięcego (Barełkowska, 2017). *Total therapy* stanowiło podłoże dla współczesnych protokołów terapeutycznych, składając się ze stopniowo udoskonalanych z biegiem czasu algorytmów postępowania terapeutycznego: indukcja remisji przez zastosowanie prednizonu, winkrystyny, leczenie zapobiegające powstawaniu nacieków w OUN oraz leczenie podtrzymujące remisję, oparte na stosowaniu kombinacji metotreksatu i 6-merkaptopuryny (Barełkowska, 2017; Chybicka, 1994).

Ten sukces zmobilizował badaczy do prowadzenia podobnych badań klinicznych na całym świecie (Pui, Evans, 2013). Dwa kluczowe badania z lat 70. XX w. wykazały, że terapia intensyfikująca stosunkowo szybko po indukcji remisji może zwiększyć odsetek wyleczeń do blisko 70% (Henze i in., 1981; Sallan i in., 1983). Pierwsze badanie prowadzone było przez grupę *Berlin-Frankfurt-Münster*, w którym to wprowadzony został tzw. Protokół II uwzględniający fazę reindukcji jako powtórzenia początkowej fazy indukcji remisji (Henze i in., 1981). Drugie badanie (Sallan i in., 1983) prowadzone w *Dana-Farber Cancer Center*, w którym to włączono do wielolekowego programu terapii cotygodniową dawkę asparginazy. W tym samym czasie obawy o powikłania wywołane promieniowaniem doprowadziły do rozwoju potrójnej terapii dokanałowej metotreksatem, hydrokortyzonem i cytarabiną (Sullivan, Chen, Dymont, Hvizdala, Teuber, 1982) oraz dożylnym metotreksatem w dawce pośredniej (Freeman i in., 1983) w celu zastąpienia profilaktycznego naświetlania czaszki. Te pionierskie badania wykazały znaczenie skuteczności w niektórych przypadkach chemioterapii systemowej przy stosowaniu potrójnej terapii dokanałowej jako terapii ukierunkowanej na OUN oraz skuteczność wyższych dawek metotreksatu podawanego dożylnie w celu zmniejszenia ryzyka nawrotu (Pui, Evans, 2013).

Postęp w leczeniu ALL u dzieci związany jest również z obserwacjami, że stosowanie tak intensywnej terapii (chemioterapii w powiązaniu z radioterapią OUN w wysokich dawkach) ma związek z występowaniem szeregu następstw pogarszających jakość życia pacjentów

wyleczonych z choroby nowotworowej. Zaczęto poszukiwać metod terapii dla pacjentów, których można byłoby wyleczyć, wykorzystując mniej intensywne środki oraz indywidualizować programy terapii, opracowując klasyfikacje ALL, będące podłożem do stratyfikacji pacjentów do określonych grup rokowniczych, co daje możliwość dobrania odpowiedniego leczenia (Barełkowska, 2017). W latach 70. XX w. wprowadzono klasyfikację cytomorfologiczną FAB (*French, American, British*) białaczek, natomiast w latach 70. i 80. określono immunofenotypy komórek białczkowych (Chybicka, 1994). Początkowo podstawę stratyfikacji leczenia stanowił wiek dzieci i wstępne zaawansowanie choroby nowotworowej, ocenianej na podstawie: leukocytozy, wielkości hepatomegalii i splenomegalii oraz zajęcia OUN. Następnie pojawiały się takie czynniki rokownicze, jak: immunofenotyp, kinetyka odpowiedzi na leczenie, obecność translokacji t(9;22) czy t(4;11) oraz minimalna choroba resztkowa (Cavé i in., 1998; Smith i in., 1996; Szczepański i in., 2009).

Specjalistyczne ośrodki z różnych krajów, w których prowadzone jest leczenie dzieci z ALL uczestniczą w badaniach klinicznych nadzorowanych przez m.in.: grupę I-BFM (*International Berlin-Frankfurt-Münster*) w Europie oraz COG (*Children Oncology Group*) w Stanach Zjednoczonych, Kanadzie, Australii i Nowej Zelandii (Barełkowska, 2017). *St. Jude Children Research Hospital* w Memphis stało się miejscem, do którego zaczęli przybywać pediatrzy i onkolodzy z całego świata, w tym doktor *honoris causa* Akademii Medycznej w Warszawie H. J. Rheim, który był współtwórcą programów grupy BFM (stosowanych również w Polsce; Armata, 1998).

W Polsce zaczęto opracowywać wspólne programy leczenia białaczek już w 1974 roku, kiedy to powstała Polska Pediatryczna Grupa ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków (PPGLBC; Chybicka, 1994), która nawiązała ścisłą współpracę z głównymi ośrodkami europejskimi leczącymi ALL u dzieci i wprowadziła leczenie zgodne z najnowszymi europejskimi protokołami terapeutycznymi (Marciniak-Stępak, 2008). Badania na temat leczenia ALL u dzieci prowadzone w polskich ośrodkach koordynowane były przez Urszulę Radwańską, a od 1976 roku wspólnie realizowano programy nowotworowe, pod kierownictwem profesora Józefa Bożka. Nadrzędnym celem grupy było maksymalizowanie wyleczalności w nowotworach układu krwiotwórczego, głównie w białczkach. Wyleczalność dzieci z ALL w Polsce w latach 1973-1991 uległa poprawie z ok. 25% do ok. 70% (Armata, 1998). Dzięki współpracy ośrodków osiągnęte w Polsce wyniki leczenia są porównywalne z danymi światowymi (Marciniak-Stępak, 2008).

W latach 1993-2001 stosowano w Polsce zmodyfikowany program terapeutyczny ALL BFM 90, w którym wprowadzono wysokie dawki metotreksatu zamiast profilaktycznego

napromienienia ośrodkowego układu nerwowego u dzieci z ALL z grupy ryzyka standardowego. Natomiast w latach 2002-2011 dzieci z ALL leczone były w ramach międzynarodowego programu ALL IC-BFM 2002 (Zajac-Spychała, Wachowiak, 2012), a w latach 2012-2018 w ramach programu ALL IC BFM 2009 (Kowalczyk, 2018).

1.6. Leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci - wspólnie

Celem leczenia nowotworów wieku dziecięcego jest maksymalne zredukowanie liczby komórek nowotworowych, przy możliwie najmniejszym uszkodzeniu tkanek zdrowych (Perek, Dembowska-Bagińska, 2018). Wspólnie w przypadku białaczek podstawą leczenia przeciwnowotworowego jest wielolekowa chemioterapia, a także u niektórych pacjentów – radioterapia (RTX) i/lub przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych (Kowalczyk, Gorczyńska, 2013).

W przypadku białaczek u dzieci podawana jest wielolekowa chemioterapia (Perek, Dembowska-Bagińska, 2018), która z uwagi na barierę krew-mózg stosowana jest jako terapia systemowa (podawana dożylnie) oraz lokoregionalna (podawana dokanałowo; Campbell, Castillo i in., 2009). Chemioterapia ma na celu zniszczenie komórek w minimalnym stopniu różniących się od komórek zdrowych (Perek, 2008). Cytostatyki stosowane w ramach chemioterapii charakteryzują się najniższym indeksem terapeutycznym, w związku z czym mogą przyczyniać się do występowania powikłań zagrażających życiu przy zastosowaniu terapeutycznych dawek. Pomimo, że zwiększanie długości trwania przerw pomiędzy poszczególnymi cyklami zagraża wznową choroby, program leczenia powinien być realizowany z uwzględnieniem aktualnego stanu pacjenta – z uwagi na możliwość wystąpienia działań niepożądanych (Perek, 2008). Radioterapia stosowana w ALL ma na celu zniszczenie komórek nowotworowych zlokalizowanych w miejscach trudno dostępnych dla cytostatyków, jak np. OUN lub jądra (Perek, Dembowska-Bagińska, 2018). Zarówno radioterapia w niewielkich dawkach, jak i przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych nie są procedurami stosowanymi u wszystkich pacjentów, ponieważ większość z nich można leczyć samą chemioterapią (Maloney i in., 2011). Wskazania do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych ustalane są w kontekście aktualnych wyników leczenia przeciwnowotworowego (Perek, Dembowska-Bagińska, 2018).

Wspólnie diagnoza i leczenie ALL u dzieci odbywa się w ramach międzynarodowej współpracy, która określona jest protokołami postępowania diagnostyczno-terapeutycznego (Kowalczyk i in., 2018). Zgodnie z rekomendacjami Polskiej Pediatricznej Grupy do spraw Leczenia Białaczek i Chłoniaków (PPGLBC), tak jak w większości krajów europejskich,

leczenie ALL prowadzone jest według programu BFM (*Berlin-Frankfurt-Münster*), który co kilka lat podlega modyfikacjom po ocenie zbiorczych wyników (Owoc-Lempach i in., 2015). Od 2012 roku polskie dzieci powyżej 1 roku życia leczone były zgodnie z **programem ALL IC-BFM 2009** (Wachowiak i in., 2014). Natomiast w październiku 2018 roku program ten został zastąpiony nowym – AIEOP BFM 2017, aczkolwiek w przypadku dzieci, których leczenie rozpoczęło się przed tym terminem terapia kontynuowana jest zgodnie z programem ALL IC-BFM 2009 (Styczyński i in., 2018).

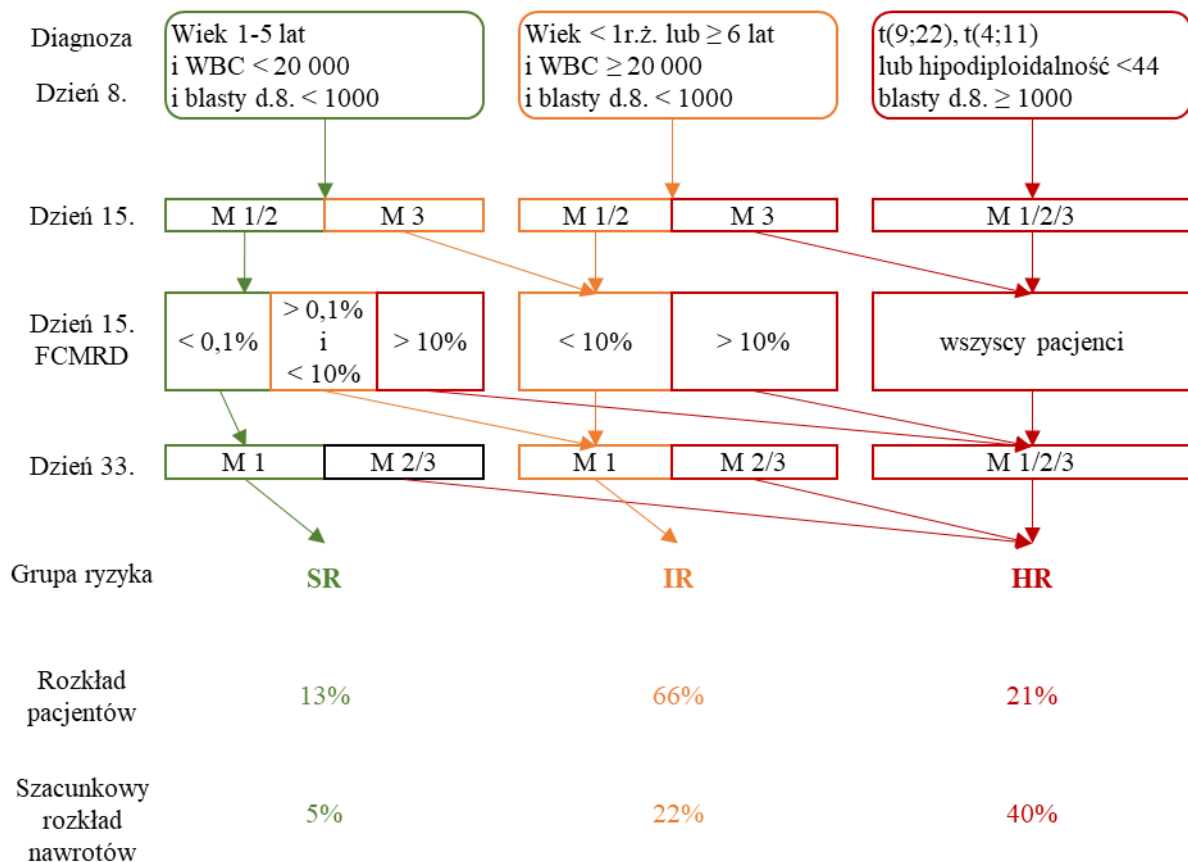
W programie ALL IC BFM 2009 rodzaj oraz intensywność prowadzonego leczenia ALL u dzieci uzależnione są od czynników rokowniczych odnośnie wystąpienia wznowy w trakcie terapii lub po jej zakończeniu (Kowalczyk, 2018). Mali pacjenci są przyporządkowywani do jednej z trzech grup terapeutycznych w zależności od ryzyka wznowy w OUN: grupy standardowego (*standard risk* - SR), pośredniego (*intermediate risk* - IR) lub wysokiego ryzyka (*high risk* - HR). Stratyfikacja pacjentów została przedstawiona schematycznie na rysunku 2, odbywa się z uwzględnieniem (Kowalczyk, Gorczyńska, 2013):

- wczesnej reakcji na leczenie – ocenie podlega szpik kostny (wartości graniczne umożliwiające zidentyfikowanie stanu szpiku kostnego zamieszczono w tabeli 3),
- reakcji na prednizon – ocena na podstawie całkowitej liczby blastów (*absolute blast count*, ABC) w krwi obwodowej (*peripheral blood*, PB) w 8. dniu po 7 dniach podawania prednizonu w profazie i po 1 dawce metotreksatu dokanałowo (MTX i.t.); gdy liczba ABC w PB mniejsza niż 1000/ml - dobra reakcja na prednizon, a pacjentów zalicza się wówczas w zależności od innych czynników rokowniczych, do grupy SR, IR lub HR; gdy liczba ABC w PB większa niż 1000/ml – słaba reakcja na prednizon, a pacjenci kwalifikowani do grupy HR, bez względu na inne czynniki,
- minimalnej choroby resztkowej (*minimal residual disease*, MRD) – ocena za pomocą cytometrii przepływowej (*flow cytometry*, FC), pozwalająca wykryć śladowe komórki blastyczne, które przetrwały przez okres leczenia i w niewielkich ilościach znajdują się wśród zdrowych komórek szpiku (Kowalczyk, 2011c); zasady postępowania po badaniu szpiku w 15. dniu leczenia:
 - pacjenci z grupy SR, u których w 15. dniu FC MRD poniżej 0,1% blastów – pozostają w grupie SR,
 - pacjenci z grupy SR, u których w 15. dniu FC MRD powyżej 0,1% i poniżej 10% blastów – re kwalifikacja do grupy IR, a ci z FC MRD powyżej 10% - do grupy HR,

- o pacjenci z grupy IR, u których w 15. dniu FC MRD powyżej 10% blastów – rekwalfikacja do grupy HR, a pozostali pozostają w grupie IR,
 - o chorzy pierwotnie klasyfikowani jako HR pozostają w tej grupie niezależnie od stężenia MRD,
- stanu szpiku kostnego w 15. dniu leczenia – gdy w 15. dobie leczenia szpik oceniony jest na M3 pacjenci z grupy SR rekwalfikowani są do grupy IR, a z IR do HR,
 - stanu szpiku kostnego w 33. dobie leczenia – gdy w 33. dobie leczenia nie zostaną spełnione kryteria szpiku M1 oraz nie stwierdzono cech odnowy hematopoezy, to pacjenta kwalifikuje się do grupy HR,
 - cytogenetyki (w tym: hipodiploidalność < 44 lub translokacja t(9;22) lub t(4;11).

Współcześnie w mniejszym stopniu uwzględnia się (Kowalczyk, 2008b):

- wiek pacjenta (1-5 – grupa SR; <1 lub ≥ 6 lat grupa IR lub HR),
- wstępną leukocytozę (*white blood count*, WBC) – pacjenci z WBC poniżej 20 000/μl klasyfikowani są do grupy SR, natomiast z WBC powyżej 20 000/μl.



Rysunek 2. Stratyfikacja dzieci z ALL według programu ALL IC BFM 2009 (Campbell, Castillo i in., 2009).

Tabela 3

Ocena stanu szpiku kostnego (Kowalczyk, Gorczyńska, 2013)

Stan szpiku kostnego	M1	M2	M3
Blasty w szpiku (%)	< 5	5-25	≥ 25

ALL rozpoznaje się u dzieci na podstawie zwiększonego odsetka blastów białaczkowych, czyli młodych komórek jednojądrowych o zahamowanym torze dojrzewania (powyżej 25% wszystkich komórek jądrzastych w preparacie). Przeprowadzenie cytomorfologicznej, cytochemicznej, immunofenotypowej i cytogenetycznej oceny szpiku pacjentów daje możliwość precyzyjnego określenia czynników rokowniczych i dopasowania intensywności terapii przeciwnowotworowej (Kowalczyk, 2018).

Owoc-Lempach, Dyla i Gorczyńska (2015) wśród czynników pomyślnego rokowania wymieniają:

- hiperdiploidię ≥ 50 chromosomów z trisomią chromosomów 4. i 10. oraz diploidię 47-50,
- wiek 1-6 lat,
- płeć żeńską,
- niską wstępną leukocytozę,
- common ALL.

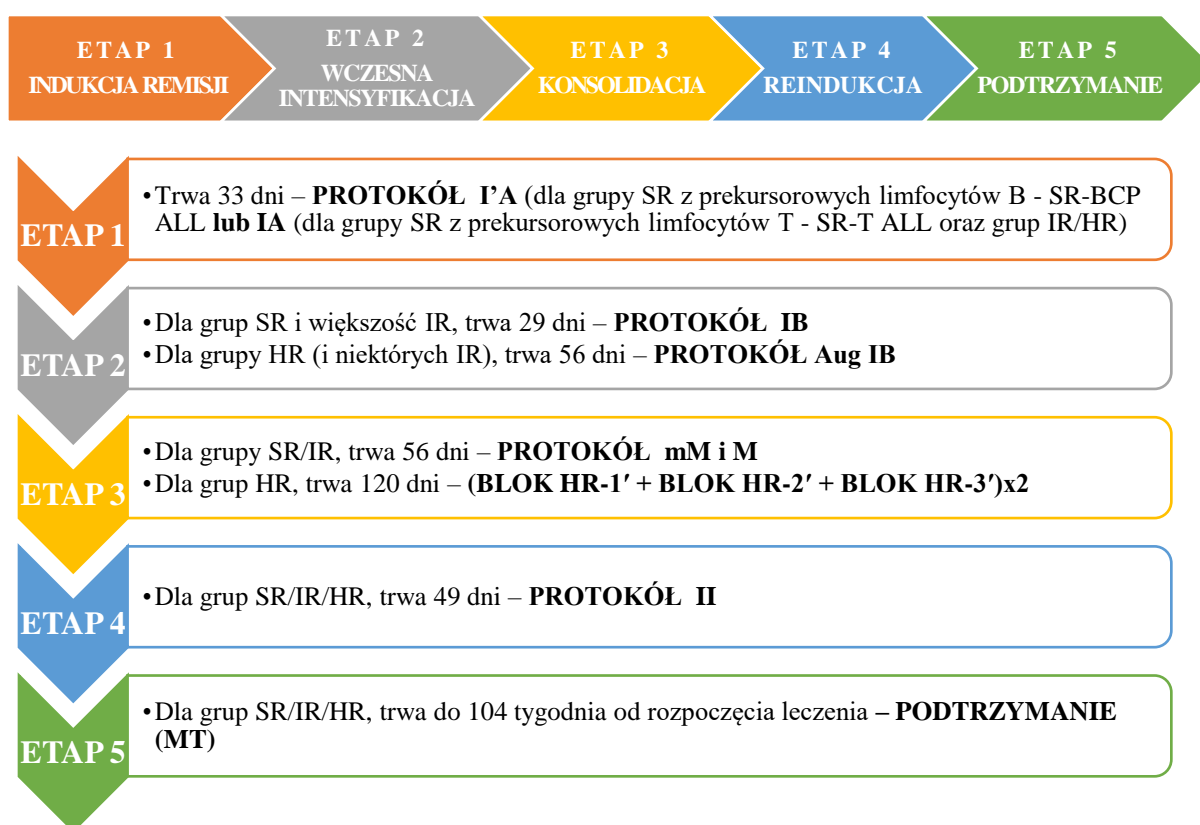
Natomiast jako czynniki złego rokowania traktuje się (Owoc-Lempach i in., 2015):

- hipodiploidię < 44 chromosomów,
- wysoki poziom choroby resztkowej MRD w 15. dniu leczenia ($> 10\%$),
- obecność translokacji t(9;22) lub t(4;11),
- wysoką leukocytozę wstępną ($> 200\ 000$),
- wiek < 1 (białaczka niemowląt) i > 6 lat,
- płeć męską,
- liczbę blastów we krwi obwodowej w 8. dobie leczenia (> 1000),
- liczbę blastów w szpiku kostnym w 15. dobie leczenia $\geq 25\%$ i w 33. dobie leczenia $> 5\%$,
- T-ALL,
- wstępne zajęcie OUN.

Współczesne programy terapeutyczne jako znaczące czynniki rokownicze uwzględniają przede wszystkim reakcję na steroidy w 8. dobie leczenia, wyniki badań cytogenetycznych, obecność choroby resztkowej w 15. dobie, liczbę blastów w 15. i 33. dobie terapii. Natomiast

obecnie w mniejszym stopniu brane są pod uwagę czynniki: wiek dziecka, immunofenotyp, wstępna leukocytoza (Kowalczyk, 2018), czy też płeć pacjenta (Kowalczyk, 2008b).

W trakcie leczenia ALL (zgodnie z protokołem leczenia ALL IC BFM 2009) wielolekowa chemioterapia stosowana jest w następujących po sobie fazach: indukcji remisji, wczesnej intensyfikacji, konsolidacji i profilaktyki OUN, reindukcji oraz leczenia podtrzymującego remisję (przedstawiono na rysunku 3). Intensywność leczenia ALL w grupach rokowniczych jest różna. Każdy pacjent przechodzi wszystkie 5 etapów, jednak przebieg (zastosowana chemia) i czas leczenia w zakresie danego etapu zależy od grupy ryzyka, do której chory zostanie zakwalifikowany. Dodatkowo leczenie często wydłuża się z uwagi na przerwy spowodowane infekcjami, obniżonymi wynikami krwi, podwyższonymi próbami wątrobowymi oraz innymi powikłaniami po chemioterapii (Kowalczyk, Gorczyńska, 2013).



Rysunek 3. Etapy leczenia wg ALL IC-BFM 2009. Opracowanie własne na podstawie: Kowalczyk, Gorczyńska, 2013.

Szczegółowy plan leczenia przedstawiony został w tabeli 4 i na rysunku 4. Leczenie rozpoczyna się od **terapii indukcyjnej** – najbardziej intensywnego etapu leczenia (Kowalczyk, 2018). Wyodrębnia się protokół IA', przeznaczony dla dzieci z ALL z grupy SR z prekursorowych limfocytów B (BCP-ALL) oraz protokół IA, który stosowany jest jako indukcja we wszystkich innych grupach. Protokoły te różnią się jedynie podawaną dawką

daunorubicyny (DNR) – w protokole IA' podaje się 2 dawki, a w protokole IA – 4 dawki leku po 30 mg/m² (Kowalczyk, Gorczyńska, 2013). Celem leczenia na etapie indukcji remisji jest szybka redukcja masy komórek białaczkowych, by zapobiec lekooporności i osiągnąć całkowitą remisję białaczki (Kowalczyk, 2018), co oznacza ustąpienie wszystkich klinicznych objawów choroby, normalizacja parametrów hematologicznych krwi obwodowej oraz obecność mniej niż 5% komórek białaczkowych w szpiku (Zajac-Spychała, 2014). Pacjenci ze statusem CNS2 otrzymują dwie dodatkowe dawki MTX dokanałowo w fazie indukcji remisji (Campbell, Castillo i in., 2009).

Po zakończeniu protokołu IA'/IA i ocenie stanu szpiku kostnego w 33. dobie leczenia ci pacjenci, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na stosowane leczenie są przekwalifikowywani do grupy HR i leczeni zgodnie z protokołem dla niej przeznaczonym. W 36. dobie leczenia rozpoczyna się **wczesna intensyfikacja** (w odróżnieniu od wcześniejszego programu ALL IC BFM 2002, w którym nie było wyodrębnionego tego etapu; Kowalczyk, 2008b), przy czym kontynuowanie leczenia warunkowane jest: dobrym stanem ogólnym, brakiem poważnej infekcji, prawidłowym poziomem kreatyniny oraz parametrów krwi. Standardowym ramieniem leczenia jest protokół IB dla grupy SR i IR, natomiast w grupie HR wprowadzany jest protokół IB Augmented (Aug). Protokół IB Aug jest dłuższy, stosuje się dodatkowo winkrystynę i L-apsarginazę. Różnice w protokołach obejmują również czas podawania cytarabiny i merkaptopuryny. Pacjenci z grupy HR dostają ponadto dwie dodatkowe dawki metotreksatu dokanałowo (Campbell, Castillo i in., 2009; Kowalczyk, Gorczyńska, 2013).

Etap **konsolidacji** terapii, bardzo ważny element leczenia, rozpoczyna się 2 tygodnie po zakończeniu wczesnej intensyfikacji. Etap ten służy redukcji przetrwałej masy komórek białaczkowych, w tym w OUN (Kowalczyk, 2008b; Kowalczyk, 2018). Zastosowanie metotreksatu w wysokich lub średnich dawkach jest postępowaniem zapobiegającym wznowie białaczki w OUN w przypadku grup z mniejszym ryzykiem wznowy.

Dla grupy SR i IR stosowany jest protokół mM (dla SR z BCP-ALL) lub M (dla SR z T-ALL i IR). Obie wersje protokołu trwają 56 dni, a różnice obejmują stosowane dawki metotreksatu – 2000 mg/m² w przypadku protokołu mM oraz 5000 mg/m² w przypadku protokołu M (Kowalczyk, Gorczyńska, 2013). Metotreksat na tym etapie podawany jest czterokrotnie z 14-dniowymi przerwami między poszczególnymi podaniami, w postaci dożylnego, 24-godzinnego wlewu oraz dokanałowo 1 godzinę po rozpoczęciu każdego z wlewów MTX (łącznie 4 dawki w czasie tego etapu; Campbell, Castillo i in., 2009).

Grupa pacjentów HR konsolidację terapii rozpoczyna po 2 tygodniach od zakończenia wczesnej intensyfikacji. Etap ten polega na dwukrotnym zastosowaniu 3 bardzo intensywnych, krótkich bloków (HR1', HR2', HR3'). Każdy z bloków trwa 6 dni, a pomiędzy nimi zawsze muszą być 2 tygodnie przerwy, licząc od 6. dnia każdego bloku, koniecznie do poprawy stanu ogólnego (Kowalczyk, Gorczyńska, 2013). Profilaktykę OUN w przypadku grupy pacjentów HR stanowi nie tylko metotreksat podawany dożylnie w formie 24-godzinnej wlewu (blok HR1' i HR2'), ale również terapia trójlekowa (*triple intrathecal treatment*, TIT) podawana dokanałowo: metotreksat, cytarabina i prednizon. U większości pacjentów HR profilaktyka OUN jest stosowana w połączeniu z radioterapią, stosowaną po zakończeniu terapii reindukcyjnej (Campbell, Castillo i in., 2009). W grupie pacjentów HR należy rozważyć możliwość allogenicznego przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych od dawcy spokrewnionego (Kowalczyk, 2018).

Po dwóch tygodniach od zakończenia protokołu mM/M w przypadku pacjentów SR i IR oraz drugiego z bloków HR3' w przypadku pacjentów HR wszyscy pacjenci przystępują do **terapii reindukcyjnej** (protokół II). Przebieg leczenia u wszystkich pacjentów na tym etapie jest jednakowy, a stosowane leki są zbliżone do tych, stosowanych w protokołach IA/IA' oraz IB/IB Aug. W grupie pacjentów z CNS3 konieczne jest zastosowanie na tym etapie dwóch dodatkowych punkcji lędźwiowych z podaniem leków dokanałowo. Etap ten kończy okres intensywnego leczenia (Campbell, Castillo i in., 2009).

Po dwóch tygodniach od zakończenia terapii reindukcyjnej pacjenci z ALL, z wyjątkiem tych z grupy HR zakwalifikowanych do allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych, muszą otrzymywać doustne **leczenie podtrzymujące** (*maintaining treatment*, MT) z codziennymi dawkami 6-merkaptopuryny i cotygodniowymi dawkami metotreksatu (Kowalczyk, Gorczyńska, 2013). Dodatkowo, pacjenci z grupy SR oraz z grupy IR wspomagani są dodatkowo 4 lub 6 dawkami metotreksatu podawanymi dokanałowo w odstępie co 4 tygodnie (Campbell, Castillo i in., 2009). Całkowity czas leczenia od rozpoczęcia indukcji do zakończenia leczenia podtrzymującego jest niemal jednakowy i wynosi około 104 tygodnie (24 miesiące), przy czym leczenie intensywne zazwyczaj trwa około 6 miesięcy, a pozostały czas to leczenie podtrzymujące (Kowalczyk, 2018). W związku z tym, że intensywne leczenie, wliczając przerwy na odnowę hematopoezy, różni się w pewnym stopniu czasem trwania w poszczególnych ramionach i opcjach, czas trwania leczenia podtrzymującego również będzie się różnicowany. Dzięki wprowadzeniu etapu reindukcji oraz leczenia podtrzymującego remisję do 24 miesięcy od rozpoznania uzyskano znaczną poprawę leczenia (Kowalczyk, Gorczyńska, 2013).

Tabela 4

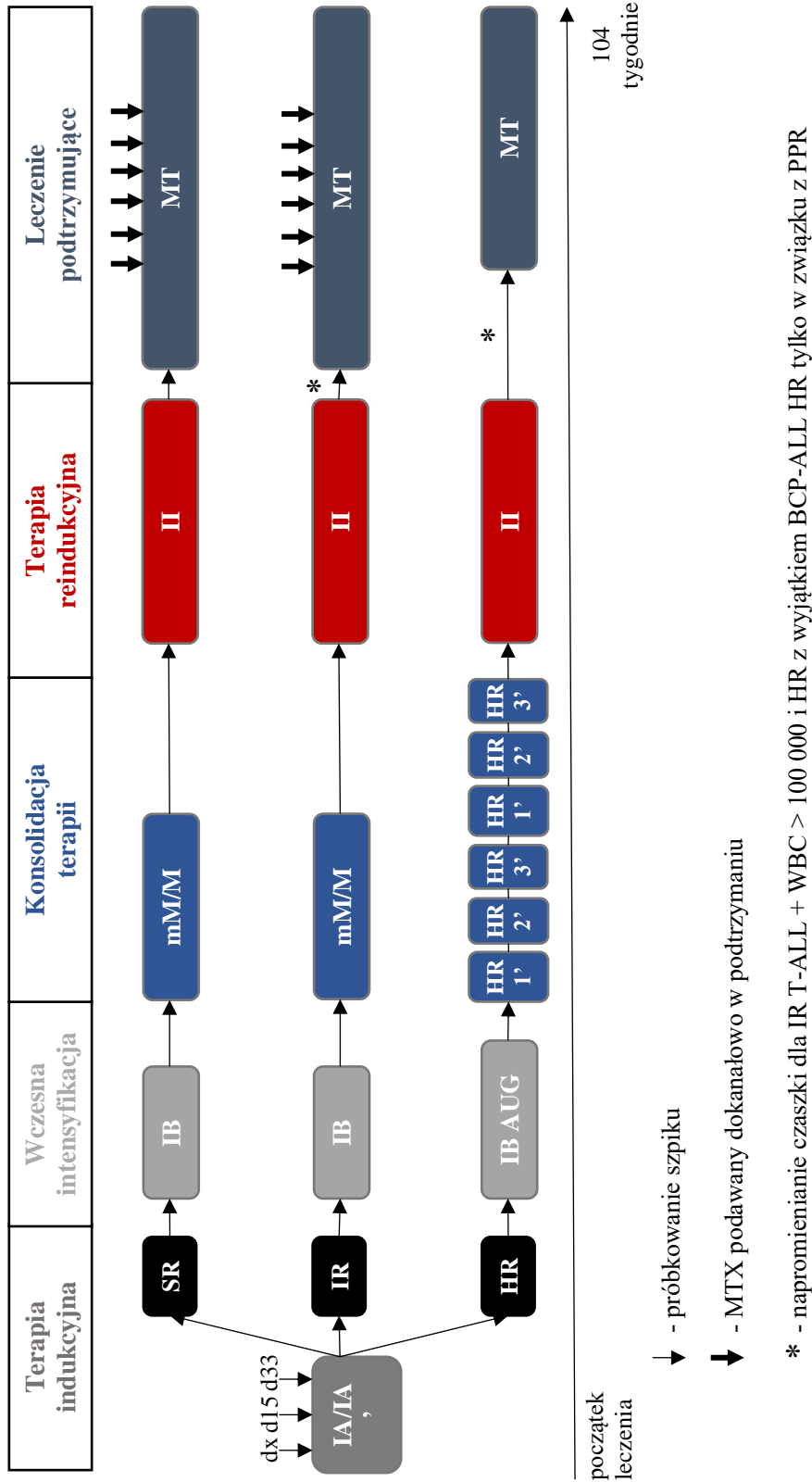
Leczenie ALL u dzieci według ALL IC BFM 2009 (Campbell, Castillo i in., 2009; Kowalczyk, Gorczyńska, 2013)

Etap leczenia i grupa stratyfikacyjna	Leki	Dawka (mg/m²)	Dzień leczenia
Protokół IA (SR-T, IR i HR)	Prednizon p.o./i.v.	60	1.-36.
	Winkrystyna i.v.	1,5	8., 15., 22., 29.
	Daunorubicyna p.i.	30 – 4 dawki	8., 15., 22., 29.
	L-asparginaza p.i.	5000 j./m ²	12., 15., 18., 21., 24., 27., 30., 33.
	Metotreksat i.t.	w zależności od wieku – 6-12 mg	1., 15., 34. (18.), (26.) – w CNS2
Protokół IA' (SR-BCP)	Różnica w dawkach daunorubicyny – 2 dawki po 30 (mg/m ²)		
Protokół IB (SR/IR)	Cyklofosfamid p.i.	1000	36., 64.
	Mesna i.v.	400	<i>Ostronowo - 4 i 8 h po podaniu cyklofosfamidu.</i>
	Cytarabina i.v.	75	38.-41., 45.-48., 52.-55, 59.-62.
	6-merkaptopuryna p.o.	60	36.-63.
	Metotreksat i.t.	w zależności od wieku (6-12)	45., 59.
Protokół IB AUG (HR)	Cyklofosfamid p.i.	1000	36., 64
	Mesna i.v.	400	<i>Ostronowo - 4 i 8 h po podaniu cyklofosfamidu.</i>
	Cytarabina i.v.	75	37.-40., 44.-47., 65.-68, 72.-75.
	6-merkaptopuryna p.o.	60	36.-49. i 64.-67.
	Metotreksat i.t.	w zależności od wieku (6-12)	37., 44., 51., 58.
	Winkrystyna i.v.	1,5	50., 57., 78., 85.
	L-asparginaza p.i.	5000 j./m ²	50., 52., 54., 57., 59., 61., 78., 80., 82., 85., 87., 89.
Protokół mM (SR-BCP)	6-merkaptopuryna p.o.	25	1.-56.
	Metotreksat p.i.	2000	8., 22., 26., 50.
	Leucovorin Ca i.v.	15	<i>Ochronnie podawany 42, 48 i 54 godziny po MTX</i>
	Metotreksat i.t.	w zależności od wieku – 6-12 mg	8., 22., 36., 50.
Protokół M (SR-T/IR)	6-merkaptopuryna p.o.	25	1.-56.
	Metotreksat p.i.	5000	8., 22., 26., 50.
	Leucovorin Ca i.v.	15	<i>Ochronnie podawany 42, 48 i 54 godziny po MTX</i>
	Metotreksat i.t.	w zależności od wieku – 6-12 mg	8., 22., 36., 50.

Etap leczenia i grupa stratyfikacyjna	Leki	Dawka (mg/m²)	Dzień leczenia
Blok HR1'	Deksametazon p.o./i.v	20	1.-5.
	Winkrystyna i.v.	1,5 (max. 2)	1.-6.
	Cytarabina (HD-ARA-C) p.i	2000 x 2	5.
	Metotreksat (HD-MTX) p.i.	5000	1.
	Leucovorin Ca i.v.	15	<i>Ochronnie podawany 42 h, 48 h i 54 h po MTX</i>
	Cyklofosfamid p.i.	200 x 5	2.-4.
	Mesna i.v.	70	<i>Ostonowo - 4 i 8 h po podaniu cyklofosfamidu.</i>
	L-asparginaza p.i.	25 000 jm./m ²	6.
	Metotreksat i.t. Cytarabina i.t. Prednizon i.t.	w zależności od wieku	1. (1 h przed rozpoczęciem podawania HD MTX)
Blok HR2'	Deksametazon p.o./i.v	20	1.-5.
	Windezyna i.v.	3 (max. 5)	1.-6.
	Daunorubicyna p.i	30	5.
	Metotreksat (HD-MTX) p.i.	5000	1.
	Leucovorin Ca i.v.	15	<i>Ochronnie podawany 42 h, 48 h i 54 h po MTX</i>
	Ifosfamid p.i.	800 x 5	2.-4.
	Mesna i.v.	300	<i>Ostonowo - 4 i 8 h po podaniu ifosfamidu.</i>
	L-asparginaza p.i.	25 000 jm./m ²	6.
	Metotreksat i.t. Cytarabina i.t. Prednizon i.t.	w zależności od wieku	1. (1 h przed rozpoczęciem podawania HD MTX)
Blok HR3'	Deksametazon p.o./i.v	20	1.-5.
	Cytarabina (HD-ARA-C) p.i	2000 x 4 (3h, q12h)	1., 2.
	L-asparginaza p.i.	25 000 jm./m ²	6.
	Etopozyd (VP-16) p.i.	100	3.-5.
	Metotreksat i.t. Cytarabina i.t. Prednizon i.t.	w zależności od wieku	1. (1 h przed rozpoczęciem podawania HD MTX)

Etap leczenia i grupa stratyfikacyjna	Leki	Dawka (mg/m²)	Dzień leczenia
Protokół II (SR, IR, HR)	Deksametazon p.o./i.v	10	1.-21.
	Winkrystyna i.v.	1,5 (max. 2)	8., 15., 22., 29.
	Dokсорubicyna p.i.	30	8., 15., 22., 29.
	L-asparginaza p.i.	10 000 j./m ²	8., 11., 15., 18.
	Cyklofosfamid p.i.	1000	36.
	Mesna i.v.	400	<i>Ostonowo - 4 i 8 h po podaniu cyklofosfamid.</i>
	Cytarabina i.v.	75	38.-41., 45.-48.
	6-tioguanina p.o.	60	36.-49.
	Metotreksat i.t.	w zależności od wieku (6-12)	(1.), (18.) – w CNS3 38., 45.
Leczenie podtrzymujące (SR, IR, HR)	6-merkaptopuryna p.o.	50	codziennie
	Metotreksat p.o.	20	raz w tygodniu
	Metotreksat i.t.	w zależności od wieku (6-12)	SR i IR: 4 dawki (tydzień 4., 8., 12. i 16.) BCP-HR tylko w związku ze sterydoopornością (PPR): 6 dawek (tydzień 4., 8., 12. i 16., 20., 24.) T-ALL + WBC < 100 000: 6 dawek (tydzień 4., 8., 12. i 16., 20., 24.)
	Radioterapia (dla HR z wyjątkiem BCP-HR tylko w związku ze sterydoopornością, pacjentów z T-ALL + WBC < 100 000)	profilaktyczna: 12 Gy lub terapeutyczna: 18 Gy	po zakończeniu protokołu II

Skróty: p.o. (*per os*) – doustnie; i.v. (*intravenous*) – dożylnie; p.i. (*per infusionem*) – we wlewie dożylnym; i.t. (*intrathecal*) – dokanałowo.



Rysunek 4. Schemat programu leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej IC BFM 2009 (Kowalczyk, Gorczyńska, 2013).

Postępowanie profilaktyczne zapobiegające naciekaniu OUN przez blasty białaczkowe w programie ALL IC-BFM 2009 składa się z chemioterapii podawanej dożylnie (MTX w wysokich – HD-MTX lub średnich dawkach – MD-MTX) i dokałowo (MTX lub MTX +

ARA-C + PRED), a także profilaktycznej radioterapii w dawce 12 Gy (w przypadku niektórych pacjentów). Uwarunkowane jest to: immunofenotypem ALL (BCP-ALL lub T-ALL), stanem OUN (CNS1 lub CNS2 lub CNS3) oraz grupą terapeutyczną (SR lub IR lub HR; Campbell, Castillo i in., 2009).

Pacjenci z BCP-ALL zakwalifikowani do grupy SR i niektórzy pacjenci z grupy IR otrzymują 4 cykle MD-MTX (2g/m²) oraz 15 (17 w przypadku CNS2) nakłuć lędźwiowych z podaniem wyłącznie MTX dokanałowo w dawce dostosowanej do wieku pacjenta (tabela 5), nie otrzymują natomiast napromienienia OUN. Część pacjentów z BCP-ALL otrzymuje 4 cykle HD-MTX (5g/m²) oraz 11 (13 w przypadku CNS2) nakłuć lędźwiowych z podaniem wyłącznie MTX dokanałowo, również bez napromienienia OUN. Z kolei pacjenci z T-ALL zakwalifikowani do grupy SR lub IR otrzymują 4 cykle HD-MTX (5g/m²), a następnie w przypadku T-ALL + WBC < 100000 otrzymują 17 (19 w przypadku CNS2) dawek MTX dokanałowo, a T-ALL + WBC > 100000 otrzymują 11 (13 w przypadku CNS2) dawek MTX dokanałowo oraz profilaktyczną radioterapię OUN w dawce 12 Gy. Pacjenci zakwalifikowani do grupy HR, niezależnie BCP-ALL czy T-ALL otrzymują zintensyfikowaną profilaktykę OUN składającą się z 4 cykli HD-MTX (5g/m²), 12 cykli wysokich dawek cytarabiny (HD ARA-C; 2g/m²), 7 (9 w przypadku CNS2) punkcji lędźwiowych z podaniem MTX dokanałowo i 6 punkcji z podaniem trójlekowej terapii dokanałowej (MTX + ARA-C + PRED) w dawkach zależnych od wieku pacjenta (tabela 5) oraz profilaktycznej radioterapii OUN w dawce 12 Gy lub w przypadku BCP-ALL HR wyłącznie z uwagi na sterydooporność – 6 dodatkowych punkcji podanych w trakcie leczenia podtrzymującego. U wszystkich pacjentów leczonych średnimi lub wysokimi dawkami metotreksatu monitorowano poziom leku i jego eliminacji kolejno w 24., 36., 42., 48. i 54. godzinie od rozpoczęcia wlewu MTX, a w sytuacji, gdy poziom leku był podwyższony – kontrolowano jego stężenie do czasu uzyskania stężenia ≤ 0,4 μmol/L. Dodatkowo u wszystkich pacjentów w celu zmniejszenia toksyczności stosowano w trakcie leczenia MTX folinian wapnia (Campbell, Castillo i in., 2009). Szczegółowe zasady zapobiegania zajęciu OUN w zależności od immunofenotypu ALL oraz grupy ryzyka według programu ALL IC-BFM 2009 przedstawia tabela 6.

Tabela 5

Dawki leków stosowanych w leczeniu dokanałowym według ALL IC BFM 2009 (Kowalczyk, Gorczyńska, 2013)

Wiek	MTX (mg)	ARA-C (mg)	PRED (mg)
<1	6	16	4
≥1 <2	8	20	6
≥2 <3	10	26	8
≥3	12	30	10

Skróty: MTX – metotrexat, ARA-C – cytarabina, PRED – prednizon.

Tabela 6

Zasady profilaktyki OUN według ALL IC BFM 2009 (Campbell, Castillo i in., 2009; Kowalczyk, Gorczyńska, 2013)

Grupa	Chemioterapia systemowa		Chemioterapia dokanałowa			Profilaktyczna radioterapia
	MD/HD MTX	HD ARA-C	MTX	Trójlekowa terapia	Suma ^b	
BCP: SR BCP: IR (ramię mM)	2 g/m ² /24h x4	-	15/17 + (5)	-	15 + (5)	Bez RTX
BCP: IR (ramię M)	5 g/m ² /24h x4	-	11/13 + (5)	-	11 + (5)	Bez RTX
T z WBC<100000: IR	5 g/m ² /24h x4	-	17 + (5)	-	17 + (5)	Bez RTX
T z WBC>100000: IR	5 g/m ² /24h x4	5 g/m ² x12	17 + (5)	-	17 + (5)	12 Gy
BCP/T: HR	5 g/m ² /24h x4	2 g/m ² x12	7/9 ^a + (5)	6 + (6)	13/15 + (5)	12 Gy

^a W przypadku pacjentów BCP-ALL HR wyłącznie z uwagi na sterydooporność w trakcie leczenia podtrzymującego 6 dawek dokanałowo MTX w odstępie 4 tygodni (zamiast radioterapii).

^b Pacjenci z CNS3 otrzymują dodatkowe dawki, które oznaczone są w nawiasie.

Skróty: MD-MTX – średnie dawki metotrexatu, HD-MTX – wysokie dawki metotrexatu, HD ARA-C – wysokie dawki cytarabiny; BCP – BCP-ALL, T – T-ALL.

Uwzględniając profilaktykę OUN pacjentów z ALL można podzielić na dwie grupy, tj. dzieci, u których stosuje się wyłącznie chemioterapię (BCP-ALL z grupy SR lub IR; HR tylko z uwagi na sterydooporność; T-ALL z WBC < 100 000) oraz pacjentów, u których stosuje się chemioterapię w połączeniu z radioterapią OUN (T-ALL i WBC > 100 000 oraz HR z wyjątkiem HR tylko z uwagi na sterydooporność; CNS3; Campbell, Castillo i in., 2009).

Radioterapii ośrodkowego układu nerwowego (OUN- RTX) poddawani są pacjenci z grupy HR z wyjątkiem tych z ALL z prekursorów limfocytu B, którzy zostali zakwalifikowani do grupy HR wznowy wyłącznie z uwagi na sterydooporność, dzieci z T-ALL ze wstępną leukocytozą powyżej 100 000, a także wszyscy pacjenci z zajęciem OUN (CNS3). U niektórych dzieci ze statusem CNS1 i 2 stosuje się profilaktyczne napromienianie czaszki (pRTX) w dawce 12 Gy, natomiast w przypadku nacieczenia układu nerwowego blastami (CNS3) – terapeutyczne napromienianie czaszki (tRTX) w dawce 12 Gy lub 18 Gy (w zależności od wieku dziecka). W tabeli 7 przedstawiono dawki radioterapii stosowane u poszczególnych pacjentów. Napromienianie czaszki ma miejsce po zakończeniu terapii reindukcyjnej (protokół II). Pacjenci zakwalifikowani do grupy HR jednie z uwagi na występującą w 8. dobie leczenia sterydooporność oraz dzieci z T-ALL + WBC < 100 000 nie są poddawani radioterapii czaszki, natomiast w zamian za to otrzymują 6, a nie 4 dawki MTX dokanałowo w czasie leczenia podtrzymującego w odstępach co 4 tygodnie. Dzieci w wieku poniżej roku nie otrzymują napromieniania, niezależnie od grupy stratyfikacyjnej, do której zostały przyporządkowane ani

statusu OUN. Ci pacjenci z grupy HR, którzy zostali zakwalifikowani do przeszczepienia komórek macierzystych otrzymują radioterapię w ramach kondycjonowania przed przeprowadzeniem przeszczepu (Campbell, Castillo i in., 2009).

Tabela 7

Dawki profilaktycznej i terapeutycznej radioterapii w zależności od grupy terapeutycznej, wieku, i stanu OUN (Campbell, Castillo i in., 2009).

Grupa terapeutyczna	Wiek	Immunofenotyp	Stan OUN	
			CNS1/2	CNS3
SR / IR / HR	< 1	BCP-ALL T-ALL	Bez RTX	Bez RTX
SR / IR	≥ 1 < 2	BCP-ALL T-ALL + WBC < 100 000	Bez RTX	tRTX (12 Gy)
		T-ALL + WBC > 100 000	pRTX (12 Gy)	tRTX (18 Gy)
SR / IR	≥ 2	BCP-ALL T-ALL + WBC < 100 000	Bez RTX	tRTX (18 Gy)
		T-ALL + WBC > 100 000	pRTX (12 Gy)	tRTX (18 Gy)
HR*	≥ 2	BCP-ALL ^a T-ALL	pRTX (12 Gy)	tRTX (18 Gy)

^a HR z wyjątkiem BCP-HR tylko w związku ze sterydoopornością (w tym przypadku bez RTX)

Transplantacji komórek krwiotwórczych dokonuje się wyłącznie u tych dzieci z ALL, u których chemioterapia zawodzi, tj. u dzieci z grupy HR, u których stwierdza się obecność wykładników najwyższego ryzyka, oraz u dzieci, u których pomimo zastosowanego leczenia doszło do wznowy choroby (Wachowiak i in., 2014; Wachowiak, 2009). Przed przystąpieniem do przeszczepu, gdy dotychczas stosowane leczenie okazuje się być nieskuteczne, stosuje się duże dawki cytostatyków (megachemioterapia). Wśród przeszczepów wyróżnia się: autologiczne (przeszczepienie pacjentowi jego własnych komórek macierzystych, np. pobranych przed megachemioterapią, a przetoczonych po niej), synergiczne (przeszczep od bliźniaka jednojajowego) oraz allogeniczne (przeszczep od dawcy rodzinnego, niebędącego bliźniakiem jednojajowym lub niespokrewnionego z pacjentem). Warunkiem koniecznym, by przeszczep został przeprowadzony jest zgodność dawcy i biorcy w układzie HLA. W innym przypadku może dojść do odrzucenia przeszczepionych komórek albo wystąpienia choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (Perek, Dembowska-Bagińska, 2018). W programie ALL IC-BFM 2009 wskazuje się, że przeszczep powinien być przeprowadzony u pacjentów z grupy HR, u których występuje (Campbell, Castillo i in., 2009; Wachowiak i in., 2014):

- brak remisji w 33. dobie leczenia indukującego,
- hipodiploidia < 44 chromosomów,

- zła odpowiedź na prednizon w 8. dobie leczenia oraz:
 - T-ALL,
 - pro-B ALL,
 - WBC > 100,000,
 - t(9;22) lub BCR/ABL,
 - t(4;11) lub MLL/AF4,
- dobra odpowiedź na prednizon w 8. dobie leczenia oraz:
 - t(9;22) lub BCR/ABL,
- szpik M3 w 15. dobie leczenia indukującego.

1.7. Rokowanie w ostrej białaczce limfoblastycznej u dzieci

Stosowany w Polsce w latach 2002-2011 program terapeutyczny ALL IC-BFM 2002 umożliwił osiągnięcie wskaźnika 4-letniego przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń na poziomie 95% dla grupy SR, 79% dla grupy IR oraz 70% dla grupy HR. Ogółem dla wszystkich dzieci leczonych z powodu ALL wskaźnik ten wynosi 83% (Kowalczyk, 2008b), przy czym ogólny wskaźnik przeżycia jeszcze w latach 90. XX wieku w przypadku dzieci z ALL wynosił w Stanach Zjednoczonych ok. 65-70% (Lanzkowsky i in., 1994). Kowalczyk (2008b) wskazuje, że wyniki uzyskiwane przez Polską Pediatriczną Grupę do spraw Leczenia Białaczek i Chłoniaków w latach 1993-2002 (prawdopodobieństwo przeżyć wolnych od następstw, EFS wynosiło 77%) są zbliżone do tych, uzyskiwanych przez inne grupy na świecie. Campbell, Castillo i in. (2009) wskazują, że szacunkowy rozkład nawrotów u dzieci z ALL leczonych zgodnie z programem ALL IC BFM 2009 wynosi odpowiednio dla grup rokowniczych: 5% dla grupy SR, 22% dla grupy IR oraz 40% dla grupy HR, przy czym wskaźniki te w programie ALL IC 2002 wynosiły: 14% dla grupy SR, 38% dla grupy IR i 48% dla grupy HR (Kowalczyk, 2008b).

1.8. Działania niepożądane związane z leczeniem

Intensywność obecnie stosowanych programów leczenia prowadzi nie tylko do wzrostu wyleczalności w białaczkach, ale jednocześnie wiąże się z występowaniem szeregu powikłań (Kowalczyk, 2018). Pawlicki, Rolski, Wiczyńska (2006) dzielą powikłania po przeprowadzonym leczeniu przeciwnowotworowym z uwagi na czas ich wystąpienia:

- bezpośrednie – pojawiające się w pierwszych minutach lub dniach po zastosowaniu leczenia,
- wczesne – występujące w pierwszych tygodniach po zastosowaniu leczenia,

- późne – pojawiające się w pierwszych miesiącach po zastosowaniu leczenia,
- odległe – pojawiające się po kilku miesiącach lub latach po zastosowaniu leczenia.

W literaturze przedmiotu brak jednak spójności odnośnie podziału powikłań leczenia z uwagi na czas ich wystąpienia – większość autorów dzieli je na dwie grupy, podając jednak różne ramy czasowe w ramach wyodrębnionych grup, a także stosując zróżnicowane nazewnictwo. Skoczeń (2018) wśród niepożądanych skutków leczenia wyróżnia bliskie (toksyczności występujące w czasie stosowanej terapii lub pojawiające się w czasie od kilku tygodni do 3 miesięcy) oraz późne powikłania leczenia przeciwnowotworowego (po upływie 3 miesięcy od przeprowadzonej terapii). Inni autorzy (Perek, Dembowska-Bagińska, 2018) nazywają je wczesnymi (występujące w trakcie leczenia) i odległymi skutkami leczenia (kilka do kilkunastu lat od zakończenia leczenia).

Bliskie (wczesne) następstwa leczenia występują u wszystkich pacjentów leczonych intensywną, wielolekową chemioterapią i/lub radioterapią, a ich rodzaj i nasilenie jest uwarunkowane genetyczną predyspozycją, wydolnością organizmu, metodami stosowanymi w terapii, a także wiekiem pacjenta. Powikłania te mają zazwyczaj tendencję do nasilania się w miarę przyjmowania kolejnych dawek/cykli terapii, co często wiąże się z wydłużaniem czasu potrzebnego na odbudowę tkanek i narządów. Z uwagi na czas wystąpienia bliskie powikłania leczenia można podzielić na (Skoczeń, 2018):

- natychmiastowe – występują od kilku godzin do kilku dni; w postaci m.in.: nudności, wymiotów, czy odczynów uczuleniowych,
- wczesne – pojawiają się w pierwszych tygodniach; np.: mielosupresja, zapalenie błon śluzowych jamy ustnej i przewodu pokarmowego, biegunka, wypadanie włosów,
- opóźnione – występują z opóźnieniem do kilku miesięcy; np.: neuropatia obwodowa, kardiomiopatia, niedokrwistość, zwłóknienie płuc, krwotoczne zapalenie pęcherza.

Perek, Dembowska-Bagińska (2018) wśród najczęściej występujących wczesnych powikłań chemioterapii wyróżniają:

- nudności i wymioty,
- mielosupresję, która objawia się leukopenią, trombocytopenią, a także anemią,
- uszkodzenie błony śluzowej przewodu pokarmowego, co może powodować zapalenie jamy ustnej, biegunki z ciężkimi postaciami zaburzeń wodno-elektrolitowych i infekcji przewodu pokarmowego,
- uszkodzenie narządów mięszzowych, przede wszystkim wątroby i nerek, co może być związane zarówno z bezpośrednim działaniem cytostatyków, jak i zespołem lizy guza,

- uszkodzenie komórek mieszków włosowych, co skutkuje odwracalnym wypadaniem włosów.

Skoczeń (2018) wskazuje, że działanie cytostatyków jest powiązane z cyklem komórki nowotworowej, w związku z czym najbardziej narażone na szkodliwe działanie tych leków są te tkanki i narządy, które cechują się najszybszą odnową komórkową (szpik kostny, przewód pokarmowy, jądra, naskórek, wątroba). Jednocześnie działania niepożądane występujące w tych tkankach są odwracalne. Natomiast w przypadku komórek, które dzielą się rzadko lub też w ogóle nie ulegają podziałom (tkanka nerwowa, mięśniowa i łączna) wrażliwość na cytostatyki jest mniejsza, ale z drugiej strony – zaburzenia spowodowane w tych tkankach cech ulegają powolnej odnowie lub też nie ulegają naprawie, utrzymując się długotrwale.

Krawczuk-Rybak (2011) podaje, że zgodnie z wynikami badań epidemiologicznych w Stanach Zjednoczonych 1 na 640 osób w wieku 20-39 lat przeszła chorobę nowotworową w dzieciństwie. Dane wskazują, że populacja osób wyleczonych z nowotworu wieku dziecięcego stale się powiększa, co daje możliwość oceny skali występowania odległych następstw oraz jakości życia ozdowieńców. Ponadto ryzyko śmierci w grupie ozdowieńców jest 10,8 razy większe niż w populacji ogólnej (Krawczuk-Rybak, 2008). Późne powikłania u osób wyleczonych z nowotworów w dzieciństwie zaczęto monitorować w USA w 1994 roku, powołując organizację *Childhood Cancer Survivor Study* (CCSS). Obecnie organizacja obejmuje opieką ok. 20 000 osób wyleczonych z nowotworu. Badania wykazały, że u około połowy byłych pacjentów pojawiły się objawowe późne powikłania, w tym ciężkie (21%) i zagrażające życiu (14%). Wśród nich stwierdzano: wczesne zgony, wtórne nowotwory, zaburzenia funkcjonowania serca, płuc, gonad, nieprawidłowe wzrastanie i dojrzewanie, niepłodność, czy też obniżenie poziomu funkcji poznawczych. Najczęściej rozpoznaje się deficyty układu kostno-mięśniowego, a następnie zaburzenia w obrębie OUN (Skoczeń, 2018). Kowalczyk (2018) wskazuje, że odległe powikłania leczenia mogą wiązać się ze skróceniem czasu życia ozdowieńców, trwałym inwalidztwem lub ograniczeniem funkcji życiowych i społecznych.

Każda metoda terapii nowotworu, a także każdy lek mają swój specyficzny mechanizm działania, a co za tym idzie – profil toksyczności, w związku z czym powikłania związane z ich stosowaniem mogą dotyczyć różnych narządów (Pawlicki i in., 2006). Najczęściej pojawiające się powikłania występujące po zastosowaniu poszczególnych leków i metod terapii ALL u dzieci przedstawiono w tabeli 8.

Tabela 8

Powikłania występujące u dzieci związane z metodami leczenia ALL (Campbell, Castillo i in., 2009; Gorczyńska, 2008; Perek, Dembowska-Bagińska, 2018; Skoczeń, 2018; Turkiewicz, 2008)

Nazwa leku	Wczesne powikłania	Odległe powikłania
Leki alkilujące		
Cyklofosfamid	Mielosupresja, leukopenia, kardiomiopatia, krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego, wymioty, zespół niewłaściwego uwalniania wazopresyny, wyłysienie	Niepłodność, kardiomiopatia, wtórne nowotwory, leukencefalopatia
Ifosfamid	Mielosupresja, przejściowa encefalopatia, uszkodzenie nerek, krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego, wymioty, zespół niewłaściwego uwalniania wazopresyny, wyłysienie	Niepłodność, wtórne nowotwory
Antymetabolity		
Metotreksat	Owrzodzenia błon śluzowych, biegunka, niewydolność nerek, encefalopatia, ślepotą korowa, nadwrażliwość na promienie UV, mielosupresja, uszkodzenie wątroby, płuc i OUN	Leukoencefalopatia, marskość wątroby, zwłóknienie płuc, aseptyczna martwica kości, osteoporoza, uszkodzenie OUN
6-merkaptopuryna	Mielosupresja, martwica wątroby, encefalopatia, martwica tkanek przy wynaczynieniu, ból głowy, biegunka	Marskość wątroby
Cytarabina	Mielosupresja, działanie toksyczne na mózdzek, wymioty, biegunka, metaliczny smak w ustach, ciężkie owrzodzenie przewodu pokarmowego, zapalenia spojówek, śpiączka, obrzęk płuc, gorączka	Leukoencefalopatia, uszkodzenie OUN
Tioguanina	Mielosupresja, uszkodzenie wątroby, zapalenie śluzówek jamy ustnej	Nie stwierdzono
Antybiotyki		
Doksorubicyna / daunorubicyna	Leukopenia, zaburzenia rytmu serca, zastoinowa niewydolność krążenia, zapalenie jamy ustnej, wymioty, czerwone zabarwienie moczu, martwica tkanek przy wynaczynieniu	Kardiomiopatia
Antymitotyki		
Winkrystyna / windezyna	Neuropatia obwodowa i autonomiczna, niedrożność porażenna jelit, zespół niewłaściwego uwalniania wazopresyny, mielosupresja, wypadanie włosów	Nie stwierdzono
Pochodne podofilotoksyny		
Etopozyd	Mielosupresja, nudności i wymioty, biegunka, gorączka, wypadanie włosów, odczyny anafilaktyczne	Wtórne nowotwory (ostra białaczka szpikowa AML), niepłodność
Cytostatyki o różnym działaniu		
L-asparginaza	Odczyny anafilaktyczne, nudności i wymioty, uszkodzenie wątroby, koagulopatie, hiperglikemia, zapalenie trzustki, drgawki, reakcje nadwrażliwości, encefalopatia	Ubytki neurologiczne, niedobór wzrostu, osteoporoza, zaćma

Nazwa leku	Wczesne powikłania	Odległe powikłania
Glikokortykosteroidy		
Prednizon / deksametason	Zespół Cushinga, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, miopatia, uszkodzenie OUN, zapalenie trzustki, immunosupresja, aseptyczna martwica kości, zmiany psychiczne (euforia lub stany depresyjne), zaburzenia jonowe	Niedobór wzrostu, osteoporoza, zaćma
Procedury		
Radioterapia	Bóle głowy, apatia, senność, uszkodzenie OUN	Wtórne nowotwory
Przeszczepienie komórek macierzystych	Ostra choroba „przeszczep przeciwko gospodarzowi”, choroba wenookluzyjna naczyń żylnych wątroby, chemiczne zapalenie błon śluzowych, infekcje we wczesnym okresie okołoprzeszczepowym, krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego, mikroangiopatia	Przewlekła choroba „przeszczep przeciwko gospodarzowi”, wtórne nowotwory, funkcje psychospołeczne

1.9. Leczenie wspomagające w terapii ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci

W związku z licznymi działaniami niepożądanymi, będącymi skutkiem agresywnego leczenia, terapia dzieci z ALL powinna być prowadzona dwutorowo – wraz z leczeniem przeciwnowotworowym należy stosować tzw. leczenie wspomagające. Terapia wspomagająca ma na celu wyeliminowanie lub minimalizowanie objawów niepożądanych, które są spowodowane stosowaniem leczenia przeciwnowotworowego (chemioterapii, radioterapii, przeszczepienia komórek macierzystych) i sprowadza się zazwyczaj do (Pawińska-Wąsikowska, 2018; Perek, Dembowska-Bagińska, 2018):

- zapobiegania nudnościom i wymiotom,
- leczenia powikłań hematologicznych,
- leczenia powikłań infekcyjnych,
- wyrównywania niedoborów w stanie odżywienia,
- leczenia powikłań metabolicznych,
- zwalczania bólu,
- opieki psychologicznej.

Stosowana chemioterapia, czy też radioterapia wiąże się z bardzo dotkliwie odczuwanymi przez dzieci dolegliwościami w postaci nudności i wymiotów, występujących niejednokrotnie długotrwale i uporczywie, co może prowadzić do ciężkich stanów klinicznych pacjentów. Bez profilaktycznego postępowania wymioty pojawiają się u około 90% dzieci po chemioterapii oraz u ok. 60% pacjentów poddanych radioterapii (Bogusławska-Jaworska, Kowalczyk, 2006). Stosowanie leków blokujących receptory serotoninowe, histaminowe,

neurokininowe, a także steroidów pozwala na skuteczne zwalczanie nudności i wymiotów (Perek, Dembowska-Bagińska, 2018), przy czym wybór leku przeciwwymiotnego uwarunkowany jest potencjałem emotogennym cytostatyku (Pawińska-Wąsikowska, 2018). W przypadku występowania powikłań hematologicznych (m.in.: niedokrwistość, małopłytkowość, agranulocytoza) przetaczane są preparaty krwiopochodne, pozyskiwane z separatora komórkowego, filtrowane i napromieniane dawką 15 Gy, by zniszczyć limfocyty dawcy z uwagi na możliwość wystąpienia choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (Perek, Dembowska-Bagińska, 2018). Do przetoczeń wykorzystywane są oddzielne składniki krwi, zawierające, w zależności od potrzeb: krwinki czerwone, płytkowe, neutrofile i białka osocza (Pawińska-Wąsikowska, 2018). W związku z tym, że dzieci w trakcie terapii przeciwnowotworowej mają znacznie obniżoną odporność występujące u nich zakażenia bakteryjne, grzybicze i wirusowe mają ciężki przebieg, stanowiąc poważne zagrożenie życia. Pojawienie się u pacjenta gorączki oraz neutropenii wskazuje na konieczność natychmiastowej diagnostyki w postaci analizy posiewów (krwi, moczu, kału i wszystkich ewentualnych źródeł infekcji) oraz zastosowania leczenia antybiotykami o szerokim spektrum działania (Bogusławska-Jaworska, Kowalczyk, 2006; Maloney i in., 2011; Perek, Dembowska-Bagińska, 2018). Ważną rolę w trakcie leczenia przeciwnowotworowego odgrywa prawidłowe odżywianie, ze względu na znaczną utratę masy ciała jeszcze przed postawieniem diagnozy, a także podczas intensywnych faz terapii. Podłoże występującego u dziecka niedożywienia może być związane z chorobą podstawową (np. utratą łaknienia), prowadzonym leczeniem (m.in.: wymiotami, zapaleniem śluzówki jamy ustnej), a także przewlekłym zakażeniem. Przeciwdziałanie niedożywieniu sprowadza się do ustalenia zbilansowanej diety, przy czym w zależności od stanu dziecka żywienie może się odbywać drogą doustną, przez sondę lub pozajelitowo (Pawińska-Wąsikowska, 2018). W przypadku leczenia białaczki istnieje wysokie ryzyko wystąpienia zespołu ostrego rozpadu (lizey) guza, czyli zaburzeń metabolicznych pojawiających się w efekcie rozpadu komórek nowotworowych, a następnie uwolnienia ich elementów do krwi. Może wiązać się z wystąpieniem zaburzeń metabolicznych: hiperurykემii, hiperkaliemii, hiperfosfatemii i hipokalcemii. Niepodjęcie leczenia tych zaburzeń prowadzi w efekcie do zaburzeń układu krążenia, niewydolności nerek, rozsianego krzepnięcia wewnątrznaczyniowego, a ostatecznie do zgonu (Bogusławska-Jaworska, Kowalczyk, 2006; Perek, Dembowska-Bagińska, 2018). Niezbędnym elementem terapii wspomagającej w leczeniu nowotworów u dzieci jest kontrola bólu, która to pozwala na podtrzymanie ogólnego dobrego stanu zdrowia. Leki przeciwbólowe stosowane są u dzieci zgodnie z drabiną analgetyczną zdefiniowaną przez WHO w 1986 roku (Perek, Dembowska-Bagińska, 2018).

W przypadku dzieci z agranulocytozą konieczna jest ich izolacja w osobnym pokoju, przy jednoczesnym wzmożonym reżimie w postaci konieczności używania masek przez osoby wchodzące do pokoju dziecka, dezynfekcji rąk i obuwia (Bogusławska-Jaworska, Kowalczyk, 2006). Dodatkowo, w trakcie leczenia, z którym wiąże się konieczność gwałtownej zmiany trybu życia, stres związany z izolacją od bliskich, poczucie bezpośredniego zagrożenia życia i zdrowia, niezbędna jest wykwalifikowana pomoc psychologiczna, a czasem również i psychiatryczna (Pawlikowska-Wąsikowska, 2018).

1.10. Wznowa ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci

Poważnym problemem w codziennej praktyce klinicznej okazuje się być wznowa ALL u dzieci, która świadczy o lekooporności komórek nowotworowych (Kowalczyk, Gorczyńska, 2013) i oznacza ponowne pojawienie się blastów białaczkowych w jakimkolwiek miejscu w ustroju. Dane epidemiologiczne wskazują, że do wznowy dochodzi u 10-15% pacjentów z ALL (Kowalczyk, 2018), przy czym rocznie w Polsce pierwszą wznowę ALL rozpoznaje się u około 20 dzieci (Kowalczyk, Gorczyńska, 2013). Ze względu na czas wystąpienia można wyodrębnić wznowę bardzo wczesną (ok. 10% wszystkich wznów), wczesną (ok. 75% przypadków) oraz późną (ok. 25% wznów) – klasyfikacja przedstawiona w tabeli 9 (Kowalczyk, 2018).

Tabela 9

Klasyfikacja wznowy ALL (Kowalczyk, 2018)

Wznowa	Czas po pierwszej diagnozie	Czas po zakończeniu leczenia
Bardzo wczesna	-	> 6 miesięcy
Wczesna	≥ 18 miesięcy	< 6 miesięcy
Późna	< 18 miesięcy	< 6 miesięcy

Ponadto wznowy można podzielić z uwagi na szpikowe, pozaszpikowe oraz mieszane szpikowo-pozaszpikowe (Kowalczyk, 2018; Kowalczyk, Gorczyńska, 2013; Kowalczyk, 2008b). Wznowa szpikowa występuje wówczas, gdy proces nowotworowy rozwija się w jamie szpikowej. Stwierdzana jest w ok. 50% przypadków wznów i wskazuje na znaczącą lekooporność komórek nowotworowych przy odpowiedniej penetracji chemioterapeutyków wykorzystywanych w leczeniu pierwszej linii w do jamy szpikowej (Kowalczyk, Gorczyńska, 2013). Wśród wznów pozaszpikowych wyodrębnia się wznowy w OUN (8-15%) oraz w jądrach (20%; Kowalczyk, 2008b). Wznowę pozaszpikową diagnozuje się wówczas, gdy blasty białaczkowe przetrwały w narządach, do których jest utrudniona penetracja cytostatyków (Kowalczyk, Gorczyńska, 2013).

Leczenie wznowy ALL odbywa się w oparciu o leki, które nie były stosowane w pierwotnej terapii, by przezwyciężyć występującą u pacjenta lekooporność (Kowalczyk, 2018). Od 2013 roku odbywa się zgodnie z protokołem terapeutycznym IntReALL 2010 (Kowalczyk, Gorczyńska, 2013), w którym zakłada się kwalifikację pacjentów do grupy standardowego ryzyka (SR) lub wysokiego (HR), co jest warunkowane immunofenotypem, czasem wystąpienia oraz lokalizacją wznowy (Owoc-Lempach i in., 2015). Kowalczyk (2018) podaje, że całkowitą remisję udaje się osiągnąć u 70-90% pacjentów ze wznową, przy czym skuteczność leczenia jest znacznie mniejsza w przypadku wczesnych wznów, w porównaniu z późnymi. W związku z tym, że zazwyczaj druga remisja, głównie we wznowie szpikowej, jest nietrwała część dzieci poddawana jest wysokodawkowanej radioterapii oraz przeszczepieniu komórek macierzystych (Kowalczyk, Gorczyńska, 2015).

Biorąc pod uwagę coraz lepsze efekty leczenia chorób nowotworowych u dzieci zwiększa się liczba pacjentów, którzy w przeszłości byli leczeni z powodu nowotworu. Dane wskazują, że obecnie w Polsce jest około 10 tysięcy dzieci wyleczonych z choroby nowotworowej, a nieustanny postęp w prowadzonym leczeniu będzie wiązał się z coraz większą liczbą ozdowieńców. Dlatego też właściwie każdy pediatra lub lekarz rodzinny w swojej karierze prawdopodobnie wielokrotnie spotka się z dzieckiem chorym na nowotwór lub z niego wyleczonym. Niesie to ze sobą konieczność kompleksowego monitorowania tej grupy pacjentów pod kątem ewentualnych nawrotów lub tzw. późnych następstw (Kowalczyk, 2008a).

ROZDZIAŁ 2. ASPEKTY NEUROPSYCHOLOGICZNE LECZENIA OSTREJ BIAŁACZKI LIMFOBLASTYCZNEJ U DZIECI

2.1. Diagnoza neuropsychologiczna dziecka

Diagnoza neuropsychologiczna jest postępowaniem, które ma na celu przeprowadzenie pomiaru i opisu aspektów złożonego zachowania człowieka, takich jak: funkcje poznawcze, rozwiązywanie problemów, kontrola, planowanie, procesy emocjonalno-motywacyjne, funkcjonowanie społeczne i czynności motoryczne, a także interpretowanie ich w kontekście funkcjonowania OUN (Lezak, Howieson, Bigler, Tranel, 2012). Integracja danych pochodzących z obserwacji człowieka i problemów stwierdzanych w przeprowadzonych testach wykonaniowych z ich mózgowymi mechanizmami wymaga od diagnosty umiejętności łączenia wiedzy psychologicznej, neurologicznej i neuroanatomicznej (Kądzielawa, 2002).

Semrud-Clikeman i Teeter Ellison (2009) wskazują, że w przypadku współczesnej neuropsychologii dzieci i młodzieży należy przyjąć perspektywę neurorozwojową. Odnosząc się do tego podejścia, Daniluk i Borkowska (2020) podkreślają, że duże zróżnicowanie u dzieci pod kątem sekwencji zmian rozwojowych poszczególnych funkcji, a także ich tempa i dynamiki rozwoju, niesie ze sobą konieczność uwzględniania w procesie diagnozy nie tylko wiedzy na temat psychologicznej struktury danej funkcji poznawczej, ale również etapów jej kształtowania się w toku rozwoju. Powinno się to odbywać w integracji z wiedzą na temat przebiegu rozwoju poszczególnych struktur i okolic mózgowia, biorących udział w regulacji tych form zachowania. Wiedza na temat zakresu i kolejności rozwoju poszczególnych struktur mózgu i powiązanych z nimi zachowań, pojawiających się w dzieciństwie, jest istotna dla oceny wpływu na ten proces czynników związanych ze środowiskiem (np. stymulacja, możliwości nauczania i strategie interwencji). Ponadto, z uwagi na występujące u dzieci odchylenia w nabywaniu poszczególnych umiejętności, zdarza się, że konieczne jest różnicowanie zaburzenia, opóźnienia oraz występowania różnic indywidualnych w poziomie opanowania poszczególnych umiejętności. Dlatego też autorki podkreślają rolę całościowej oceny rozwoju psychoruchowego, zwłaszcza u dzieci w młodszym wieku, ponieważ poszczególne umiejętności są opanowywane przez dziecko w ścisłym powiązaniu z innymi czynnościami.

Złożoność procesów, które zachodzą w rozwijającym się mózgu wiąże się z tym, że w opisie zaburzeń neuropsychologicznych u dzieci i młodzieży postulowany jest paradygmat interakcyjny, w ramach którego ważne jest ustalenie (Semrud-Clikeman, Teeter Ellison, 2009):

1. W jaki sposób zakłócenia w rozwoju mózgu współdziałają z czynnikami środowiskowymi w różnych zaburzeniach wieku dziecięcego;
2. Jaka jest dynamika rozwoju zaburzeń, w zależności od tego, jaki charakter i jak ciężkie są zaburzenia neuropsychologiczne;
3. W jaki sposób należy oceniać i leczyć zaburzenia neurorozwojowe, neuropsychiatryczne i nabyte (np. pourazowe) w ramach zintegrowanego protokołu klinicznego, uwzględniając czynniki biologiczne, poznawcze, psychospołeczne i środowiskowe.

Zgodnie z tym podejściem diagnoza neuropsychologiczna wykorzystuje różne techniki, wyniki badań, które uwzględniają interakcje pomiędzy czynnikami psychospołecznymi, środowiskowymi, neuropoznawczymi i neurobiologicznymi właściwościami zachowań, co daje możliwość szerszego rozumienia związków między aspektami biologicznymi i psychologicznymi. Interakcje te w przypadku dzieci i młodzieży mają charakter dynamiczny i wielokierunkowy (Semrud-Clikeman, 2007). Paradygmat interakcyjny zakłada, że w powstawaniu zaburzeń neuropsychologicznych duże znaczenie mają czynniki, które zakłócają proces rozwoju układu nerwowego na wczesnych etapach. Jednocześnie przyjmuje się, że nie zawsze nieprawidłowy rozwój OUN musi prowadzić do poważnych zaburzeń w okresie dzieciństwa z uwagi na fakt, że we wczesnych etapach rozwoju interwencje terapeutyczno-edukacyjne, w powiązaniu ze zmianami w różnych systemach ekologicznych dziecka (domu, placówce i środowisku społecznym), mogą minimalizować negatywne skutki zaburzeń neuropsychologicznych (Semrud-Clikeman, Teeter Ellison, 2009).

Lezak, Howieson, Bigler i Tranel (2012) podkreślają, że cel badania neuropsychologicznego może być zróżnicowany, prowadząc z jednej strony do konkretnego rozpoznania i opisu mechanizmów zachowania, a z drugiej będąc podstawą do monitorowania przebiegu choroby, planowania interwencji terapeutycznych, czy też oceny skuteczności leczenia lub prowadzonej terapii. Ponadto może stanowić podstawę w opiniowaniu sądowym, rentowym i służyć celom naukowym. Semrud-Clikeman i Teeter Ellison (2009) podają, że specyfika diagnozy neuropsychologicznej dziecka wyraża się w:

1. Różnicowaniu form zachowania, które uznawane są za mieszczące się w ramach typowego rozwoju, od tych uznawanych za zmiany nieprawidłowe, wynikające z zakłóconego funkcjonowania OUN; ważne jest przy tym uwzględnienie kontekstu społeczno-środowiskowego dziecka.

2. Identyfikowaniu i wyjaśnianiu różnorodnych deficytów lub zaburzeń uczenia się, które są związane z zaburzonym funkcjonowaniem OUN.
3. Neurorozwojowej ocenie przebiegu specyficznych podtypów zaburzeń uczenia się w celu usprawnienia procesu wczesnej identyfikacji objawów oraz planowania adekwatnych interwencji.
4. Monitorowaniu procesu przywracania funkcji po urazie mózgu, czy też po interwencji neurochirurgicznej, a także prognozowanie dalszego funkcjonowania.
5. Interpretowaniu deficytów poznawczych, behawioralnych, intelektualnych, uwagi, motorycznych, pamięci i osobowości w powiązaniu z dysfunkcją OUN.
6. Badaniu zaburzeń psychicznych u dzieci z poważnymi dysfunkcjami neurologicznymi.
7. Udziale w opracowywaniu programów terapeutycznych oraz planowaniu kompleksowej rehabilitacji dziecka.

W praktyce klinicznej wyodrębniono cztery typy diagnozy neuropsychologicznej, z uwagi na odmiennosc celów i formułowanych pytań diagnostycznych: lokalizacyjna, różnicowa, funkcjonalna i ekologiczna, które to wzajemnie się uzupełniają (Borkowska, Daniluk, 2020). Diagnoza lokalizacyjna (organiczna) skoncentrowana jest na zidentyfikowaniu dysfunkcyjnej struktury na bazie opisu zmian i problemów w funkcjonowaniu dziecka. Ten rodzaj diagnozy obecnie nie jest już stosowany, z uwagi na fakt, że w mózgu dziecka nie można jednoznacznie określić zależności pomiędzy strukturą a funkcją (Maryniak, 2009; 2014), a także ze względu na rozwój metod neuroobrazowych. Diagnoza różnicowa ma na celu stwierdzenie czy występujące u dziecka objawy są efektem działania czynnika biologicznego, czy też mechanizm zaburzeń ma charakter psychologiczny, co pozwala przewidzieć możliwą skuteczność terapeutycznego oddziaływania psychologicznego (Borkowska, Daniluk, 2020). Diagnoza funkcjonalna ukierunkowana jest na opis i wyjaśnienie jakie konsekwencje dla funkcjonowania dziecka będą niosły ze sobą zmiany neurologiczne, w kontekście rozwoju jego umiejętności szkolnych, kształtowania się osobowości i funkcjonowania społecznego. Stanowi charakterystykę mocnych i słabych stron dziecka, będąc podstawą do dostosowywania strategii i metod wspierania dalszego rozwoju, monitorowania dynamiki choroby, czy też zmian zachodzących w efekcie prowadzonej terapii (Maryniak, 2009). Natomiast diagnoza ekologiczna ma na celu opis i analizę interakcji pomiędzy dzieckiem z dysfunkcją OUN a elementami jego środowiska takimi jak rodzina, grupa rówieśnicza, przedszkole/szkoła, w ocelu oceny możliwości i ograniczeń w pełnieniu ról i realizacji zadań rozwojowych (Borkowska, Daniluk, 2020).

Diagnoza neuropsychologiczna może być przeprowadzona w ramach podejścia psychometrycznego (ilościowego), kliniczno-eksperymentalnego (jakościowego) lub zindywidualizowanego, które łączy cechy obydwu podejść. Podejście psychometryczne traktuje zachowanie jako zbiór mierzalnych cech, mających różne natężenie i między którymi zachodzą złożone relacje. Do oceny zachowania, głównie funkcji poznawczych i wykonawczych, wykorzystuje się testy lub baterie testowe, które są wystandaryzowane, znormalizowane, a ich wyniki stanowią odzwierciedlenie stanu mózgu i interpretowane są w ramach koncepcji, która leży u podłoża danego narzędzia (Kądziaława, 2002). Pomimo, że sposób zbierania danych w tym podejściu jest kontrolowany i dostarczane są rzetelne wyniki ilościowe, to jednak autorzy wskazują na jego ograniczenia, takie jak na przykład pomijanie danych jakościowych pochodzących z obserwacji, sztuczny i abstrakcyjny charakter zadań, co przekłada się na niską trafność ekologiczną, czy też niewielkie możliwości w dostosowaniu procedury do możliwości dziecka, a to może nieść ze sobą nieadekwatność zebranych danych do poziomu jego funkcjonowania (Lezak i in., 2012). Natomiast podejście eksperymentalno-kliniczne stanowi jakościowa charakterystyka zachowania dziecka, cechuje je większa elastyczność i dostosowanie sposobu postępowania do indywidualnych potrzeb dziecka, przy czym wyznacznikiem interpretacji jest wiedza i doświadczenie diagnosty. Wykorzystywanym w tym podejściu sposobem zbierania danych jest eksperyment kliniczny, czyli zadanie, którego system oceny jest mało obiektywny, nie zostało poddane standaryzacji oraz nie sprawdzono innych parametrów psychometrycznych (Jodzio, 2011). Podejście jest krytykowane ze względu na nieustrukturalizowany charakter zbieranych danych, brak obiektywnych kryteriów oceny oraz zróżnicowanie modeli teoretycznych. Współcześnie najczęściej stosuje się podejście zindywidualizowane (mieszane), które jest realizowane poprzez kwantyfikację i obiektywizację jakościowych odpowiedzi w próbach eksperymentalno-klinicznych, tworzenie systemu ilościowej oceny jakościowych wskaźników wykonania zadania lub łączenie danych pochodzących zarówno z wystandaryzowanych narzędzi, jak i prób eksperymentalno-klinicznych (Jodzio, 2011; Lezak i in., 2012)

Semrud-Clikeman i Teeter Ellison (2009) wskazują, że diagnoza neuropsychologiczna dziecka nie jest tożsama z tą, przeprowadzaną u osób dorosłych, która ma znacznie dłuższą historię niż neuropsychologia dziecięca. Początkowo w klinicznej diagnozie neuropsychologicznej dzieci koncentrowano się na stwierdzaniu obecności lub braku uszkodzeń mózgu, porównywaniu funkcjonowania poznawczego dzieci i dorosłych po przebytych urazach czaszkowo-mózgowym oraz określaniu konkretnego typu i charakteru deficytów poznawczych związanych z uszkodzeniem mózgu (Semrud-Clikeman, 2004).

Wówczas pierwszorzędne znaczenie miało poszukiwanie pojedynczego czynnika lub testu w celu zlokalizowania i określenia lateralizacji uszkodzenia mózgu (Lezak i in., 2012). Do oceny neuropsychologicznej dzieci wykorzystywano adaptację narzędzi stosowanych w diagnozie osób dorosłych, jednak takie postępowanie wiąże się z założeniem, że dziecko to „mały” dorosły, a zaburzenia w okresie dzieciństwa są podobne do tych, które występują u dorosłych (Fletcher i Taylor, 1984). Przyjmowano wówczas, że testy, które są stosowane zarówno dla dorosłych, jak i dla dzieci, mierzą te same umiejętności w obydwu populacjach, co może prowadzić do niewłaściwej interpretacji wyników testowych, a co za tym idzie – podejmowania nieodpowiednich interwencji terapeutycznych. Na przykład niski wynik uzyskany przez dziecko w często stosowanych zadaniach, polegających na łączeniu punktów (np. naprzemienne łączenie cyfr i liter) zgodnie z określonymi zasadami w jak najkrótszym czasie, może zostać błędnie zinterpretowany jako deficyt pamięci roboczej, a niski rezultat może się wiązać z trudnościami motorycznymi dziecka, które są jeszcze typowe dla danego etapu rozwoju (Semrud-Clikeman, Teeter Ellison, 2009). Z czasem w neuropsychologicznej diagnozie dzieci i młodzieży coraz większe znaczenie miało podejście funkcjonalne. Zaczęto kłaść nacisk na ocenę kolejności i tempa rozwoju umiejętności oraz na ocenę, w jaki sposób deficyty neuropsychologiczne zakłócają typowy rozwój dziecka (Fletcher i Taylor, 1984).

W diagnozie neuropsychologicznej dziecka należy również uwzględnić procesy plastyczności rozwojowej i kompensacyjnej, które odgrywają większą rolę w mózgu rozwijającym się niż już ukształtowanym. Istotą procesów plastyczności u dzieci jest szybsza restytucja utraconych funkcji, a także fakt, że stanowią one podłoże reorganizacji systemów funkcjonalnych i procesów adaptacyjnych. Wiąże się to z odmienną mózgową organizacją różnych funkcji u dzieci i dorosłych, zwłaszcza w przypadku dzieci, u których doszło do wczesnego uszkodzenia w obrębie OUN, kiedy to niewielkim zmianom patologicznym w obrębie OUN mogą towarzyszyć poważne zaburzenia zachowania. Jednocześnie rozległe uszkodzenia OUN mogą przebiegać bez uchwytnych deficytów poznawczych czy też społeczno-emocjonalnych, przez co trudno jest mówić o bezpośrednim związku między obrazem deficytów a lokalizacją, rozległością i lateralizacją patologii OUN. Zjawisko plastyczności szerzej opisano w *Podrozdziale 2.2. Rozwój ośrodkowego układu nerwowego a wczesne uszkodzenie*. Ponadto w przypadku dzieci mamy do czynienia głównie z częściowym lub całkowitym niewykształceniem, czy też brakiem integracji w zakresie danej czynności psychicznej, natomiast w przypadku dorosłych – z częściową lub całkowitą utratą wcześniej opanowanej, wykształconej już czynności psychicznej, z jej rozpadem lub dezintegracją (Borkowska, Daniluk, 2020).

Maryniak (2017) wskazuje, że wielorakość, zmienność i niespecyficzność objawów neuropsychologicznych występujących u dzieci może wiązać się z brakiem konkretnego rozpoznania, co niesie ze sobą ryzyko braku właściwej terapii, czy też włączania nieskutecznych lub wręcz niekorzystnych oddziaływań, a to z kolei może prowadzić do narastania problemów lub pojawiania się wtórnych deficytów.

2.2. Rozwój ośrodkowego układu nerwowego a wczesne uszkodzenie

Zrozumienie mechanizmu zmian neuroanatomicznych i neurofunkcjonalnych leżących u podstaw deficytów neuropsychologicznych jest szczególnie ważne w kontekście rozwojowym. Potencjalne dysfunkcje neuropsychologiczne pojawiają się w toku rozwoju układu nerwowego, dlatego też nie można pominąć tego aspektu w analizie (Hearps i in., 2017). Rozwój OUN rozpoczyna się w momencie poczęcia i jest zjawiskiem wielu nakładających się procesów, które uważa się za zaaranżowane przez procesy genetyczne i epigenetyczne, które są podatne na wpływy zewnętrzne (Kadan-Lottic, Kunin-Batson, 2015; Semrud-Clikeman, Teeter Ellison, 2009). W rozwoju układu nerwowego można wyodrębnić dwa stadia (prenatalne i postnatalne), a także wiele okresów rozwojowych w obrębie każdego z nich. W okresie prenatalnym podstawowe procesy rozwojowe mózgu to głównie: neurogeneza, proliferacja, migracja neuronów, ich redukcja, synaptogeneza i mielinizacja. Część z tych procesów jest długotrwała i odbywa się również w toku rozwoju po urodzeniu (Rostowski, 2012). Człowiek osiąga pełną liczbę neuronów już w 6. miesiącu życia płodowego, jednak to w okresie postnatalnym kora mózgowa osiąga większą złożoność. W okresie od narodzin do okresu dojrzewania dochodzi do znaczącego wzrostu masy mózgowia - z około 400 gramów po urodzeniu do 850 gramów w wieku 11 miesięcy, 1100 gramów w wieku 36 miesięcy, od 1350 do 1410 gramów w wieku 15 lat (Gilles i Gomez, 2005).

ALL jest najczęściej diagnozowana u dzieci w wieku 2-7 lat (Kowalczyk, 2018), czyli w czasie intensywnego rozwoju mózgu. Procesy dojrzewania, takie jak mielinizacja i tworzenie nowych połączeń neuronalnych zachodzą z dużą szybkością w tym czasie (Lenroot, Giedd, 2006), będącym jednocześnie krytycznym okresem i mającym kluczowe znaczenie dla zdrowego rozwoju mózgu. Procesy te są długotrwałe, przebiegają w nakładający się sposób (Volpe, 2000). Tempo rozwoju mózgowia dziecka jest też zróżnicowane, w zależności od jego okolicy. Najwolniej rozwijają się obszary czołowe i najpóźniej osiągają one dojrzałość funkcjonalną. Intensywny rozwój tych obszarów odbywa się pod koniec pierwszego roku życia, między 3. a 6. rokiem życia, a następnie w okresie dojrzewania. Do końca okresu młodzieńczego trwa dojrzewanie istoty szarej obszaru grzbietowo-bocznego kory

przedczołowej, natomiast mielinizacja dróg nerwowych trwa do 20-30. roku życia (Borkowska, 2006). Mielinizacja zwykle zaczyna się od proksymalnych, a następnie dystalnych ścieżek, przy czym wewnętrzne połączenia regionalne i sieci asocjacyjne są ostatecznymi ścieżkami rozwoju (Volpe, 2000). Autorzy podkreślają, że proces mielinizacji jest ściśle związany z rozwojem i zmianami w zakresie funkcji wzrokowych, motorycznych, społecznych i poznawczych. Co za tym idzie, negatywne czynniki, takie jak na przykład: niedożywienie, choroby, urazy, leki i niewystarczająca stymulacja mogą zakłócać proces mielinizacji, co z kolei przekłada się na zdolność uczenia się jednostki (Semrud-Clikeman, Teeter Ellison, 2009). Rozwój poszczególnych struktur mózgowia odbywa się nie tylko w obrębie danego okresu rozwojowego, ale przebiega, zgodnie z zaprogramowaniem genetycznym na kolejnych etapach. Odbywa się on w porządku hierarchicznym, rozpoczynając się od struktur o mniejszym zakresie i złożoności. Zgodnie ze współczesną wiedzą, poszczególne okresy rozwoju charakteryzują się ściśle określoną trajektorią rozwoju kolejnych struktur i związanych z nimi funkcji. Typowe dla tych okresów zmiany strukturalne, funkcjonalne i metaboliczne warunkowane są wiekiem i płcią (Rostowski, 2012). Dlatego też nie wszystkie funkcje mózgu podlegają temu samemu wzorcowi wrażliwości w momencie ekspozycji na negatywny czynnik (Kadan-Lottic, Kunin-Batson, 2015).

Zdolność OUN dziecka do powrotu do zdrowia po urazie poporodowym nie jest dobrze wyjaśniona (Kadan-Lottic, Kunin-Batson, 2015). Najnowsze badania wskazują na występowanie plastyczności neuronalnej przejawiającej się między innymi postępującą neurogenezą i synaptogenezą w niektórych obszarach kory mózgowej w okresie postsynaptycznym (Webb, Monk, Nelson, 2001). Plastyczność oznacza dostosowanie układu nerwowego do zmian środowiska zewnętrznego (odbieranych przez zmysły) oraz wewnętrznego (skutki uszkodzeń OUN; Borkowska, 2006). Jest to powszechna cecha neuronów na wszystkich piętrach układu nerwowego i odbywa się poprzez trwałe zmiany cechy komórek nerwowych, które zapewniają zdolność układu nerwowego do adaptacji, zmienności, autonaprawy oraz uczenia się i zapamiętywania (Anderson, Spencer-Smith, Wood, 2011). Wyróżnia się wiele rodzajów neuroplastyczności, w tym: plastyczność rozwojową, plastyczność pouszkodzeniową (kompensacyjną) osoby dorosłej, plastyczność wywołaną wzmożonym doświadczeniem czuciowym, ruchowym lub mentalnym (medytacja), plastyczność związaną z uczeniem się i pamięcią, plastyczność występującą przy powstawaniu uzależnień, plastyczność patologiczną (np. przy epileptogenezie czy bólu neuropatycznym; Kossut, 2018). Dzięki zjawisku plastyczności rozwojowej OUN małego dziecka łatwiej regeneruje się w przypadku niektórych uszkodzeń i wczesnej interwencji niż w późniejszym

okresie rozwoju, dzięki mechanizmom kompensacyjnej reorganizacji i transferu funkcji (Borkowska, 2006; Kadan-Lottic, Kunin-Batson, 2015). W okresie rozwojowym nawet rozległe uszkodzenie mózgu może ulec kompensacji, przy czym podatność mózgu na zjawisko neuroplastyczności z wiekiem ulega stopniowemu zmniejszaniu (Kossut, 2019).

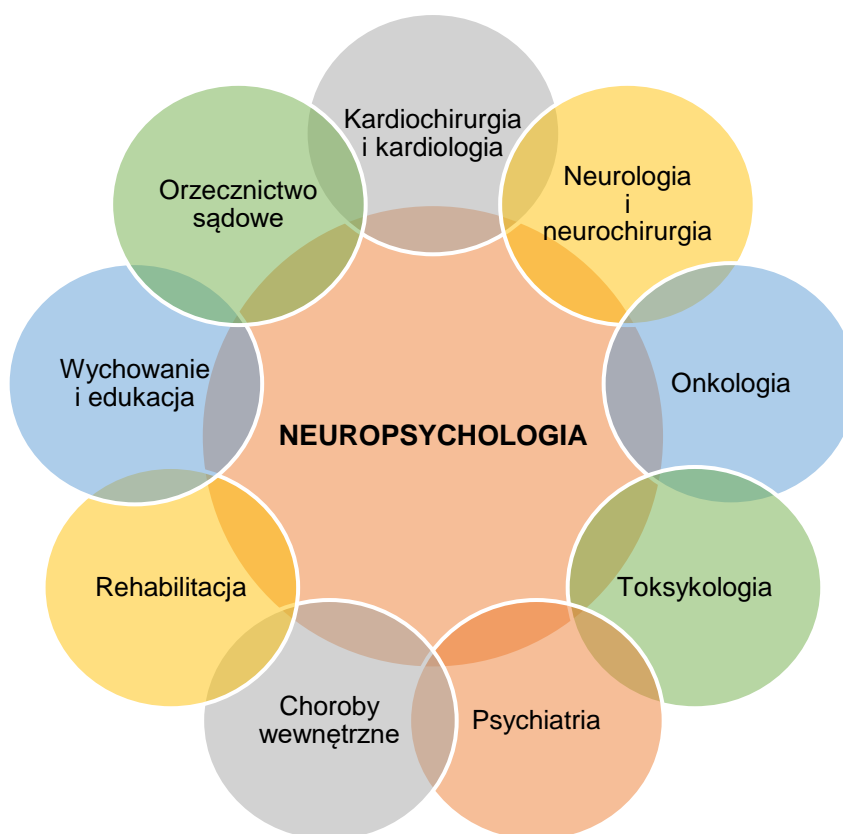
Charakterystyczne dla rozwijającego się mózgu są także tzw. okresy krytyczne, czyli przedziały czasu, kiedy to kształtuje się jakaś własność układu nerwowego, np. mowa, czy wzorzec dominacji ocznej w korze wzrokowej (Kossut, 2019). Jednocześnie uszkodzenia powstające we wczesnym okresie wiążą się z występowaniem poważnych, często nieodwracalnych zmian strukturalnych, które to przekładają się na szereg ograniczeń i zaburzeń powstających w toku rozwoju. W przypadku obszarów mózgowia rozwijających się później (jak np. kora mózgowa czy hipokamp) i których to rozwój jest długotrwały, występuje mniejsza wrażliwość na oddziaływanie negatywnych czynników, a także większa podatność na oddziaływania terapeutyczne. Warunkuje to fakt, że różne skutki tych samych negatywnych oddziaływań na OUN uzależnione są nie tylko od ich intensywności, ale jednocześnie od wieku czy czasu ekspozycji na negatywny czynnik. Różnice strukturalno-funkcjonalne zaznaczają się głównie z uwagi na różne tempo i zakres procesów mielinizacji (Rostowski, 2012). Borkowska (2006) podaje, że w przypadku dzieci po przebytych urazach czaszkowo-mózgowym mamy do czynienia z wolniejszym powrotem do zdrowia niż u osoby dorosłej. Jest to związane z tym, że dorośli mają już opanowane podstawowe umiejętności i zdolności poznawcze, natomiast dziecko po przebytych urazach wolniej nabywa te umiejętności, które są dopiero w toku rozwoju. Plastyczność funkcjonalna ma większe znaczenie w przypadku miejscowych uszkodzeń, co wiąże się z lepszymi rokowaniami u dziecka, niż w przypadku lezji rozsianych i rozlanych.

2.3. Funkcjonowanie poznawcze w wybranych chorobach somatycznych

Dzięki postępowi medycyny, a co za tym idzie ciągłemu udoskonalaniu metod badawczych, wykazano, że funkcjonowanie mózgu człowieka uzależnione jest od funkcjonowania całego organizmu (Tarter, Butters, Beers, 2001), co przyczyniło się do wyodrębnienia neuropsychologii medycznej, która obejmuje analizowanie mechanizmów nieprawidłowego zachowania w kontekście różnego stopnia patologii mózgowej będącej następstwem nieprawidłowości funkcjonowania oraz stosowanych metod leczenia narządów i/lub układów czynnościowych organizmu, poza układem nerwowym (Jodzio, 2011; Kądziaława, 2001). Mózg jest rozumiany jako „ogniwo pośredniczące”, z uwagi na fakt, że jego praca uzależniona jest od tego, jak funkcjonują organy i układy poza OUN. Zakłócenie ich funkcjonowania może przekładać się na pracę mózgu i w efekcie powodować występowanie

objawów neuropsychologicznych, które stanowią przedmiot diagnozy i terapii neuropsychologicznej (Harciarek, 2015).

W pracy z pacjentami z chorobami somatycznymi dotychczas psychologowie koncentrowali się głównie na problematyce lęku związanego z chorobą, niepełnosprawnością czy śmiercią, analizowali jakie znaczenie w genezie choroby oraz przebiegu procesu zdrowienia mają czynniki osobowościowe. Współcześnie diagnoza neuropsychologiczna ma jednak coraz szersze zastosowanie w medycynie, poza klasycznymi obszarami – neurologią i neurochirurgią, przy założeniu, że patologia mózgowia pochodzenia pierwotnego (np. zaburzenia krążenia mózgowego) lub wtórne (np. w przebiegu chorób układowych) będzie miała odzwierciedlenie w zachowaniu pacjenta (Szepietowska, 2012). Przykładowe obszary zastosowania neuropsychologii w medycynie zaprezentowane zostały na rysunku 5. Wybrane przykłady wykorzystania diagnozy funkcji poznawczych w medycynie opisano poniżej.



Rysunek 5. Obszary zastosowania diagnozy neuropsychologicznej. Opracowanie własne na podstawie: Szepietowska, 2012.

Współczesna diagnoza neuropsychologiczna w kardiologii i kardiologii koncentruje się na funkcjonowaniu poznawczym pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, po przebytych zawałach, z niewydolnością serca — przed i po zabiegach, zwłaszcza tych przeprowadzonych w krążeniu pozaustrojowym. Jako czynniki etiologiczne dysfunkcji poznawczych w przebiegu chorób sercowo-naczyniowych uważa się: nadciśnienie tętnicze, podwyższony i obniżony

poziom cholesterolu, miażdżycę, chorobę tętnic obwodowych, zawał serca, zatrzymanie krążenia i zastoinową niewydolność serca. Z uwagi na współwystępowanie ze sobą licznych zmian sercowo-naczyniowych, co rodzi problemy metodologiczne, trudno jest mówić o specyfice objawów neuropsychologicznych w przypadku poszczególnych czynników u pacjentów kardiologicznych i kardiochirurgicznych. Natomiast niewydolność serca wiąże się z występowaniem deficytów kognitywnych niezależnie od jej etiologii (Jodzio, 2008). Waldstein, Snow, Muldoon, Katzel (2001) podają, że pacjenci z problemami krążenia wykazują zazwyczaj deficyty w zakresie uwagi, pamięci, myślenia problemowego, funkcji wykonawczych i szybkości psychomotorycznej. Jodzio (2008) wskazuje, że dysfunkcje poznawcze występują niemal dwukrotnie częściej u pacjentów kardiologicznych i kardiochirurgicznych niż u zdrowych osób w podeszłym wieku, a wśród zaburzeń kognitywnych o etiologii sercowo-naczyniowej wyodrębnia te o ostrym (np. w efekcie udaru niedokrwinnego) lub przewlekłym przebiegu (np. u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca).

Neuropsychologia coraz częściej znajduje zastosowanie również w chorobach wewnętrznych, jak np. cukrzyca, przewlekła niewydolność nerek, choroby endokrynologiczne, choroby układu oddechowego, wirusowe zapalenie wątroby typu C (Szepietowska, 2012), czy też HIV/AIDS (Biechowska, Witkowska, Jodzio, 2009). Zaburzenia funkcji poznawczych diagnozowane są często wśród pacjentów z cukrzycą, z uwagi na powikłania naczyniowe występujące w jej przebiegu. Zarówno rozpoznanie cukrzycy, jak i występowanie jedynie zaburzeń w regulacji glukozy zwiększają ryzyko wystąpienia łagodnych zaburzeń funkcji poznawczych, a także ich konwersji w otępienie (Talarowska, 2013a). Talarowska, Florkowski, Zboralski i Gałęcki (2008) wykazali, że w grupie chorych na cukrzycę stwierdza się deficyty w zakresie szybkości psychomotorycznej, pamięci wzrokowej, uczenia się, uwagi w zakresie koncentracji, selektywności i przerzutności, pamięci słuchowej, jak również pamięci operacyjnej. Osłabienie funkcjonowania poznawczego zaznacza się w większym stopniu u pacjentów z cukrzycą typu 2 niż cukrzycą typu 1 (Talarowska, 2013a).

Przewlekłe choroby układu oddechowego, jak np. przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP), astma oskrzelowa czy obturacyjny bezdech senny wiążą się z występowaniem osłabienia funkcji kognitywnych, powodując różnorodne zmiany strukturalne mózgu (Biechowska, Witkowska, Jodzio, 2009). Rozpowszechnienie zaburzeń poznawczych u pacjentów z ustabilizowanym POChP wynosi ok. 22%, natomiast w przypadku zaostrzeń choroby, liczba ta podwaja się do niemal 43% pacjentów. Deficyty wśród tych chorych mają zarówno charakter globalny, jak i swoisty. Osłabienie stwierdza się głównie w zakresie

koordynacji wzrokowo-ruchowej, płynności słownej, pamięci krótko- i długotrwałej, zarówno słuchowej, jak i wzrokowej, pamięci operacyjnej i funkcji wykonawczych, myślenia abstrakcyjnego, wyobraźni przestrzennej, koncentracji uwagi, a także zdolności rozwiązywania problemów (Talarowska, 2013b).

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek zaburzenia funkcji poznawczych związane są przede wszystkim z toksycznym działaniem mocznika oraz wpływem dializoterapii. W wielu przypadkach dochodzi do wtórnego uszkodzenia układu nerwowego, czego wynikiem stają się wybiórcze lub uogólnione objawy neuropsychologiczne (Harciarek, 2015). Toksyczne substancje, które gromadzą się w organizmie w wyniku choroby oraz dolegliwości towarzyszące, jak cukrzyca czy nadciśnienie, są podłożem zaburzeń pamięci, uwagi, funkcji wykonawczych, a także spowolnienia psychoruchowego (Koushik, McArthur i Baird, 2010).

Obniżenie funkcji poznawczych jest traktowane jako jedno z następstw chorób wywołanych zakażeniem wirusem HIV, w wyniku którego zajęty i uszkodzony zostaje mikroglej, a neurotoksyny, które się uwalniają doprowadzają do uszkodzenia neuronów. Wśród deficytów poznawczych najczęściej identyfikowane są: osłabienie pamięci bezpośredniej, trudności w koncentracji uwagi, spowolnienie myślenia i trudności w myśleniu abstrakcyjnym oraz dezorientacja w otoczeniu i czasie (Orzechowska, 2013).

Występowanie zaburzeń poznawczych u pacjentów onkologicznych, mimo, że znane od dawna, w ostatnich latach stanowi coraz większe źródło zainteresowania klinicystów, co wiąże się z ciągłym wzrostem liczby osób leczonych z powodu nowotworu, a jednocześnie z jego coraz większą wyleczalnością. Choroby onkologiczne są obecnie traktowane jako choroby przewlekłe, a nie tak jak dotychczas - śmiertelne. Osoby wyleczone powracają do dotychczasowych aktywności zawodowych i społecznych, w związku z czym toksyczność leczenia powinna być jednym z czynników uwzględnianych podczas podejmowania decyzji odnośnie stosowanej terapii (Szafryna-Kliwicka, 2013). Neuropsychologiczne (w tym poznawcze) następstwa stosowanego leczenia przeciwnowotworowego stwierdza się w przypadku różnych typów nowotworów. Objawy toksyczności OUN można uznać za efekt działania dwóch czynników. Z jednej strony terapia przeciwnowotworowa jest oceniana jako neurotoksyczna, a z drugiej strony obserwowane deficyty układu nerwowego mogą być skutkiem choroby nowotworowej (Kadan-Lottick, Kunin-Batson, 2015). Większość badań koncentruje się jednak na guzach w obrębie OUN oraz na nowotworach wymagających zastosowania radioterapii OUN (Kadan-Lottick i in., 2010). Deficyty poznawcze, stanowiące następstwo przyjmowania chemioterapii początkowo określano głównie jako *chemobrain* lub

chemo-fog (Raffa i in., 2006), natomiast okazało się, że ta terminologia jest zbyt wąska z uwagi na fakt, że problemy kognitywne są nie tylko efektem chemioterapii, ale również czynników takich jak: hormonoterapia, radioterapia, zabiegi chirurgiczne, znieczulenie, menopauza farmakologiczna, stres, lęk, depresja, zmęczenie, predyspozycje genetyczne (Taillibert, 2010). Najwięcej badań dostępnych w literaturze obejmuje pacjentów z nowotworem zlokalizowanym w obrębie OUN (Armstrong, Schmus i Belasco, 2010), natomiast w przypadku chemioterapii systemowej – u chorych poddawanych leczeniu uzupełniającemu raka piersi (Tannock, Ashles, Ganz, Vam Dam, 2004), a także u chorych z nowotworem płuca, guzami głowy i szyi, rakiem jądra, chłoniakami, szpiczakiem mnogim i rakiem prostaty oraz po transplantacji komórek hematopoetycznych i zespołem rakowiaka (Szafryna-Kliwicka i Litwiniuk, 2011). W przypadku chemioterapii stosowanej systemowo wśród dysfunkcji kognitywnych wymienia się przede wszystkim deficyty: pamięci operacyjnej, szybkości psychomotorycznej, czasu reakcji, umiejętności wzrokowo-przestrzennych, płynności mowy oraz pamięci wzrokowej i werbalnej (Szafryna-Kliwicka, 2013).

W nowotworach wieku dziecięcego największe ryzyko odległych następstw neuropsychologicznych, które wiążą się ze znacznym obniżeniem jakości życia występuje u dzieci z guzami mózgu oraz niektórymi postaciami białaczek (Kadan-Lottick i in., 2010). U dzieci leczenie nowotworu w obrębie OUN różni się w zależności od typu guza, stopnia złośliwości, umiejscowienia guza, wieku dziecka i ilości zajętej tkanki. Zabiegi obejmują operacje i napromienianie, a także chemioterapię. Uszkodzenia spowodowane operacją zależą od rozległości guza i zajęcia OUN (Moore, 2005). Zabiegi chirurgiczne są stosowane w przypadku guzów mózgu, podczas gdy ALL jest leczona za pomocą radioterapii i/lub chemioterapii (Semrud-Clikeman, Teeter Ellison, 2009).

Wyniki badań w zakresie funkcjonowania poznawczego pacjentów onkologicznych pozostają jednak niejednoznaczne. Specyfika problemów poznawczych będących następstwem chemioterapii jest skomplikowana, w związku z czym przeprowadzenie badań neuropsychologicznych u pacjentów onkologicznych jest niezwykle trudne i wymaga znacznej dbałości o metodologię (Gołota, Borkowska, 2015).

Ponadto Harciarek (2015) i Talarowska (2013a) podkreślają rolę wyników diagnozy neuropsychologicznej w doborze sposobów leczenia chorób somatycznych, co pozwala na optymalizację funkcjonowania psychospołecznego pacjentów, a co za tym idzie – dostosowywanie się do obostrzeń związanych z długoterminowym leczeniem.

2.4. Charakterystyka czynników medycznych związanych z funkcjonowaniem poznawczym w ostrej białaczce limfoblastycznej u dzieci

Na początku poprzedniego stulecia okres przeżycia dziecka z ALL wynosił zaledwie kilka miesięcy od momentu rozpoznania (Simone, 2006). U ok. 80% dzieci dochodziło do rozwoju nawrotu mózgowego białaczki, co wskazywało na naciekanie OUN przez limfoblasty białaczkowe (Buizer, de Sonnevill, Veerman, 2009). Postęp w medycynie, jaki dokonał się w ciągu ostatnich lat przyczynił się do znaczącej poprawy wyników prowadzonej terapii u dzieci z ALL, dzięki czemu większość z nich zostaje wyleczona (Kowalczyk, 2008b). Jednak pomimo bardzo dobrych efektów leczenia dzieci z ALL wciąż najczęstszą przyczyną jego niepowodzeń pozostaje wznowa choroby, a także powikłania będące efektem toksyczności prowadzonej terapii (Szczepański i in., 2009).

Obserwowana poprawa efektów leczenia wynika z wprowadzenia już w latach 70. XX wieku, profilaktyki OUN, stosowanej poza leczeniem systemowym, które w konwencjonalnych dawkach nie dociera do OUN w stopniu zapewniającym poziom terapeutyczny. Stosowaną od lat 70. XX w. metodą zapobiegania naciekaniu przez limfoblasty białaczkowe OUN była radioterapia (RTX) w dawce 24 Gy. Okazało się jednak, że poza zadowalającym efektem terapeutycznym, metoda niesie ze sobą ryzyko występowania powikłań w postaci m.in.: zahamowania wzrostu, zaburzeń neurologicznych, deficytów intelektualnych, czy też wtórnych nowotworów (Buizer i in., 2009).

W aktualnie stosowanych programach leczenia profilaktyczną radioterapię OUN w grupach dzieci SR (standardowego ryzyka) i IR (pośredniego ryzyka) całkowicie zastąpiono wysokimi lub średnimi dawkami metotreksatu (MTX), podawanego dożylnie i dokanałowo. W przypadku dzieci z grupy HR (wysokiego ryzyka; z wyjątkiem HR z BCP-ALL tylko w związku ze sterydoopornością) i dzieci z T-ALL z WBC > 100 000 nadal stosuje się profilaktyczną radioterapię OUN, w zmniejszonej jednak do 12 Gy dawce, w połączeniu z MTX lub terapią trójlekową podawanymi dokanałowo (Kowalczyk, Gorczyńska, 2013). Jedynie w przypadku nacieczenia układu nerwowego blastami białaczkowymi stosuje się dawkę 18 Gy (Campbell, Castillo i in., 2009). Okazuje się, że taki sposób leczenia równie skutecznie zapobiega wznowie białaczki w OUN, przy jednoczesnym minimalizowaniu neurotoksyczności stosowanej terapii (Derwich, Wachowiak, Kaczmarek-Kanold, 2006).

2.4.1. Mechanizm działania neurotoksycznego leczenia

Protokoły leczenia ALL, które nie wymagają stosowania radioterapii zazwyczaj wykorzystują jednoczesne podawanie różnych rodzajów leków, w tym analogów nukleozydów,

glikokortykoidów i antyfolianów, z których wszystkie mogą powodować zarówno bezpośrednią, jak i odległą neurotoksyczność (Cole, Kamen, 2006). Badania wskazują, że najbardziej neurotoksycznym etapem leczenia jest stosowana od lat 70. XX wieku profilaktyka OUN (w obecnie stosowanym protokole terapeutycznym: MTX podawane dożylnie i dokanałowo, a także w niektórych przypadkach: trójlekowa terapia dokanałowa i radioterapia), czyli leczenie zapobiegające naciekaniu układu nerwowego przed blasty białaczkowe (Campbell i in., 2007).

Mechanizm działania radioterapii opiera się na wykorzystaniu leczniczych właściwości promieniowania jonizującego. Strukturą szczególnie podatną na uszkodzenia w wyniku jonizacji jest DNA jądra komórkowego, w związku z czym celem radioterapii jest uszkodzenie DNA komórek nowotworu (Bujko, 2010). Niszczeniu ulegają nie tylko komórki nowotworowe, ale i te prawidłowe (Meder, 2006). Konsekwencją napromieniania OUN jest zahamowanie podziałów komórkowych i procesów metabolicznych, a w końcu obumieranie komórek (Monje, 2008). Przeprowadzenie napromienienia zazwyczaj nie spowoduje jednak natychmiastowego zniszczenia komórki. Komórka, która została uszkodzona w wyniku radioterapii może wyglądać morfologicznie na niezmienną oraz kontynuować swoje funkcje, a nawet jeszcze dzielić się. Dopiero po pewnym czasie, gdy dochodzi do mitotycznej śmierci komórki, następuje liza wszystkich komórek potomnych. Uszkodzona komórka może także ulec apoptozie, czyli zaprogramowanej śmierci komórki (Bujko, 2010). Ponadto autorzy wskazują, że patofizjologia uszkodzenia po napromienianiu opiera się na dwóch głównych procesach: waskulopatii i demielinizacji, jednak badania wskazują, że radioterapia w większym stopniu może wpływać na komórki, które tworzą osłonkę mielinową (oligodentocyty) niż uszkadzać istniejącą już mielinę (Kadan-Lottick, Kunin-Batson, 2015).

Napromienianie, nawet w takiej samej dawce, w różnym stopniu uszkadza poszczególne części OUN, co uwarunkowane jest różnymi czynnikami, jak np. zróżnicowana wrażliwość różnych tkanek i narządów na promieniowanie jonizujące, wiek dziecka, a co za tym idzie dojrzałość tkanki mózgowej (Zając-Spychała, 2012), stężeniem tlenu w napromienianych tkankach i stopniem ich uwodnienia (Meder, 2006). Szczególnie wrażliwe na napromienianie są przyśrodkowe okolice mózgowia (układ limbiczny), a zwłaszcza obszar hipokampa, w którym to zachodzi postnatalna neurogeneza (Monje, 2008). Badania wykazały, że w wyniku radioterapii prawidłowy proces neurogenezy jest znacznie zahamowany (Monje, Mizumatsu, Fike i Palmer, 2002). Monje i in. (2007) wskazują, że proces neurogenezy może być zredukowany nawet o 79%.

Wśród stosowanych obecnie leków w profilaktyce OUN w przypadku dzieci z ALL leczonych wyłącznie chemioterapią największe znaczenie ma metotreksat, który podawany jest dożylnie i dokanałowo (jednolekowo lub w połączeniu z cytarabiną i prednizonem; Shuper i in., 2002). Pomimo zwiększenia wyleczalności ALL u dzieci, w związku z wprowadzeniem wysokich dawek MTX, nie udało się wyeliminować działań niepożądanych związanych z jego stosowaniem (Zajac-Spychała, 2014). Współczesne protokoły leczenia, w tym ALL IC-BFM 2009, w celu minimalizowania neurotoksyczności zakładają konieczność monitorowania stężenia MTX na etapie konsolidacji terapii w postaci m.in.: oznaczania jego stężenia w surowicy w 24., 42., 48., i 54. godzinie od momentu rozpoczęcia wlewu dożylnego. Ponadto należy dbać o właściwe nawodnienie, alkalizację moczu oraz podawanie kwasu folinowego (Leucovorin rescue; Campbell, Castillo i in., 2009). Działanie toksyczne może pojawić się w postaci ostrej, wkrótce po leczeniu lub jako przewlekłe, postępujące pogorszenie funkcji neurologicznych i poznawczych (Shuper i in., 2000). Ogólną częstość występowania ostrej neurotoksyczności MTX można oszacować na 3-11% leczonych dzieci, w zależności od dawki MTX i *Leucovorin rescue*, a najczęściej występującymi objawami są drgawki i objawy przypominające przemijający udar niedokrwienny. Najczęstszym objawem neurologicznym przewlekłej toksyczności MTX jest leukoencefalopatia (Shuper i in., 2002).

Metotreksat jest antymetabolitem kwasu foliowego. W wysokich dawkach w sposób nieodwracalny hamuje aktywność enzymu reduktazy dihydrofolianowej (Korbut, 2017) i blokuje wiązanie kwasu folinowego, uniemożliwiając syntezę kwasu tetrahydrofoliowego (THF), niezbędnego w dalszym procesie syntezy puryn i pirymidyn, składników RNA i DNA (Shuper i in., 2002). Stosowanie metotreksatu w wysokich dawkach jako profilaktyka OUN wiąże się z zaburzeniem metabolizmu kwasu foliowego, a ten jest niezbędny do prawidłowego funkcjonowania układu nerwowego, z uwagi na fakt, że jego odpowiednie stężenie w płynie mózgowo-rdzeniowym jest niezbędne do mielinizacji neuronów. Zaburzenia mielinizacji wiążą się z występowaniem leukoencefalopatii (Cole, Kamen, 2006). Obniżona zawartość zredukowanego folianu wewnątrz komórek powoduje zakłócenie biosyntezy DNA, RNA i innych przemian biochemicznych, co w konsekwencji może prowadzić do zaburzenia wzrostu i śmierci komórek (Szpak, Kowalski, Bogomas-Woźnicka, Irga-Jaworska, Lewandowski, 2017).

Większość badań raportowanych w literaturze skoncentrowana była głównie na neurotoksycznym działaniu MTX i radioterapii, natomiast ostatnio zwrócono uwagę na neurotoksyczne działanie glikokortykosteroidów, które również przenikają przez barierę krew-mózg (Cheung, Krull, 2015; Saykin, Ahles, McDonald, 2003). Ponadto hamują metabolizm

glukozy w neuronach i gleju, powodując wzrost poziomu glutaminianu, a tym samym - ekscytotoksyczność neuronalną i śmierć komórek. Wrażliwym obszarem na wystąpienie neurotoksyczności w wyniku stosowania glikokortykosteroidów jest hipokamp (miejsce wiązania kortykosteroidów o wysokim stężeniu; Mitchell i in., 2005), co ma również przełożenie na funkcjonowanie neuropsychologiczne. Badania Waber i in. (2000) wykazały deficyty pamięci jako późne efekty leczenia glikokortykosteroidami. Istnieją różnice w zakresie wpływu na OUN i skuteczności terapeutycznej między rodzajami glikokortykoidów. Pierwotnie najczęściej stosowanym kortykosteroidem w protokołach leczenia ALL był prednizon, ale został zastąpiony przez deksametazon, z uwagi na to, że zapewnia on wyższy wskaźnik przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń (Inaba i Pui, 2010). Deksametazon łatwiej przenika do OUN i ma dłuższy okres półtrwania niż prednizon i prednizolon (Bostrom i in., 2003). W badaniach porównywano wyniki funkcjonowania neuropsychologicznego po zastosowaniu prednizonu i deksametazonu, przy czym część badań wykazała, że deksametazon powoduje więcej niekorzystnych skutków neuropsychologicznych ze względu na większą penetrację bariery krew-mózg niż prednizon (Edelmann i in., 2013; Inaba i Pui, 2010; Marcoux, Robaey, Krajcinovic, Moghrabi, Laverdiere, 2012; Stuart, Segal, Keady, 2005; Waber i in., 2000). Natomiast przegląd literatury przeprowadzony przez Warris i in. (2014) nie wykazał żadnych istotnych różnic między prednizonem i deksametazonem w zakresie funkcji poznawczych, nastroju lub zachowania podczas i po leczeniu.

Biorąc pod uwagę, że schematy leczenia obejmują wiele potencjalnie neurotoksycznych środków terapeutycznych, trudno jest rozdzielić jednostkowy wpływ określonych czynników stosowanych w terapii przeciwnowotworowej na rozwijający się mózg (Cheung, Krull, 2015).

2.4.2. Zmiany strukturalne i funkcjonalne w ośrodkowym układzie nerwowym związane z leczeniem

Neurotoksyczne efekty radioterapii czaszki (RTX) zostały dobrze udokumentowane i dla wielu małych pacjentów są bardzo wyniszczające (Kadan-Lotick, Kunin-Batson, 2015). Napromienienie czaszki wiąże się nie tylko z uszkodzeniem przetrwałych w OUN blastów białaczkowych lub z zapobieganiem ich powstawaniu, ale jednocześnie z defektem tkanki mózgowej dziecka (Zajac-Spychała, 2014). Przeprowadzone badania neuroobrazowania wśród dzieci po przebytych leczeniu ALL wykazują liczne uszkodzenia w obrębie OUN, jednak ich rozległość i lokalizacja uzależnione są od metody badania (tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny), wieku dziecka w momencie zachorowania oraz badania, czasu, jaki upłynął od zakończenia leczenia, a także dawki promieniowania, przy czym większość badań

dotyczy dawki 24 i 18 Gy, które nie są już stosowane w profilaktyce OUN (Campbell i in., 2007; Hertzberg i in., 1997; Iuvone i in., 2002; Moleski, 2000; Reddick, Glass, Helton, Langston, Xiong, i in., 2005). Podobne różnice zaznaczają się wśród dzieci leczonych z wykorzystaniem wyłącznie chemioterapii (Zajac-Spychała, 2014).

Autorzy wskazują, że u dzieci z ALL po napromienianiu czaszki stwierdza się odległe następstwa w postaci: leukoencefalopatii, mikroangiopatii mineralizującej, zaników korowych pojawiających się miesiące lub lata po zastosowanym leczeniu (Brouwers, Rocard, Fedio i Poplack, 1985; Price, 1983; Duffner i in., 2014). Badania z wykorzystaniem tomografii komputerowej oraz rezonansu magnetycznego wśród pacjentów po zakończonym leczeniu ALL napromienianych w dawce 18 Gy i większej wykazały występowanie zwapnień i atrofii tkanki mózgowej, a także mikroangiopatii, będącej następstwem mineralizacji ścian drobnych naczyń krwionośnych, co powoduje ich okluzję (Hertzberg i in., 1997). W badaniach Brouwers, Rocard, Fedio i Poplack (1985), poza zwapnieniami stwierdzono również zaniki korowe, które w badaniu tomografii komputerowej ujawniały się jako poszerzenie przestrzeni płynowych w obrębie komór, jak i przestrzeni podpajęczynówkowej. Zajac-Spychała i in. (2020) wskazują na występowanie mniejszej objętości mózgu, a także wzgórza, hipokampa, skorupy, gałki bladej i jądra półleżącego po zastosowaniu radioterapii w dawce 12 Gy. Natomiast dzieci poddawane radioterapii w dawce 12 Gy wykazywały mniejszą objętość hipokampa w porównaniu z dziećmi leczonymi wyłącznie chemioterapią (Zajac-Spychała i in., 2017).

Pomimo wyeliminowania u większości pacjentów napromieniania czaszki z większości protokołów leczenia dla ALL, zastępując go dokanałową i systemową chemioterapią wykazano, że taki rodzaj leczenia również powoduje ostre i odległe następstwa w postaci uszkodzeń w obrębie OUN (Carey i in., 2008). Neurotoksyczny wpływ na OUN metotreksatu stosowanego dożylnie i dokanałowo potwierdzają wyniki badań neuroobrazowych wskazujących na występowanie zmian strukturalnych, m.in.: zwapnień w tkance mózgowej i zaników korowych (Moleski, 2000), zmian w obrębie istoty białej (Carey i in., 2008; Hertzberg i in., 1997; Reddick i in., 2006), poszerzenie zakrętów i bruzd (Carey i in., 2008; Hertzberg i in., 1997), mniejszą objętość kory przedczołowej, mózdzku i korowej istoty białej (Reddick i in., 2006), zmniejszenie objętości hipokampa (Monje i in., 2013; Zajac-Spychała, 2014), ciała migdałowatego, skorupy i gałki bladej (Zajac-Spychała, 2014) oraz jądra ogoniastego (Zajac-Spychała i in., 2017). Badania metodą rezonansu magnetycznego wykazują przede wszystkim przejściową lub trwałą leukoencefalopatię u dzieci leczonych metotreksatem, przy czym rozległość i częstotliwość jej występowania zależy od liczby dawek leku i czasu ekspozycji na jego toksyczne działanie (Reddick, Glass, Helton, Langston, Li i in.,

2005). W badaniach prowadzonych przez Krulla i in. (2016) parametry tensora dyfuzyjnego (DTI) wskazywały na występowanie u dzieci wyleczonych z ALL wyłącznie chemioterapią, otrzymujących wyższe dawki metotreksatu, zmienioną mikrostrukturę istoty białej w czołowych obszarach mózgu. Ten wzorzec może wskazywać, że dojrzewanie kory mózgowej jest zredukowane u dzieci po przebytych leczeniu ALL, uwzględniając związane z wiekiem zjawisko przycinania synaptycznego w neuronach korowych i wolniejszy rozwój istoty białej w czołowych obszarach mózgu.

W związku z neurotoksycznością radioterapii stosowanej w wysokich dawkach, zastąpiono napromienianie chemioterapią stosowaną w wysokich dawkach i zaczęto prowadzić badania mające na celu porównanie funkcjonowania pacjentów, u których wciąż stosuje się radioterapię w zmniejszonych dawkach z pacjentami leczonymi wyłącznie chemioterapią w wysokich dawkach. Badania z wykorzystaniem rezonansu magnetycznego przeprowadzone przez Zajac-Spychałę (2014) wśród dzieci leczonych programem ALL IC 2002, wykazały, że pacjenci poddawani radioterapii OUN w dawce 12 Gy w porównaniu z dziećmi leczonymi wyłącznie chemioterapią mają mniejszą objętość jądra ogoniastego oraz całkowitą objętość mózgu. Jednocześnie zarówno u dzieci napromienianych, jak i leczonych wyłącznie chemioterapią stwierdzono mniejszą objętość hipokampa, ciała migdałowatego, skorupy i gałki bladej w porównaniu z grupą dzieci nowo zdiagnozowanych. Reddick i in. (2006) wykazują, że pacjentów napromienianych cechuje znaczna redukcja objętości istoty białej niż tych leczonych wyłącznie chemioterapią, natomiast stwierdzono mniejszą objętość istoty białej dzieci leczonych chemioterapią w porównaniu do grupy zdrowego rodzeństwa, dobranej ze względu na płeć i wiek.

2.5. Funkcjonowanie poznawcze dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną u dzieci

Wskaźnik 5-letniego przeżycia wraz z kolejnymi modyfikacjami programów terapii ALL u dzieci ulega stałej poprawie, w związku z czym równolegle prowadzone są badania nad neurotoksycznością leczenia, która jest nadal obecna u pacjentów, co może mieć odzwierciedlenie w ich funkcjonowaniu poznawczym (Bhojwani i in., 2014). Cheung i Krull (2015) wskazują, że wśród ozdowieńców problemy neurokognitywne wciąż są obserwowane z większą częstotliwością niż w populacji ogólnej.

Analiza prezentowanych w literaturze przedmiotu wyników badań jest problematyczna. Liczne zmiany w protokole leczenia ALL u dzieci w ciągu ostatnich 30 lat, wiek rozpoznania (najczęściej 2-5 lat), doskonalenie metod służących do oceny neuropsychologicznej dziecka i wiążące się z tym znaczne różnice w metodologii prowadzonych badań, implikują szereg

trudności interpretacyjnych w ustaleniu spójnego wzorca funkcjonowania poznawczego dziecka w trakcie i po zakończeniu leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej. Wyniki uzyskiwane przez dzieci narażone na promieniowanie czaszki połączone z chemioterapią lub leczone wyłącznie chemioterapią wymagają oddzielnego omówienia. Dodatkowymi problemami metodologicznymi w prowadzonych dotychczas badaniach jest często występujący brak grup porównawczych, brak oceny przedchorobowego funkcjonowania poznawczego, a także ograniczenia radiologiczne czy też neurobehawioralne, które utrudniają rzetelną ocenę wpływu leczenia ALL na funkcje kognitywne (Dodzik, Fulton, 2015). Pomimo tego, w ostatnich latach przeprowadzono szereg badań, które przedstawiają wyniki z różnych programów terapeutycznych stosowanych na świecie, wykazując występowanie następstw neurokognitywnych u dzieci wyleczonych z ALL, głównie w zakresie (rysunek 6): funkcjonowania intelektualnego, pamięci, uwagi, koordynacji wzrokowo-ruchowej i funkcji wzrokowo-przestrzennych, funkcji wykonawczych oraz umiejętności szkolnych (Campbell, Scaduto i in., 2009; Chidambaram, Seshachalam, Elangovan, Rajendranath, 2014; Dodzik, Fulton, 2015; Lofstad, Reinjfjell, Hestad, Diseth, 2009; Zając-Spychała, 2014). W przeglądzie badań Cheung i Krull (2015) podają, że istnieje niewiele prac dotyczących następstw poznawczych po leczeniu wyłącznie chemioterapią, a dodatkowo prezentowane dane pozostają niejednoznaczne.

Moleski (2000) wyodrębnia bezpośrednio i odległe następstwa leczenia ALL. Następstwa bezpośrednio to te, które pojawiają się w trakcie pierwszego roku leczenia i prawdopodobnie mają charakter przejściowy, natomiast następstwa odległe to nieprawidłowości, które mogą wystąpić od kilku miesięcy do kilku lat po zakończeniu leczenia, a ich przebieg może być postępujący. Zdarza się, że są nieodwracalne. Większość prowadzonych badań obejmuje odległe następstwa w postaci deficytów poznawczych, natomiast niewiele jest danych na temat bezpośrednich konsekwencji leczenia (Cheung, Krull, 2015; Jacola i in., 2016; Krull, Zhang i in., 2013; Zając-Spychała i in., 2017, 2020). Wśród bezpośrednich następstw leczenia w postaci problemów neuropoznawczych u dzieci z ALL leczonych wyłącznie chemioterapią autorzy wymieniają: problemy w zakresie szybkości psychomotorycznej, pamięci roboczej (Krull, Hockenberry, Micketova, Carey, Moore, 2013), deficyty w zakresie uwagi (Carey i in., 2007; Chidambaram, Seshachalam, Elangovan, Rajendranath, 2014; Jacola i in., 2016). Natomiast odległe deficyty w funkcjonowaniu neurokognitywnym wiążane są głównie z funkcjami poznawczymi wyższego rzędu, jak np. funkcje wykonawcze (Cheung, Krull, 2015).



Rysunek 6. Obszary występowania następstw poznawczych w wyniku leczenia ALL u dzieci. Opracowanie własne na podstawie: Carey i in., 2007; Cheung, Krull, 2015; Chidambaram i in., 2014; Jacola i in., 2016; Krull, Hockenberry i in., 2013; Krull, Zhang i in., 2013; Zając-Spychała i in., 2017, 2020).

2.5.1. Inteligencja

Badania dostępne w literaturze przedmiotu dotyczące odległych następstw neuropoznawczych leczenia ALL u dzieci początkowo obejmowały głównie funkcjonowanie intelektualne jako efekt stosowania radioterapii w wysokich dawkach (18 i 24 Gy) w połączeniu z chemioterapią. Przeprowadzona przez Campbell i in. (2007) metaanaliza 28 badań wykazała obniżony poziom funkcjonowania intelektualnego (zarówno w skalach słownych, jak i bezsłownych) u dzieci kilka lat po zakończeniu leczenia ALL z wykorzystaniem radioterapii w wysokich dawkach i chemioterapii w porównaniu do dzieci leczonych bez profilaktycznego napromieniania czaszki. Giralt i in. (1992) przedstawiają wyniki badań, obejmujących: dzieci z ALL leczone wyłącznie chemioterapią vs chemioterapią w połączeniu z radioterapią OUN (24 Gy) - kilka lat po zakończeniu leczenia, a także dwie grupy kontrolne: bliskich dzieci z ALL i dzieci leczone z powodu guzów litych (bez leczenia ukierunkowanego na OUN). Wyniki wskazują, że wszyscy pacjenci z ALL wykazywali średnie ilorazy inteligencji o około 12 punktów niższe od zdrowego rodzeństwa i dzieci z guzami litymi. Autorzy wskazali również na zasadność wprowadzania jako grupy porównawczej dzieci leczonych z powodu nowotworów, których leczenie nie obejmuje OUN, tłumacząc, że codzienne życie i edukacja

w tej grupie pacjentów, ulega zakłóceniu w podobnym stopniu, jak u dzieci z ALL, więc kontrolowanie tego wskaźnika pozwala ocenić wpływ samego leczenia na funkcjonowanie poznawcze.

Moleski (2000) przeprowadziła przegląd badań (z lat 80. i 90. XX w.) dotyczących odległych następstw poznawczych dzieci wyleczonych z ALL z wykorzystaniem MTX i RTX w wysokich dawkach lub jedynie MTX. Autorka wskazuje, że dwie trzecie z przeanalizowanych 33 publikacji wykazały obniżenie funkcjonowania w zakresie co najmniej jednego lub więcej aspektu inteligencji, przy czym część badań nie wykazała różnic w funkcjonowaniu intelektualnym pacjentów napromienianych w porównaniu do leczonych wyłącznie MTX. Wszystkie badania wykazywały jednak niższe wyniki pacjentów z ALL w porównaniu do ich zdrowych krewnych, co wskazuje na konieczność wprowadzania odpowiednio dobranej grupy kontrolnej, a nie bazowania jedynie na normach zamieszczonych w podręcznikach do testów.

Obniżenie w zakresie funkcjonowania intelektualnego w następstwie zastosowanej radioterapii w dawce 12 lub 18 Gy u dzieci wyleczonych z ALL kilka lat po zakończeniu terapii w porównaniu z dziećmi, u których stosowano wyłącznie chemioterapię stwierdzili również Langer i in. (2002). Wykazali, że pacjenci napromieniani osiągają niższe wyniki zarówno w skali pełnej i słownej, a także w zakresie czynnika odporność na dystraktory, natomiast nie stwierdzono różnic w skali bezsłownej. Również Anderson, Godber, Smibert, Weiskop, Ekert (2004) wykazują obniżenie wyników w zakresie globalnego funkcjonowania intelektualnego pacjentów napromienianych (18 Gy) w porównaniu do dzieci leczonych wyłącznie chemioterapią oraz ich zdrowych rówieśników.

Lofstad, Reinfjell, Hestad i Diseth (2009) porównywali funkcjonowanie intelektualne ozdrowieńców leczonych z powodu ALL wyłącznie chemioterapią z ich zdrowymi rówieśnikami. Autorzy wykazali, że pacjenci z ALL osiągają znacznie niższe rezultaty w sześciu na siedem skalach testu WISC-III, w tym: iloraz inteligencji w skali pełnej, słownej i bezsłownej, a także czynniki: rozumowanie werbalne, odporność na dystraktory i szybkość przetwarzania informacji. Autorzy zaznaczają, że deficyt w grupie ozdrowieńców ALL był najbardziej uderzający i spójny dla wskaźników werbalnych i wskaźników uwagi, a ponadto niższe wyniki uzyskano w przypadku złożonych zadań związanych z rozwiązywaniem problemów wzrokowo-przestrzennych i szybkości przetwarzania.

Harila, Winqvist, Lanning Bloigu i Harila-Saari (2009) zbadali młodych dorosłych po upływie średnio 20 lat od postawienia diagnozy ALL, leczonych w dzieciństwie z zastosowaniem radioterapii w wysokich dawkach, wyłącznie chemioterapii oraz grupy

kontrolnej dzieci zdrowych. Statystycznie istotnie niższe od grupy kontrolnej wyniki uzyskali byli pacjenci, u których stosowano radioterapię w zakresie: werbalnego i niewerbalnego ilorazu inteligencji, pamięci, uwagi i funkcji motorycznych. Natomiast byli pacjenci leczeni chemioterapią wykazali lepszy poziom funkcjonowania, jednak istotnie statystycznie niższy od grupy kontrolnej.

W badaniach Zając-Spychały (2014) porównywano poziom funkcjonowania intelektualnego ozdrowieńców po przebytej ALL, leczonych z zastosowaniem radioterapii w dawce 12 Gy, jak i wyłącznie chemioterapią oraz grupy kontrolnej - pacjentów z rozpoznaną *de novo* ALL w trakcie leczenia. Autorka wykazała, że wszyscy pacjenci po zakończonym leczeniu uzyskali istotnie niższe ilorazy inteligencji w skali pełnej, ale również w skali bezsłownej. W skali słownej nie odnotowano różnic pomiędzy grupami. Ponadto pacjenci poddawani radioterapii nie różnili się w zakresie funkcjonowania intelektualnego od dzieci leczonych wyłącznie chemioterapią.

W jednym z największych dotychczasowych prospektywnych badań dotyczących wyników badań neuropsychologicznych wśród dzieci z ALL Halsey i in. (2011) ocenili 866 dzieci (555 pacjentów i 311 dzieci zdrowych) w trzech momentach w leczeniu: 5 miesięcy, 3 i 5 lat po rozpoczęciu leczenia. W pierwszym etapie badania nie zaobserwowano różnic między pacjentami leczonymi z powodu ALL a dziećmi zdrowymi w zakresie funkcjonowania intelektualnego, natomiast po upływie 3 i 5 lat pacjenci z białaczką uzyskali istotnie niższe wyniki od dzieci zdrowych, zarówno w skali pełnej, słownej i bezsłownej. Wyniki w teście inteligencji nie były związane z płcią, wiekiem (<5 lat lub >5 lat) ani intensywnością stosowanego leczenia (grupa standardowego ryzyka: chemioterapia systemowa lub chemioterapia systemowa + dokanałowa; grupa wysokiego ryzyka: chemioterapia systemowa + dokanałowa *vs* radioterapia). Autorzy sugerują konieczność uwzględniania w badaniach zindywidualizowanych czynników ryzyka wystąpienia deficytów neurokognitywnych w następstwie leczenia ALL u dzieci.

Niektórzy autorzy uzyskują jednak wyniki, które świadczą, że stosowanie RTX w połączeniu z MTX ani wyłącznie MTX, nawet w wysokich dawkach nie przyczynia się do obniżenia ilorazu inteligencji (Krull i in., 2016; Waber i in., 2007; Kingma i in., 2002). Jacola i in. (2016) przeprowadzili podłużne badania obejmujące funkcjonowanie neurokognitywne, którymi objęli 339 pacjentów z rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną. Pacjenci zostali przebadani trzykrotnie – w 6. tygodniu indukcji remisji, 120 tygodni po zakończeniu konsolidacji, a także 2 lata po zakończeniu leczenia podtrzymującego. Wyniki wskazują, że ozdrowieńcy na ostatnim etapie badania nie wykazywali deficytów w zakresie inteligencji

(w porównaniu z normami). Badacze wskazują jednak na występowanie zróżnicowania wyników po uwzględnieniu kryteriów, takich jak intensywność leczenia.

2.5.2. Pamięć i tempo przetwarzania informacji

Deficyty pamięci były jednymi z najważniejszych odkryć we wczesnych badaniach nad funkcjonowaniem neuropsychologicznym dzieci z ALL. Brouwers, i in. (1985) ocenili 23 dzieci z ALL po zakończeniu terapii, leczonych chemioterapią dokanałową i RTX. Wykorzystano obrazowanie mózgu metodą tomografii komputerowej i testy neuropsychologiczne, a wyniki wskazywały, że pacjenci z nieprawidłowościami strukturalnymi wykazywali znacznie mniejszy zakres pamięci oraz jej mniejszą trwałość.

Zając-Spychała (2014) w swoich badaniach wykazała występowanie odległych następstw leczenia wyłącznie chemioterapią, jak i chemioterapią wraz z radioterapią w dawce 12 Gy u dzieci z ALL, w postaci zaburzeń pamięci. Ozdrowieńcy wykazywali deficyty w zakresie pamięci krótko-, jak i długotrwałej, słuchowo-werbalnej oraz wzrokowo-przestrzennej, w porównaniu z grupą kontrolną (dziećmi rozpoczynającymi leczenie). Natomiast zdolność uczenia się i zapamiętywania nowego materiału była zaburzona (spłaszczona krzywa uczenia się) jedynie w grupie dzieci leczonych wyłącznie radioterapią, co może być związane z deficytami w zakresie szybkości przetwarzania informacji w tej grupie.

Monje i in. (2013) stwierdzili problemy w zakresie pamięci epizodycznej (w zadaniach wymagających wzrokowego rozpoznawania) u ozdowieńców, niezależnie od zastosowanego leczenia (chemioterapia lub radioterapia i chemioterapia) w porównaniu z grupą kontrolną, łącząc występujące u byłych pacjentów problemy w zakresie pamięci ze wzrostem aktywacji w rejonie hipokampa. Natomiast przeprowadzone przez Kingma i in. (2002) badania longitudinalne, przeprowadzone trzykrotnie od momentu diagnozy do ok. kilku lat po zakończeniu leczenia, nie wykazują obniżenia funkcjonowania w zakresie pamięci u dzieci z ALL.

Wyniki odnośnie tempa przetwarzania informacji wskazują, że stosowanie wyłącznie chemioterapii wiąże się z osłabieniem tempa procesów umysłowych, co może być efektem zmniejszenia objętości istoty białej (Buizer i in., 2009; Waber i in., 2007; Temming, Jenney, 2010; Schatz, Kramer, Ablin, Matthay, 2000). Krull, Brinkman i in. (2013) wykazali, że chemioterapia ma negatywny wpływ na szybkość przetwarzania i wykazali zwolnienie tempa operacji umysłowych o 3% na każdy 1 g/m² metotreksatu stosowanego dożylnie.

2.5.3. Uwaga

Problemy w zakresie uwagi często są stwierdzane u dzieci jako odległe konsekwencje leczenia ALL, jednak Dodzik i Fulton (2015) wskazują, że określenie rodzaju tych deficytów jest utrudnione z uwagi na różnorodność stosowanych metod pomiaru w poszczególnych badaniach. Część autorów próbuje określać zaburzenia uwagi u dzieci z ALL w odniesieniu do kryteriów ADHD zawartych w DSM-IV, podczas gdy inni stosują różnorodne metody służące do oceny aspektów uwagi.

W badaniu Kahalley i in. (2011) oceniali ozdrowieńców nowotworów wieku dziecięcego (ALL i nowotwory OUN) pod kątem spełniania kryteriów ADHD lub wtórnego ADHD. W tym celu ozdrowieńcy poddani byli badaniu, składającemu się z ustrukturalizowanego wywiadu, testu sprawdzającego zdolność podtrzymywania uwagi oraz skalę oceny zachowania. Wyniki wskazują, że jedynie 9% badanych dzieci spełniało kryteria diagnostyczne ADHD. Podobne rezultaty dzieci osiągały w zakresie testu uwagowego, natomiast grupę charakteryzowały podwyższone wyniki w skali zachowań. Autorzy podkreślają, że stwierdzanych u dzieci deficytów uwagi nie powinno się rozpatrywać w kategoriach diagnostycznych ADHD. Alderson i Mullins (2011) dodają, że nieodpowiednim jest łączenie odległych następstw leczenia ALL w postaci dyfunkcji uwagi oraz ADHD ze względu na odmienną ich etiologię, nasilenia objawów, rokowania, co będzie skutkowało różnicami w podejmowanych oddziaływaniach terapeutycznych.

Początkowo badacze koncentrowali się na ocenianiu funkcjonowania intelektualnego ozdrowieńców, dlatego niewiele jest dostępnych badań sprawdzających różne aspekty uwagi u dzieci z ALL. Deficyty stwierdzone u pacjentów leczonych wysokimi dawkami metotreksatu występują w aspektach: pola, zakresu, selektywności, przerzutności i trwałości (Lofstad i in., 2009; Buizer, de Sonnevill, van den Heuvel-Eibrink, Veerman, 2005; Zajac-Spychała, 2014). Reddick i in. (2006) wykazali, że dzieci leczone chemioterapią w połączeniu z radioterapią oraz wyłącznie chemioterapią wykazują deficyty (w odniesieniu do norm) w zakresie podtrzymywania i selektywności uwagi, co według autorów może być powiązane z obniżeniem funkcjonowania w zakresie pamięci roboczej i tempa przetwarzania informacji. Anderson i in. (2004) wskazują na występowanie deficytów w postaci szybkości psychomotorycznej, selektywności i przerzutności uwagi u dzieci napromieniowanych (18 Gy), natomiast dzieci leczone wyłącznie chemioterapią wykazują obniżenie funkcjonowania jedynie w zakresie podtrzymywania uwagi w porównaniu do ich zdrowych rówieśników. Jacola i in. (2016) w podłużnym badaniu dzieci z ALL, uwzględniającym trzy etapy: w trakcie terapii indukcyjnej,

120 tygodni po zakończeniu konsolidacji oraz 2 lata po zakończeniu podtrzymywania leczenia, wykazali obniżenie funkcjonowania w zakresie podtrzymywania uwagi, pomimo nieznacznej poprawy w tym zakresie bezpośrednio po zakończeniu leczenia podtrzymującego. Również Conklin i in. (2012) wykazali, że problemy z podtrzymywaniem uwagi to najbardziej charakterystyczny deficyt występujący u dzieci w następstwie leczenia ALL. Z kolei Firoozi i Azadfar (2017) nie potwierdzają obniżenia wyników w zakresie podtrzymywania uwagi u dzieci leczonych chemioterapią w porównaniu ze zdrowymi rówieśnikami.

Buizer, de Sonnevile, van den Heuvel-Eibrink i Veerman (2005) badali funkcje uwagi u dzieci rok po zakończeniu leczenia ALL (grupa standardowego i intensywnego ryzyka, leczone wyłącznie chemioterapią), dzieci z guzem Wilmsa, a także dzieci zdrowe. Badania wykazały, że dzieci z ALL cechują subtelne deficyty w zakresie uwagi oraz przetwarzania informacji, w porównaniu do dwóch pozostałych grup, przy czym głębsze deficyty ujawniały te dzieci z ALL, które leczone były bardziej zintensyfikowaną chemioterapią (głównie w zakresie podtrzymywania uwagi, kontroli wzrokowo-ruchowej i przerzutności uwagi). Dzieci z guzem Wilmsa, również leczone chemioterapią, ale jedynie systemową (bez leczenia ukierunkowanego na OUN), nie wykazywały różnic w zakresie uwagi w porównaniu z dziećmi zdrowymi.

Mennes i in. (2005), przeprowadzili badanie z wykorzystaniem baterii do badania uwagi, które wykazało, że dzieci wyleczone z ALL (przy zastosowaniu wyłącznie chemioterapii) na zbliżonym do dzieci zdrowych poziomie radzą sobie z zadaniami wymagającymi podtrzymywania uwagi, hamowania reakcji, jednak gorsze rezultaty uzyskali pod względem przetwarzania informacji wizualnych – głównie w zakresie tempa przetwarzania. Z kolei Lofstad i in. (2009) wykazali, że pacjenci wyleczeni z ALL, u których stosowano wyłącznie chemioterapię w porównaniu do zdrowych rówieśników gorzej radzą sobie z zadaniami wymagającymi odporności na dystraktory.

U podłoża zaburzeń uwagi, a szczególnie jej trwałości leży zmniejszona szybkość przetwarzania informacji w OUN, co wtórnie wpływa na efektywność tego przetwarzania. Zaburzenia w tym zakresie mogą być związane ze zmniejszonymi rezerwami wydolności funkcji poznawczych, co z kolei może być związane z mniejszą objętością istoty białej (Jansen i in., 2008).

2.5.4. Koordynacja wzrokowo-ruchowa, funkcje wzrokowo-przestrzenne i motoryczne

Badania przeprowadzone przez Mahone, Prahme, Ruble, Mostofsky i Schwartz (2007) wykazują, że ozdrowieńcy, leczeni wyłącznie chemioterapią w porównaniu z dziećmi zdrowymi przejawiają trudności w zakresie koordynacji wzrokowo-ruchowej. Hockenberry i in. (2007) przeprowadzili badanie podłużne wśród dzieci z ALL z grup: niskiego, standardowego i wysokiego ryzyka. Badania przeprowadzono trzykrotnie – na początku leczenia, w pierwszym i drugim roku leczenia. Wyniki wskazują na znaczące zmniejszenie szybkości motorycznej w punkcie wyjściowym u pacjentów leczonych chemioterapią, niezależnie od grupy ryzyka deficyty utrzymywały się w trakcie terapii (w drugim roku leczenia). Ponadto początkowo deficyty koordynacji wzrokowo-ruchowej nie ujawniły się w badaniu, ale pojawiły się w pierwszym roku, a następnie ulegały obniżeniu. Te deficyty nie były związane z ogólnymi spadkami ilorazu inteligencji.

Inne badanie (Kunin-Batson, Kadan-Lotick i Neglia, 2014), w którym oceniano pacjentów leczonych w dzieciństwie z powodu ALL, średnio 9 lat od diagnozy, wykazało łagodne trudności neurokognitywne, z problemami związanymi z werbalnymi zdolnościami poznawczymi i integracją wzrokowo-ruchową. Jansen i in. (2008) w prospektywnych badaniach przeprowadzonych wśród pacjentów leczonych wyłącznie chemioterapią w trzech momentach (po rozpoczęciu leczenia, 3-6 miesięcy po zakończeniu leczenia oraz około 2 lata po zakończeniu leczenia) wykazali, że poziom funkcjonowania neuropsychologicznego pacjentów po przebyciu leczenia jest zbliżony do funkcjonowania w tym zakresie ich krewnych, z wyłączeniem problemów występujących u pacjentów w zakresie funkcji wzrokowo-motorycznych, zwłaszcza w obrębie motoryki małej po zakończonym leczeniu. Autorzy stwierdzone deficyty wiążą z neuropatią po zastosowaniu winkrystyny.

2.5.5. Funkcje wykonawcze

Cheung i Krull (2015) podkreślają, że deficyty w zakresie funkcji wykonawczych są najbardziej charakterystycznym następstwem stosowania intensywnej chemioterapii u pacjentów z ALL. Jednak w czasie, gdy stosowano wysokie dawki radioterapii jako profilaktykę OUN badania neurokognitywnych następstw koncentrowały się głównie wokół badania inteligencji, dlatego też większość prac obejmuje dzieci leczone wyłącznie chemioterapią.

Schatz i in. (2000) oceniali funkcjonowanie poznawcze dzieci po zakończeniu leczenia (co najmniej 30 miesięcy w remisji), którzy otrzymywali radioterapię w dawce 18 lub 24 Gy,

dzieci leczonych wyłącznie chemioterapią oraz grupy kontrolnej dzieci zdrowych. Deficyty pamięci operacyjnej były stwierdzone w obydwu grupach dzieci z ALL, przy czym najgłębsze - w grupie dzieci napromienianych, w porównaniu z dobranymi pod względem wieku dziećmi zdrowymi. Podobne rezultaty otrzymała Zajac-Spychała (2014), która wykazała, że ozdrowieńcy osiągnęli znacznie niższe wyniki w zakresie funkcji wykonawczych w porównaniu z grupą dzieci rozpoczynających leczenie, a funkcjonowanie w tym zakresie było znacznie gorsze u tych dzieci, u których zastosowano napromienianie (12 Gy) niż dzieci leczonych bez radioterapii.

Ashford i in. (2010) badali pacjentów z ALL dwa lata po zakończonej konsolidacji leczenia, porównując pacjentów otrzymujących niskie dawki metotreksatu z dziećmi otrzymującymi terapię trójlekową dokanałowo, pod względem poziomu funkcjonowania poznawczego. Badania wykazały deficyty w zakresie uwagi i pamięci roboczej w obydwu grupach pacjentów, w porównaniu z normami testu WISC-III, przy nieodbiegającym od normy ogólnym ilorazie inteligencji. Autorzy zaznaczają, że pamięć robocza jest szczególnie wrażliwa na neurotoksyczność leczenia, wykrywając jednocześnie potencjalne nieścisłości przy ocenianiu jedynie globalnej inteligencji u dzieci z ALL.

Campbell, Scaduto i in. (2009) wykazali obniżenie funkcjonowania w zakresie funkcji wykonawczych ozdrowieńców, którzy leczeni byli wyłącznie chemioterapią w porównaniu z grupą kontrolną dzieci zdrowych. Deficyty w zakresie funkcji wykonawczych obejmowały jedynie pamięć roboczą, natomiast w zakresie hamowania reakcji, elastyczności poznawczej i samokontroli nie stwierdzono różnic między dziećmi. Firoozi i Azadfar (2017) z kolei wykazali, że u dzieci z ALL leczonych chemioterapią (będących w trakcie lub po zakończeniu leczenia) występują deficyty w zakresie pamięci roboczej i funkcji wykonawczych.

Oliveira-Gomes, Leite, Garcia, Maranhão i Hazin (2012) podają, że dzieci z ALL leczone wyłącznie chemioterapią wykazują łagodne deficyty poznawcze (zarówno bezpośrednio, jak i odległe), które mogą ograniczać wyniki w szkole, znalezienie pracy, autonomię i jakość życia. W przeprowadzonym przez nich badaniu zarówno pacjenci w trakcie leczenia, jak i pacjenci będący przynajmniej rok po jego zakończeniu wykazali trudności w zakresie: funkcji wykonawczych, strategii rozwiązywania problemów, samoregulacji, elastyczności poznawczej i hamowania reakcji. W norweskim badaniu ozdrowieńców leczonych z powodu ALL wyłącznie chemioterapią (Kanellopoulos i in., 2016), przy nieodbiegającym od grupy kontrolnej globalnym funkcjonowaniu intelektualnym, stwierdzono wolniejsze tempo przetwarzania informacji, funkcji wykonawczych i pamięci roboczej. Jest to zgodne z wynikami przeglądu badań przeprowadzonego przez Cheunga i Krulla (2015), który

wykazał, że u ozdowieńców leczonych w przeszłości na ALL występują trudności w zakresie koncentracji uwagi, szybkości przetwarzania i funkcji wykonawczych. Inni autorzy zgłaszali możliwe odległe następstwa w postaci zaburzeń fluencji słownej (Espy i in., 2001).

W badaniach Walsh i in. (2015), porównywano poziom funkcji wykonawczych w codziennym życiu ozdowieńców z grupy standardowego ryzyka wznowy ALL (SR-ALL) oraz dzieci zdrowych (grupa kontrolna). Poziom funkcji wykonawczych określany był na podstawie oceny rodziców, którzy wypełniali kwestionariusz *Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF)*. Wyniki wskazują, że ozdowieńcy w porównaniu z grupą dzieci zdrowych wykazywali zbliżony poziom funkcji wykonawczych (globalnie), natomiast obniżenie stwierdzono w zakresie specyficznych zdolności, jak: elastyczność poznawcza, kontrola emocjonalna, inicjacja poznawcza i pamięć robocza.

Liu i in. (2018) przeprowadzili badania longitudinalne mające na celu sprawdzenie, czy obserwowane przez rodziców deficyty w zakresie podtrzymywania uwagi u dzieci na koniec leczenia chemioterapeutycznego są powiązane z występowaniem u nich deficytów poznawczych (m.in. funkcji wykonawczych, uwagi, szybkości psychomotorycznej) kilka lat po zakończeniu leczenia. Wyniki sugerują, że u ozdowieńców występują deficyty funkcji wykonawczych jako długofalowe następstwa leczenia, a ponadto deficyty wykonawcze były związane z większymi dawkami metotreksatu podawanego dożylnie i/lub dokanałowo. Nie stwierdzono natomiast zależności z deklarowanymi na koniec leczenia problemami dzieci w podtrzymywaniu uwagi. Autorzy tłumaczą, że problemy uwagowe na zakończenie leczenia są raczej ostrą reakcją na sam proces terapii i ulegają poprawie w czasie, natomiast nie mają wpływu na występowanie dysfunkcji wykonawczych w przyszłości.

2.5.6. Umiejętności szkolne

Badania nad funkcjonowaniem poznawczym dzieci wyleczonych z ALL (po napromienianiu lub wyłącznie chemioterapii) obejmują również analizę ich osiągnięć szkolnych. Autorzy wskazują, że na umiejętności edukacyjne może mieć wpływ wiele stresorów związanych z prowadzonym leczeniem białaczki, takich jak: częste hospitalizacje, długotrwałość leczenia, zmęczenie, itp. Wiele komplikacji i opóźnień w zakresie edukacji ujawnia się w momencie, gdy dziecko wraca do szkoły lub przedszkola po zakończonym leczeniu ALL (Dodzik i Fulton, 2015).

Anderson, Smibert, Ekert i Godber (1994) w prowadzonym badaniu próbowali kontrolować wpływ stresu związanego z leczeniem nowotworu poprzez włączenie jako jednej z grup kontrolnych grupy dzieci chorych na nowotwór nie wymagający leczenia

ukierunkowanego na OUN. Badania obejmowały ocenę odległych następstw. Wyodrębniono w ramach badań trzy grupy: 100 dzieci z ALL leczonych MTX i RTX (18–24 Gy), 50 dzieci z ostrą białaczką szpikową, limfoblastyczną lub z guzami złośliwymi, wymagającymi leczenia wyłącznie chemioterapią (MTX), a także 100 zdrowych dzieci z grupy kontrolnej, z uwzględnieniem czynników demograficznych, w tym statusu społeczno-ekonomicznego. Wszystkie dzieci poddano badaniu testem inteligencji (WISC-R), testem osiągnięć (*Wide Range Achievement Test - Revised*) i listą kontrolną zachowań wypełnianą przez rodziców (*Child Behaviour Checklist*). Przy obniżonym ilorazie inteligencji w grupie dzieci leczonych RTX i MTX, w porównaniu do dzieci leczonych wyłącznie MTX i dzieci zdrowych, grupa dzieci napromienianych uzyskała istotnie niższe wyniki w testach osiągnięć (zarówno w zakresie czytania, pisania, jak i matematyki). Badania wykazały, że dzieci leczone wyłącznie MTX wykazywały zbliżony do zdrowych rówieśników poziom zarówno w zakresie funkcjonowania intelektualnego, jak i osiągnięć szkolnych. Natomiast wykazano, że obydwie grupy dzieci leczonych z powodu nowotworu wykazywały wyższy poziom lęku, więcej problemów w funkcjonowaniu społecznym, uwadze oraz niższe wyniki w funkcjonowaniu szkolnym. Autorzy podkreślają, że uzyskane przez nich wyniki pozwalają uznać, że występujące u dzieci obniżenie funkcjonowania poznawczego nie jest związane ze stresem towarzyszącym leczeniu przeciwnowotworowemu.

Podłużne badania przeprowadzone przez Espy i in. (2001) wśród dzieci po zakończonym leczeniu ALL (8 miesięcy, 2 i 4 lata po zakończeniu terapii), z wykorzystaniem wyłącznie chemioterapii, wskazują na obniżenie wyników w zakresie arytmetyki, natomiast nie zaobserwowano różnic w zakresie czytania, literowania i kompetencji językowych. Kaemingk, Carey, Moore, Herzer i Hutter (2004) w swych badaniach potwierdzają osłabienie wyników w zakresie umiejętności matematycznych dzieci leczonych z powodu ALL, zwracając jednocześnie uwagę na mechanizm problemów. W ocenie autorów dzieci mają trudność ze stosowaniem operacji matematycznych, wykonywaniem obliczeń w pamięci i ich zastosowania, co według autorów można interpretować w kategoriach dyskalkulii. Wykazano również związek u dzieci z ALL pomiędzy obniżeniem umiejętności matematycznych a deficytami pamięci i szybkości psychomotorycznej, natomiast w grupie dzieci zdrowych umiejętności matematyczne korelowały z podstawowymi umiejętnościami czytania oraz koordynacją wzrokowo-ruchową. W niniejszych badaniach dzieci z ALL wykazywały również trudności w zakresie czytania.

Brown i in. (1996) przeprowadzili prospektywną analizę wśród 38 dzieci z rozpoznaniem ALL lub AML, leczonych z wykorzystaniem chemioterapii ukierunkowanej

na OUN w porównaniu z 25 dzieci z innymi rodzajami nowotworu, bez leczenia ukierunkowanego na OUN. Obserwację prowadzono przez 3 lata. Dzieci leczone chemioterapią dokanałową opuściły w ciągu 3-letniej obserwacji więcej dni w szkole, co może wynikać z większej intensywności i neurotoksyczności leczenia w tej grupie pacjentów. W grupie pacjentów leczonych wyłącznie chemioterapią systemową średni iloraz inteligencji uległ wzrostowi w ciągu trzech lat, a poziom osiągnięć szkolnych nie uległ zmianom, natomiast dzieci, leczone dokanałowo po 3 latach wykazały zbliżony średni iloraz inteligencji, jednak poziom osiągnięć szkolnych w tej grupie znacznie się obniżył (w zakresie czytania, pisania i arytmetyki).

Podłużne badania wśród ozdrowieńców leczonych w przeszłości z powodu ALL i uczestniczące w *Childhood Cancer Survivor Study* (CCSS) wykazały związek między obniżeniem zdolności intelektualnych a bezrobociem i słabszymi osiągnięciami edukacyjnymi (Krull, Brinkman i in., 2013).

2.5.7. Wyniki badań neuropsychologicznych a wyniki neuroobrazowania i markery biologiczne

Pojawiają się prace mające na celu powiązanie deficytów neuropoznawczych ze zmianami neuroanatomicznymi i funkcjonalnymi w następstwie leczenia ALL u dzieci. W metaanalizie badań obejmujących dzieci leczone w przeszłości z powodu ALL wyłącznie chemioterapią, Hearps i in. (2017) przedstawiają zależności pomiędzy funkcjami poznawczymi a stanem OUN ocenianym metodami neuroobrazowania. Ashford i in. (2010) podają, że obecność leukoencefalopatii negatywnie koreluje z poziomem uwagi oraz pamięci operacyjnej. Inni badacze wykazali zależności również w strukturach podkorowych. Genschaft i in. (2013) wskazują, że zmniejszona objętość ciała migdałowatego związana jest z obniżeniem w zakresie zdolności do kodowania i utrzymywania w pamięci informacji werbalnych, a także podtrzymywania uwagi. Natomiast zmniejszona objętość hipokampa jest związana ze zmniejszoną zdolnością do kodowania i utrzymywania w pamięci informacji figuralnych. Zmniejszona objętość jądra ogoniastego jest związana ze zmniejszoną zdolnością podtrzymywania uwagi.

Reddick i in., (2006) wykazali, że objętość istoty białej koreluje z funkcjonowaniem poznawczym – mniejsza objętość istoty białej jest związana z deficytami w zakresie inteligencji, uwagi i osiągnięć szkolnych. Z kolei Zajac-Spychała (2014) w swych badaniach wykazała istnienie związku objętości hipokampa i gałki bladej z ilorazem inteligencji w skali pełnej oraz słownej, a funkcje wykonawcze istotnie korelowały z objętością jądra ogoniastego.

Wykazano również istotną zależność pomiędzy całkowitą objętością mózgu a fluencją słowną (głównie semantyczną) oraz ilorazem inteligencji w skali bezsłownej. Natomiast w badaniach Duffner i in. (2014) nie stwierdzono zależności pomiędzy całkowitą objętością mózgu a funkcjonowaniem poznawczym.

Badania prowadzone przez Krulla i in. (2016) z wykorzystaniem funkcjonalnego rezonansu magnetycznego (fMRI) wskazują na występowanie u ozdowieńców po przebytej ALL, leczonych wyłącznie chemioterapią, zwiększonej aktywacji w obszarach płatów czołowych mózgu podczas wykonywania zadań angażujących uwagę i funkcje wykonawcze. Im wyższa była zastosowana u dziecka dawka HD MTX, tym większa była aktywność widoczna w fMRI w obszarach czołowych i podkorowych (okolica czołowa oraz przednia część zakrętu obręczy, jądra ogoniaste i skorupa), co może sugerować kompensacyjne zmiany w funkcjonowaniu mózgu. Ekspozycja na HD MTX nie była związana z aktywacją mózgu w obszarach ciemieniowych czy skroniowych. Funkcjonalne zakłócenia wykazali również Edelman i in. (2013) – stwierdzono istotny związek między zwiększoną aktywacją neuronów w lewym dolnym zakręcie czołowym a zdolnością do rozpoznawania par słów. Natomiast Kesler i in. (2014) wskazują na zakłócenia sieci neuronalnej w grupie osób leczonych na ALL w dzieciństwie.

Rośnie zainteresowanie badaczy powiązaniem pomiędzy nie tylko zmianami strukturalnymi i funkcjonalnymi w OUN a funkcjonowaniem poznawczym, ale również oceną związków pomiędzy funkcjami neuropoznawczymi i markerami biologicznymi oznaczanymi w toku leczenia, jak i po przebytej terapii ALL (Cheung i in., 2016). W ostatnich badaniach sprawdzano rolę polimorfizmów genetycznych wpływających na kluczowe szlaki enzymatyczne związane z farmakokinetyką lub farmakodynamiką leczenia nowotworu (np. dostępność kwasu foliowego, poziom homocysteiny, stres oksydacyjny), które mogą wpływać na funkcjonowanie neuropoznawcze po zakończeniu terapii (Kadan-Lottick, Kunin-Batson, 2015).

Jedno z badań Kamdar i in. (2011) wykazało związek między polimorfizmami szlaku kwasu foliowego a zgłaszanymi przez rodziców problemami z uwagą i bezpośrednimi pomiarami tempa przetwarzania i podtrzymywania uwagi u osób, które były leczone w dzieciństwie z powodu ALL, wyłącznie chemioterapią. Badanie Krull, Bhojwani i in., (2013) wykazało, że polimorfizmy syntazy metioninowej były związane ze słabszymi wynikami w zakresie uwagi i mniejszą szybkością reakcji. Specyficzne problemy z uwagą po terapii przeciwnowotworowej były również związane z polimorfizmami transferazy S glutationu. Badanie to dodatkowo sprawdzało polimorfizmy spoza szlaków leczenia (np. apolipoproteina

E i monoaminooksydazę A) i uzyskano powiązania ze specyficznymi aspektami uwagi u dzieci wyleczonych z ALL, co sugeruje, że grupa ozdowieńców może mieć predyspozycje genetyczne, które modyfikują reakcję na stres fizjologiczny i integralność OUN (Krull, Bhojwani i in., 2013).

W badaniu Carona i in. (2009) sprawdzano związek między stresem oksydacyjnym (stężenie fosfatydylocholiny w płynie mózgowo-rdzeniowym) a funkcjami wykonawczymi podczas chemioterapii. Pomiaru fosfolipidów dokonano w trakcie leczenia, natomiast funkcje wykonawcze badano dwukrotnie – po zakończonej terapii indukcyjnej oraz po zakończonym leczeniu. Uzyskane wyniki wykazały, że podwyższony poziom stresu oksydacyjnego koreluje z problemami w zakresie funkcji wykonawczych (pamięć robocza, umiejętność organizacji materiału, uwaga) sprawdzanych po zakończonym leczeniu, natomiast nie stwierdzono związku między stresem oksydacyjnym a poziomem funkcji wykonawczych mierzonych w czasie prowadzonego leczenia.

Krull, Hockenberry, Micketova, Carey i Moore (2013) badali powiązania pomiędzy zmianami poziomu fosfolipidów obecnych w płynie mózgowo-rdzeniowym a funkcjonowaniem poznawczym dzieci z ALL. Fosfolipidy takie jak sfingomielina i lizofosfatydylocholina, w różnych modelach klinicznych i przedklinicznych uważane są za mające wpływ na integralność OUN. Pomiaru fosfolipidów dokonywano podczas zaplanowanych w toku terapii nakłuć lędźwiowych w momencie diagnozy, w trakcie terapii indukcyjnej, konsolidacji leczenia oraz w pierwszej i drugiej połowie leczenia podtrzymującego. Oceny neuropsychologicznej dokonano czterokrotnie – po zakończonej terapii indukcyjnej, ale przed rozpoczęciem konsolidacji, a także rok, dwa i trzy lata od momentu pierwszego badania. Badania wykazały, że wczesne zmiany w zakresie sfingomieliny były związane z szybkością psychomotoryczną w pierwszym pomiarze, a także rok, dwa i trzy lata później. Natomiast wczesne zmiany poziomu lizofosfatydylocholiny były powiązane z funkcjonowaniem dzieci w zakresie werbalnej pamięci roboczej w pierwszym badaniu.

Badanie Bhojwani i in. (2014) wykazało, że poziom homocysteiny w surowicy może przewidywać neurotoksyczność u ozdowieńców leczonych wyłącznie chemioterapią - wyższy skumulowany poziom metotreksatu po 42 godzinach i wyższe stężenie homocysteiny były związane ze zwiększonym ryzykiem leukoencefalopatii, co pozwala przewidywać wystąpienie późnych efektów neuropoznawczych u ozdowieńców. Krull i in. (2016) badali powiązania pomiędzy stężeniem metotreksatu, deksametazonu i homocysteiny w osoczu, wynikami neuroobrazowania oraz funkcjonowaniem poznawczym ozdowieńców leczonych z powodu ALL wyłącznie chemioterapią. Stwierdzono, że wyższe stężenie metotreksatu i homocysteiny

w osoczu związane było z obniżeniem poziomu funkcji wykonawczych w zakresie elastyczności poznawczej, przy nieobniżonym poziomie inteligencji ogólnej. Dodatkowo wyższy poziom metotreksatu korelował z niższymi wynikami w zakresie pamięci przestrzennej i szybkości przetwarzania. Zależności nie uległy zmianie po uwzględnieniu w analizie wieku dziecka oraz dawki *Leucovorin rescue*.

Cheung i in. (2016) wykazali związek pomiędzy kwasem moczowym a funkcjonowaniem neurokognitywnym osób, które w dzieciństwie przebyły ALL. Różnice zaznaczały się jednak, gdy w analizie uwzględniono wiek w momencie badania – nastolatki, których stężenie kwasu moczowego badane podczas leczenia ALL było wysokie, wykazywali problemy neurokognitywne w postaci deficytów uwagi, szybkości psychomotorycznej i elastyczności poznawczej, w porównaniu z tymi, u których stężenie kwasu moczowego podczas terapii było umiarkowane lub niskie. Natomiast w przypadku osób dorosłych (powyżej 10 lat od zachorowania) funkcjonowanie poznawcze nie miało związku ze stężeniem kwasu moczowego, ocenianym w trakcie terapii.

Z kolei Cheung i in. (2017) sprawdzali, czy zaburzenia neuropoznawcze w następstwie leczenia ALL wieku dziecięcego są związane ogólnoustrojowym stanem zapalnym, stresem oksydacyjnym, zmęczeniem, a także problemami ze snem. Wśród markerów biologicznych oznaczane były cytokiny: interleukina 1 β (IL-1 β) oraz interleukina 6 (IL-6), czynnik martwicy nowotworów α (TNF- α), białko C-reaktywne o wysokiej czułości (hsCRP), wolny aldehyd malonowy (MDA), mieloperoksydaza, lipoproteina o małej gęstości. Wyniki wskazują, że w przypadku dziewcząt można stwierdzić związek pomiędzy funkcjami wykonawczymi oraz szybkością przetwarzania informacji a wyższym poziomem IL-6, IL-1 β i hsCRP, natomiast chłopcy wykazywali zależność między wysokim poziomem TNF- α , a gorszą organizacją, a także problemami w zakresie uwagi i uczenia się. U dziewcząt stwierdzono, że zmęczenie wiązało się ze słabymi funkcjami wykonawczymi, szybkością przetwarzania i uwagą. Dziewczęta, które często wybudzały się w nocy, wykazywały większą nieuwagę, nadpobudliwość i skłonność do zachowań agresywnych, natomiast u chłopców nie zaobserwowano żadnego istotnego związku między wynikami neurokognitywnymi a miarami snu czy zmęczenia.

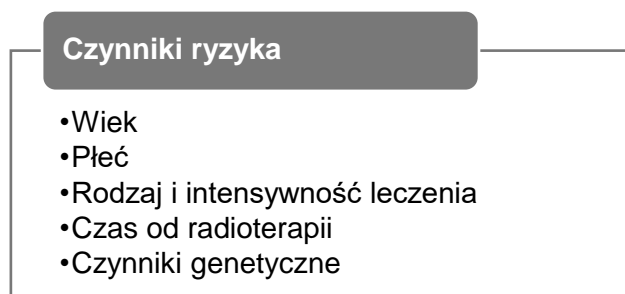
Krawczuk-Rybak i in. (2012) stwierdzili u ozdrowieńców leczonych na ALL wieku dziecięcego, że podwyższone stężenie białka t-tau w płynie mózgowo-rdzeniowym badane w trakcie prowadzonej terapii wiązało się z niższym poziomem inteligencji po upływie sześciu lat po rozpoznaniu.

Cheung i in. (2018) badali stężenie biomarkerów uszkodzenia OUN (integralność mieliny, astroglioza, zapalenie układu nerwowego) w następstwie leczenia ALL oraz oceniali ich powiązania z odległymi następstwami w postaci funkcjonowania neurokognitywnego, wynikami badań neuroobrazowych oraz istotnymi polimorfizmami genetycznymi. Markery biologiczne były pobierane z płynu mózgowo-rdzeniowego pięciokrotnie od momentu diagnozy do czasu terapii reindukcyjnej pod kątem: degradacji mieliny (zasadowe białko mieliny [MBP]), uszkodzenia neuronów (czynnik wzrostu nerwów [NGF]) oraz całkowitego i fosforylowanego białka tau, astrogliozy (glejowe kwaśne białko włókniste [GFAP]) i zapalenia układu nerwowego (chitotriozydaza). Badacze genotypowali również DNA pod kątem polimorfizmów w metabolizmie leków, stresu oksydacyjnego i rozwoju neurologicznego, natomiast leukoencefalopatię oceniano za pomocą metod obrazowania mózgu. Testy neurokognitywne oraz badania neuroobrazowania przeprowadzone były po pięciu lub więcej latach od postawienia diagnozy. Wyniki wskazują, że wzrost GFAP, MBP i całkowitego białka tau były związane z wyższym ryzykiem leukoencefalopatii i wyższym współczynnikiem dyfuzji w istocie białej płata czołowego pięć lat po rozpoznaniu. Wzrost całkowitego białka tau przy konsolidacji wiązał się z niższym poziomem funkcjonowania w zakresie uwagi. Biomarkery płynu mózgowo-rdzeniowego mogą być przydatne w identyfikacji osób narażonych na gorsze wyniki neuropsychologiczne, szczególnie tych z genetyczną podatnością na słabe funkcjonowanie OUN (Cheung i in., 2018).

2.6. Czynniki ryzyka wystąpienia poznawczych następstw leczenia u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną

Czynniki związane z prowadzonym leczeniem przeciwnowotworowym odgrywają ważną rolę w funkcjonowaniu neuropoznawczym osób po przebyciu w dzieciństwie nowotworze, jednak czynniki medyczne nie są jedynymi wyznacznikami funkcjonowania kognitywnego ozdrowieńców. Okazuje się, że dzieci, które przechodzą podobne schematy leczenia nowotworu w dzieciństwie, mogą doświadczać bardzo różnych trudności czy deficytów neurokognitywnych po zakończeniu leczenia, co skłania wielu badaczy do sprawdzania wpływu innych czynników ryzyka (Kadan-Lottick, Kunin-Batson, 2015). Różnice w metodologii dotychczas stosowanych badań nad funkcjonowaniem poznawczym dzieci leczonych z powodu ALL nie pozwalają na porównywanie ich wyników (Hearps i in., 2017), jednak autorzy wskazują, że występowanie u pacjentów deficytów poznawczych związane jest z wieloma czynnikami, takimi jak (rysunek 7): wiek dziecka (Buizer i in., 2005; Conklin i in., 2012; Jacola i in., 2016; Temming, Janney, 2010), płeć (Buizer i in., 2005; Temming, Janney,

2010), rodzaj i intensywność zastosowanego leczenia (Buizer i in., 2005; Conklin i in., 2012; Temming, Janney, 2010), czas od przeprowadzonej radioterapii (Temming, Janney, 2010), czynniki genetyczne (Krull, Bhojwani i in., 2013).



Rysunek 7. Czynniki ryzyka wystąpienia następstw neurokognitywnych w efekcie leczenia ALL (opracowanie własne).

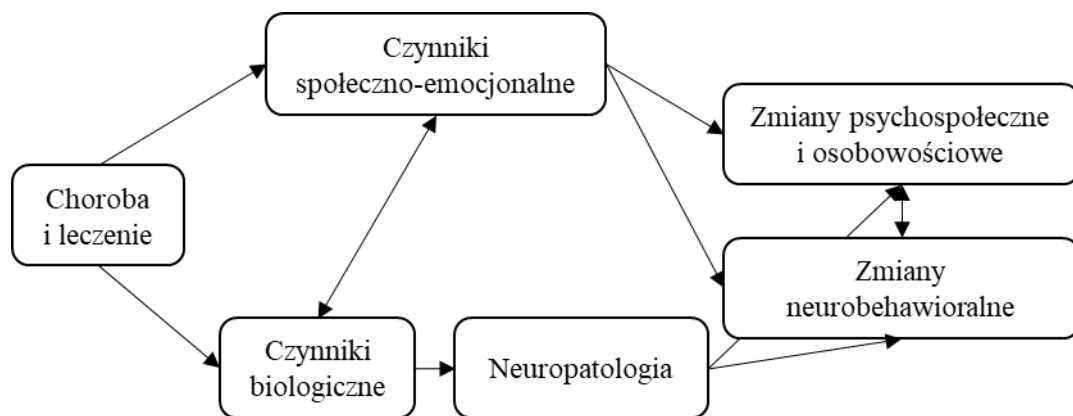
Wyniki dotychczas przeprowadzonych badań wskazują, że młodszy wiek dziecka w momencie rozpoznania niesie ze sobą większe ryzyko wystąpienia następstw leczenia ALL w postaci deficytów kognitywnych (Buizer i in., 2005; Conklin i in., 2012; Temming i Janney, 2010). Związane jest to z większą wrażliwością mniej dojrzałych struktur układu nerwowego na prowadzone leczenie, które ma działanie neurotoksyczne. Autorzy wskazują, że dzieci, które w momencie rozpoznania choroby mają mniej niż 5 lat są bardziej narażone na występowanie neuropsychologicznych następstw leczenia niż starsze dzieci (Campbell i in., 2007; Copeland, Moore, Francis, Jaffe i Culbert, 1996), przy czym znaczenie wieku dziecka w momencie rozpoznania odnosi się zarówno do leczenia radioterapią, jak i chemioterapią (Zajac-Spychała, 2012). Jacola i in. (2016) wykazali, że młodszy wiek w momencie diagnozy wiązał się ze znaczącym pogorszeniem funkcjonowania w zakresie uwagi oraz większej impulsywności i nadaktywności. W badaniach Conklin i in. (2012) młodszy wiek w momencie leczenia pozwalał przewidywać wystąpienie deficytów w zakresie podtrzymywania uwagi i pamięci. Natomiast Walsh i in. (2015) w swoich badaniach wskazują, że młodszy wiek dziecka z grupy standardowego ryzyka wznowy ALL w momencie rozpoznania nie stanowił czynnika ryzyka wystąpienia deficytów w zakresie funkcji wykonawczych, ocenianych na podstawie kwestionariusza wypełnianego przez rodziców. Niniejsze badania wykazały jednak, że wiek dziecka w momencie badania wiązał się z występowaniem problemów w zakresie funkcji wykonawczych (głównie w zakresie pamięci roboczej i samokontroli). Natomiast analiza przeprowadzona przez Bhojwani i in. (2014) wykazała, że to pacjenci powyżej 10 roku życia byli obarczeni większym ryzykiem wystąpienia późnych następstw neuropoznawczych niż ci w wieku od 1 roku do 10 lat.

Według Buizer i in. (2005) oraz Temming i Janney (2010) dziewczynki w większym stopniu niż chłopcy narażone są na występowanie powikłań kognitywnych po przebytych leczeniu ALL w dzieciństwie. De Bellis i in. (2001) różnice w reagowaniu na neurotoksyczność stosowanego leczenia u obu płci wyjaśniają odmiennym tempem dojrzewania układu nerwowego u dziewczynek i chłopców. Różnice obejmują głównie tempo przyrostu istoty białej, które u dziewczynek jest wolniejsze niż u chłopców. Przekłada się to na większą nadaktywność i impulsywność u dziewczynek, dostrzeganą przez rodziców, natomiast chłopcy słabiej sobie radzą w zadaniach wymagających szybkości psychomotorycznej (Jacola i in., 2016).

Badania wykazały, że na nasilenie obserwowanych deficytów poznawczych ma wpływ rodzaj zastosowanego leczenia (radioterapia lub chemioterapia). Anderson i in. (2004), Langer i in. (2002), Schatz i in. (2000), Zając-Spychała (2014) oraz Zając-Spychała i in. (2017) wykazali, że dzieci, u których stosuje się napromienianie czaszki wykazują głębsze deficyty poznawcze w porównaniu z dziećmi leczonymi wyłącznie chemioterapią. Dodatkowo, nie tylko rodzaj, ale również intensywność stosowanego leczenia ma znaczenie – zarówno w odniesieniu do radio-, jak i chemioterapii. Buizer i in., (2005) wykazali związek między występowaniem następstw neuropsychologicznych a zastosowaną dawką metotreksatu, natomiast Moore, Kramer, Wara, Halberg i Ablin (1991) oraz Meshref, ElShazly, Nasr i Abdelhai (2013) wykazali, że wyższa dawka radioterapii niesie ze sobą większe ryzyko wystąpienia deficytów poznawczych. Ponadto Cousens, Waters, Said i Stevens (1988) oraz Moore i in. (1991) podają, że pogorszenie funkcjonowania poznawczego postępuje, wykazując coraz większe upośledzenie funkcji poznawczych wraz z upływem czasu od zastosowanej radioterapii. Iuvone i in. (2002) w przypadku dzieci leczonych zarówno radioterapią, jak i chemioterapią wykazali korelację między liczbą dokanałowych dawek MTX a wynikami w zakresie ilorazu inteligencji w skali bezsłownej i pełnej, a także deficytami uwagi oraz obecnością zwapnień w okolicach śródmózgowych. Jacola i in. (2016) natomiast opisują u dzieci z grupy średniego (IR) i wysokiego ryzyka (HR) w porównaniu do dzieci z grupy standardowego ryzyka (SR) zwiększone ryzyko obniżenia ilorazu inteligencji w stosunku do norm, a także wyników w zakresie pamięci roboczej, szybkości psychomotorycznej, uczenia się oraz umiejętności szkolnych. Z kolei przez Conklin i in. (2012) większa intensywność chemioterapii wiązana była ze słabszym funkcjonowaniem w zakresie szybkości psychomotorycznej, umiejętności szkolnych. Zgodnie z wynikami badań Bhojwani i in. (2014) pacjenci z grupy pośredniego (IR) i wysokiego ryzyka (HR) również byli bardziej narażeni na wystąpienie objawów

neuropoznawczych w następstwie leczenia niż pacjenci leczeni w grupie standardowego ryzyka (SR).

Dodatkowo, Kadan-Lottick i Kunin-Batson (2015) opisali relacje między szerokimi kategoriami mediatorów i moderatorów późnych efektów neuropoznawczych u osób, które w dzieciństwie były leczone z powodu nowotworu (rysunek 8). Mediatorami określają czynniki związane z prowadzonym leczeniem, natomiast moderatorami – czynniki, jak: wiek, płeć, polimorfizmy genetyczne (opisane powyżej) oraz czynniki społeczno-ekonomiczne i rodzinne.



Rysunek 8. Mediatorzy i moderatory psychospołecznego i neurokognitywnego funkcjonowania osób po przebytych w dzieciństwie nowotworze (Kadan-Lottick i Kunin-Batson, 2015).

Kadan-Lottick i Kunin-Batson (2015) podają, że czynniki środowiskowe, socjodemograficzne i rodzinne mogą być moderatorami funkcjonowania neuropoznawczego dzieci, które doznały różnego rodzaju uszkodzenia OUN, a tym samym – modyfikować przebieg neurorozwoju tych dzieci po wyleczeniu. Badania wskazują, że czynniki środowiskowe, takie jak: stres rodziny, niewielkie zasoby finansowe, problemy w funkcjonowaniu rodziny, przystosowaniu rodziców i relacjach rodzinnych wiązały się z występowaniem nieprawidłowości w zakresie funkcjonowania poznawczego w grupie dzieci ze zwiększonym ryzykiem długotrwałych nieprawidłowości neuropoznawczych po uszkodzeniu OUN (Ach i in., 2013; Carlson-Green, Morris, Krawiecki, 1995; Long, Marsland, 2011; Yeates i in., 1997). Dowodzi to, że brak wsparcia w środowisku wychowawczym dziecka może stanowić czynnik ryzyka (pośrednio, w połączeniu z innymi czynnikami) wystąpienia następstw neuropoznawczych stosowanego leczenia.

2.7. Funkcjonowanie społeczno-emocjonalne dzieci z chorobą nowotworową

Choroba nowotworowa, dziecka wiąże się nie tylko z neurotoksycznym leczeniem, ale jako choroba przewlekła jest wydarzeniem krytycznym, zarówno dla dziecka, jak i całej jego

rodziny (Kazak, Noll, 2015). Postęp w leczeniu chorób przewlekłych u dzieci niesie ze sobą z jednej strony coraz większą wyleczalność, wydłużenie średniej długości życia pacjentów, ale z drugiej strony determinuje konieczność zmagania się z szeregiem konsekwencji, które są nazywane przez wielu autorów „mieczem obusiecznym” (Compas, Jaser, Reeslund, Patel, Yarboi, 2017; Rosoff, 2006). Wiąże się to z wpływem stanu zdrowia i stosowanego leczenia na rozwój psychospołeczny pacjenta i jego rodzinę (Miniszewska, 2020). Marcelli (2009) wskazuje ponadto, że w przypadku choroby przewlekłej dziecka mamy do czynienia zarówno z tym, w jaki sposób dziecko spostrzega własne ciało, którego praca została zakłócona, ale również z tym, jak rodzice przeżywają chorobę własnego dziecka.

Przewlekła choroba somatyczna poprzez zakłócanie realizacji zadań rozwojowych może powodować wystąpienie opóźnień w rozwoju społecznym, jak i psychomotorycznym (Miniszewska, 2020). Drell i White (2005) wskazują, że specyfika doświadczanych przez dziecko trudności determinowana jest szeregiem czynników związanych z chorobą, jak: etiologia, stabilność i przewidywalność dynamiki zmian chorobowych, stopień zagrożenia życia i degeneracji organizmu, leczenie i reżim terapeutyczny, stopień widoczności i doświadczania dolegliwości oraz ograniczenia związane z chorobą.

Choroba nowotworowa stanowi zagrożenie dla życia dziecka i powoduje szereg znaczących konsekwencji psychologicznych, społecznych i ekonomicznych, które mogą utrudniać rozwój, przebieg edukacji, a także przystosowanie do prowadzonego leczenia (Kazak, Noll, 2015). U dzieci choroba nowotworowa najczęściej pojawia się niespodziewanie, dynamika objawów cechuje się niewielką stabilnością, jej przebieg bywa nieprzewidywalny, co powoduje gwałtowne wytrącenie z codziennego funkcjonowania oraz wiąże się z koniecznością reorganizacji dotychczasowego trybu życia i nawyków całej rodziny. Objawy związane z chorobą i leczeniem są stałym obciążeniem dla małych pacjentów oraz ich bliskich, stanowiąc konieczność wprowadzania zmian pełnionych ról w rodzinie, rezygnacji z dotychczasowych przyjemności (Kazak, Noll, 2015; Miniszewska, 2020). Wiąże się to z podporządkowaniem życia chorobie, konieczności zażywania leków, poddawania się zabiegom, często bolesnym i uciążliwym (Kazak, Noll, 2015). Leczenie i reżim terapeutyczny również wpływają na funkcjonowanie dziecka, a chroniczny stres związany z wymaganiami może zwrótnie wpływać na funkcjonowanie całej rodziny, a w efekcie nasilać problemy dziecka. Terapia przeciwnowotworowa wiąże się z leczeniem szpitalnym, ale wymaga kontynuowania również w warunkach domowych, podczas przepustek czy leczenia podtrzymującego. W szpitalu mały pacjent i jego rodzice zwolnieni są z obowiązku podawania leków i sprawowania opieki medycznej, jednak w domu to na rodzicach spoczywa obowiązek

podawania leków i kontrolowania stanu zdrowia dziecka. Leczenie w warunkach domowych może pociągać ze sobą szereg wyrzeczeń, zwiększoną uważność i czujność rodziców, co może powodować liczne nieporozumienia między członkami rodziny (Miniszewska, 2020).

Inwazyjność prowadzonego leczenia i konieczność dostosowania się do obostrzeń z nim związanych naraża pacjentów na długotrwałe cierpienie, powoduje ograniczenie kontaktów z rówieśnikami i wiąże się z życiem w świecie dorosłych. Ponadto prowadzone leczenie przeciwnowotworowe wymaga częstych hospitalizacji, izolacji, powoduje poczucie niepewności i lęku związanych z nieprzewidywalnym przebiegiem choroby (Deręgowska, 2012; Hasselbarth, Graubner, 2011; Jakitowicz, Bidzan, 2016; Miniszewska, 2020). Ciężkość choroby niesie ze sobą większe ryzyko wystąpienia u pacjentów zaburzeń psychiatrycznych, natomiast u ich rodziców – zespołu stresu pourazowego (*posttraumatic stress disorder*, PTSD) (Jelenová i in., 2016). Przewlekła choroba somatyczna i związane z nią zagrożenie życia, nawracające objawy, bolesne i inwazyjne procedury medyczne, mogą być doświadczane przez dziecko jako przewlekła trauma, a jej konsekwencje mogą się ujawnić w późniejszym życiu jako problemy afektywne czy też trudności w relacjach z innymi ludźmi (Secinti, Thompson, Richards i Gaysina, 2017). Poprzez częste pobyty w szpitalu dziecko traci punkty odniesienia, które dotychczas dawały mu poczucie bezpieczeństwa, czyli: dom jako miejsce do życia, przedszkole/szkoła jako miejsce do nauki, pozycja wśród rodzeństwa, a rodzice, których dziecko dotychczas dziecko spostrzegało jako osoby wszechwładne i mające umiejętność znalezienia rozwiązania każdej sytuacji, w obliczu choroby dziecka stali się zupełnie bezradni (Wójcik-Krzemień, 2011). W tabeli 10 przedstawiono możliwe problemy psychospołeczne, jakie mogą wystąpić w wyniku choroby przewlekłej, zarówno dla chorego dziecka czy nastolatka, jego rodziców, jak i rodzeństwa.

Tabela 10

Możliwe problemy psychospołeczne wynikające z choroby przewlekłej dziecka (Miniszewska, 2020)

Chore dziecko/nastolatek	Rodzice	Rodzeństwo chorego dziecka
<ul style="list-style-type: none"> – Życie w dwóch równoległych „światach” (dom-szpital); – Utrata fizycznej integralności; – Doświadczenie objawów choroby i ubocznych skutków leczenia (np. nudności, wymioty, ból, zmiany na skórze, przyrost masy ciała, brak łaknienia 	<ul style="list-style-type: none"> – Życie w dwóch równoległych „światach” (dom-szpital); – Wstrząs emocjonalny, lęk, poczucie winy, bezradność; – Reorganizacja codziennego życia; – Zaburzenia w postrzeganiu siebie jako rodzica; 	<ul style="list-style-type: none"> – Częsta utrata jednego z rodziców; – Oddzielenie od rodzeństwa; – Zmiana trybu życia; – Problemy emocjonalne; – Utrata zainteresowania rodziców; – Ograniczenie czasu spędzanego z rodzicami.

Chore dziecko/nastolatek	Rodzice	Rodzeństwo chorego dziecka
lub nadmierne łaknienie, zmęczenie); – Konieczność dyscypliny i przestrzegania reżimu terapeutycznego; – Hospitalizacje; – Absencje w szkole; – Problemy w szkole; – Ograniczenie kontaktów towarzyskich; – Mniejsze umiejętności społeczne; – Gorsza sprawność fizyczna; – Radzenie sobie z reakcjami znajomych, rodziny; – Życie w świecie dorosłych; – Zależność od rodziców i ograniczenie autonomii; – Psychiczne problemy: lęk egzystencjalny, wstyd, poczucie winy, smutek, utrata poczucia sensu, zaburzenia psychiczne; – Konieczność zmiany planów na przyszłość; – Choroba jako czynnik ryzyka problemów emocjonalnych i interpersonalnych w dorosłym życiu.	– Konieczność współpracy i komunikacji z personelem medycznym; – Lęk o edukację i przyszłość dziecka; – Radzenie sobie z emocjami chorego dziecka; – Radzenie sobie z emocjami pozostałych dzieci; – Problemy w ustalaniu granic i reguł wychowawczych; – Problemy finansowe; – Konflikty w związku; – Ograniczenie/utrata życia towarzyskiego; – Zaniedbanie zaspokajania własnych potrzeb; – Zaburzenia psychiczne (najczęściej lękowe i depresyjne).	

Funkcjonowanie psychospołeczne dziecka przewlekle chorego i jego reakcje w obliczu choroby uzależnione są od jego wieku, ale również możliwości zrozumienia jej istoty. Dzieci przed ukończeniem 3.-4. roku życia nie rozumieją czym jest ich choroba, natomiast przeżywają każdy jej epizod, a zwłaszcza oddzielenie od rodzica/rodziców, czy rodzeństwa, ból, ograniczoną aktywność, procedury medyczne. Świadomość bycia chorym u dziecka w tym wieku sprowadza się do rozumienia w zakresie poszczególnych dolegliwości, zabiegów i konieczności pobytu w szpitalu (Solecka, 2007). Starsze dzieci (w wieku 4-7 lat) są w stanie zrozumieć przyczyny choroby, natomiast ich uzasadnienie niejednokrotnie bywa pozbawione logiki, z uwagi na myślenie magiczne, które jest typowe w tym wieku. Dzieci mogą uważać, że to one spowodowały swoją chorobę między innymi niegrzecznym zachowaniem, np. tym, że nie sprzątały w pokoju, czy uderzyły brata lub siostrę. Często stwierdza się u dzieci w tym wieku przyłgnięcie do rodziców, lęk, kłopoty ze snem, czy też zachowania opozycyjno-

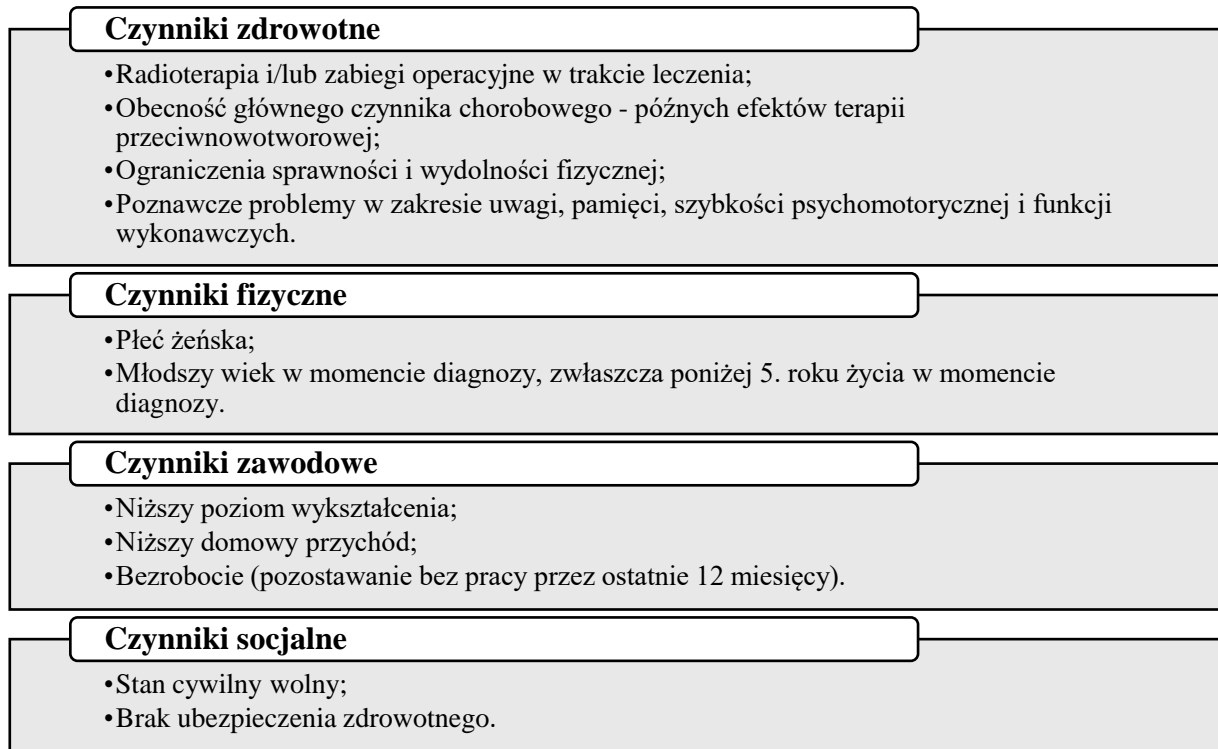
buntownicze (Jelenová i in., 2016). W przypadku dzieci wieku 4-10 lat aktywizowane są mechanizmy obronne z obszarów: buntu, podporządkowania się i zahamowania, a także sublimacji i współpracy. Bunt (często z atakami złości i impulsywności) może być związany z ograniczeniami wynikającymi z choroby i prowadzonego leczenia. Podporządkowanie i zahamowanie wyrażać się może w formie fizycznej (bierność i akceptacja zależności) lub psychicznej (niezdolność zrozumienia swojej choroby, objawy depresyjne, poczucie winy i wstyd), a związane może być z poczuciem utraty, w tym fizycznej integralności. Sublimacja i współpraca natomiast często mają odzwierciedlenie w aktywnym uczestnictwie małego pacjenta w przygotowaniach do zabiegów (Marcelli, 2009). Pełne rozumienie choroby pojawia się dopiero w okresie adolescencji (Miniszewska, 2020).

Jakitowicz i Bidzan (2016) podkreślają, że bardzo ważną rolę w procesie radzenia sobie z chorobą nowotworową odgrywa wsparcie społeczne. Dlatego też radzenie sobie dziecka z chorobą należy analizować w kontekście jego rodziny, z uwagi na fakt, że bliscy mogą być dla małego pacjenta zarówno wsparciem, jak i obciążeniem (Patterson i Blum, 1996). Golczyk-Wojnar (2000) wskazuje, że atmosfera pełna napięcia i nieprawidłowy stosunek rodziców do choroby dziecka przyczyniają się do przeżywania przez małych pacjentów lęku i niepokoju. Postawy u dziecka takie jak egocentryzm, hipochondria i niesamodzielność mogą być utrwalane przez nadopiekuńczość ze strony rodzica, natomiast poczucie zagrożenia, lęku, reakcje nerwicowe u dzieci mogą być generowane zarówno poprzez przesadne przestrzeganie zaleceń lekarskich i egzekwowanie ich karami i uwagami, jak również przez obojętność rodziców. Jak wskazuje Miniszewska (2020) funkcjonowanie małego pacjenta uzależnione jest od szeregu czynników: cech samej choroby, sposobu leczenia i interwencji terapeutycznych, wieku dziecka, wcześniejszych doświadczeń w radzeniu sobie w trudnych sytuacjach, a także reakcji emocjonalnych rodziny i otoczenia. Autorka wśród czynników psychospołecznych chroniących pacjenta i wywierających pozytywny wpływ na jego radzenie sobie z chorobą przewlekłą wymienia:

- Zdolność otwartego komunikowania się w rodzinie i wzajemny szacunek;
- Poziom emocjonalnego wsparcia w rodzinie;
- Pozytywne postawy rodziców w stosunku do choroby;
- Poczucie kompetencji matki i jej szacunek dla autonomii dziecka;
- Jakość relacji małżeńskiej rodziców;
- Wsparcie ze strony otoczenia;
- Jakość opieki instytucjonalnej (relacje z personelem medycznym);

- Sposób i jakość komunikowania się personelu medycznego z pacjentem i rodziną;
- Możliwość realizacji zadań rozwojowych czynników.

Rysunek 9 przedstawia zebrane przez Askins, Ann-Yi i Moore (2015) czynniki ryzyka wystąpienia negatywnych psychospołecznych konsekwencji leczenia nowotworu u dzieci.



Rysunek 9. Medyczne i psychospołeczne czynniki ryzyka wystąpienia negatywnych psychospołecznych konsekwencji leczenia nowotworu u dzieci (Askins, Ann-Yi, Moore, 2015).

Podczas, gdy wielu pacjentów leczonych z powodu nowotworu wykazuje oznaki stresu psychologicznego lub ostrych reakcji stresowych w pewnym momencie terapii, większość z nich z powodzeniem adaptuje się do tych wyzwań i będzie w stanie uzyskać pozytywne przystosowanie w trakcie i po leczeniu (Recklitis, Liptak, 2015). Badania prowadzone wśród dorosłych ozdrowieńców, którzy w dzieciństwie byli leczeni przeciwnowotworowo wskazują, że zdecydowana większość z nich nie cierpi na poważne zaburzenia psychiczne i doświadcza pozytywnej adaptacji w wieku dorosłym (Hudson i in., 2003). Rozpoznanie choroby nowotworowej u dziecka może z jednej strony utrudniać osiągnięcie kolejnych etapów rozwojowych, ale z drugiej - przyczyniać się do jego szybszego rozwoju (Hasselbarth, Graubner, 2011). Poczucie cierpienia nasilone jest głównie w momencie rozpoznania, natomiast zarówno dziecko, jak i jego najbliżsi stopniowo adaptują się do wymogów leczenia (Dolgin, Phipps, Fairclough i in., 2007). Noll i Kupst (2007) prezentują dane wskazujące na wysoki poziom prężności oraz umiejętności regulacyjnych u dzieci

z chorobą nowotworową. Mali pacjenci często przejawiają znaczną równowagę emocjonalną, czy też wyższy rozwój sfery psychicznej w porównaniu do rówieśników (Maggiolini, Grassi, Adamoli i in., 2000; Jaklewicz, 2013), są dojrzałsi od dzieci w swoim wieku, co może wynikać z faktu, że wokół nich powstaje większa mobilizacja pozytywnych uczuć, którymi obdarzają ich bliscy (Antoszevska, 2006). Cieślak i Bidzan (2015) oraz Ogińska-Bulik (2012a) wskazują, że efektywne radzenie sobie z traumatycznym wydarzeniem, jakim jest choroba nowotworowa może mieć związek z potraumatycznym wzrostem, czyli z wystąpieniem pozytywnych zmian, pojawiających się w efekcie podejmowanych prób radzenia sobie z następstwami choroby. U dzieci i młodzieży z chorobą nowotworową zmiany te przejawiają się w postaci m.in.: zwiększenia odporności psychicznej i emocjonalnej dojrzałości, wzrostu współczucia i empatii dla innych, głębszego rozumienia osobistych wartości, celu i sensu życia, czy też większego doceniania życia (Ogińska-Bulik, 2012a).

Askins, Ann-Yi i Moore (2015) wskazują, że ważnym fundamentem pozytywnej adaptacji psychologicznej podczas leczenia jest zrozumienie diagnozy i leczenia nowotworu, a także tego, co oznacza choroba nowotworowa dla własnej tożsamości i osobistego rozwoju. W badaniu obejmującym 335 nastolatków i młodych dorosłych, którzy w dzieciństwie chorowali na nowotwór stwierdzono, że zarówno poczucie celu w życiu, jak i dostrzeganie pozytywnych zmian w wyniku choroby, wiązały się z pozytywną jakością życia ozdrowieńców (Zebrack, Chesler, 2002).

Wyniki przeprowadzonych przez Faber i Jach-Salamon (2015) badań wskazują, że dzieci leczone z powodu choroby nowotworowej posiadają wyższy od swoich zdrowych rówieśników poziom kompetencji emocjonalnych w zakresie umiejętności rozpoznawania emocji na podstawie wyrazu twarzy oraz umiejętności regulacji emocji, czyli podejmowania działań zaradczych zmierzających do zredukowania napięcia wywołanego negatywnymi emocjami. Stosują także bardziej adaptacyjny niż ich zdrowi rówieśnicy sposób regulowania własnych emocji, bez szkody zarówno dla siebie, jak i dla innych, charakteryzują się większą samodzielnością w tym zakresie (rzadziej odwołują się do pomocy innych osób), a także częściej stosują strategie poznawcze (odwracanie uwagi, zapominanie, przewartościowanie, itp.).

Choroby przewlekłe dzieci często wiążą się z problemami w funkcjonowaniu społecznym, które mogą występować niezależnie od nasilenia objawów chorobowych. Bierność społeczna może być warunkowana przez takie czynniki, jak zewnętrzne umiejscowienie kontroli czy też wyuczona bezradność. Problemy w przystosowaniu społecznym często są determinowane przez trudności w nauce pacjentów, które są niezależne

od poziomu funkcjonowania intelektualnego, związane są natomiast z częstą absencją w szkole, mogą być następstwem specyficznych deficytów procesów poznawczych oraz znacznie obniżonych oczekiwań ze strony rodziców (Wolańczyk, 2007). Badania dotyczące funkcjonowania społecznego dzieci leczonych z powodu choroby nowotworowej pokazują jednak, że mali pacjenci pomimo wysokiej absencji w szkole, licznych ograniczeń w codziennym funkcjonowaniu oraz zmian w wyglądzie (zmniejszenie lub wzrost masy ciała, utrata włosów), mają na ogół dobre i trwałe kontakty z rówieśnikami (Noll, Gartstein, Vannatta, Correll i in., 1999; Reiter-Purtill, Vannatta, Gerhardt, Correll, Noll, 2003).

Przeprowadzone przez Faber i Jach-Salamon (2015) badania wykazały zbliżony poziom funkcjonowania pacjentów leczonych przeciwnowotworowo oraz dzieci zdrowych w zakresie umiejętności społecznych, które wyrażają się w zdolności do dostrzegania różnych emocjonalno-społecznych aspektów sytuacji oraz interpretowaniu ich zgodnie z wiedzą dotyczącą ludzkich emocji i zachowań, a także w zakresie stosowanych strategii społecznych. Dzieci z chorobą nowotworową na adekwatnym do wieku poziomie radzą sobie z nawiązywaniem i podtrzymywaniem kontaktów społecznych, wykazują zbliżony poziom znajomości reguł życia społecznego, skłonności do zachowań asertywnych i prospołecznych, jak również do uwzględniania potrzeb społecznych wszystkich uczestników interakcji w sytuacjach konfliktowych.

2.8. Rehabilitacja neuropsychologiczna dzieci z chorobą nowotworową

W przypadku zaburzeń i nieprawidłowości, które są konsekwencją nabytych uszkodzeń OUN stosuje się rehabilitację neuropsychologiczną (Borkowska, 2020). Pąchalska (2014) definiuje rehabilitację neuropsychologiczną jako usprawnianie funkcji psychicznych zaburzonych na skutek uszkodzenia, czy też dysfunkcji mózgu. Człowiek, u którego stwierdza się deficyty neuropsychologiczne staje się niepełnosprawny nie tylko w aspekcie psychicznym, ale również fizycznym czy społecznym, co wiąże się ze znacznym obniżeniem jakości życia i zakłóca proces reintegracji społecznej. Pomimo, że podłożem tych problemów są zaburzenia neuropsychologiczne, na ich obraz składa się również szereg czynników wewnętrznych i zewnętrznych (środowiskowych i sytuacyjnych). W celu optymalizowania efektów terapii, należy te czynniki uwzględniać w planowaniu i realizacji założeń terapii. Maryniak (2018) wskazuje, że celem rehabilitacji jest udzielenie takiej pomocy pacjentowi, by miał on szansę na osiągnięcie maksymalnej możliwej sprawności poprzez dobór oddziaływań ukierunkowanych na kształtowanie zastępczych sposobów radzenia sobie, minimalizowanie zaburzeń czy deficytów spowodowanych uszkodzeniem OUN. Borkowska (2020) podaje, że w przypadku

dzieci i młodzieży celem rehabilitacji neuropsychologicznej jest usprawnianie procesów i zachowań, które zostały zaburzone, dążąc do osiągnięcia poziomu, który będzie w jak największym stopniu zbliżony do typowego rozwoju. Początkowo rehabilitacja poznawcza jako metoda usprawniania funkcji kognitywnych obejmowała dwie grupy pacjentów – po udarach oraz urazach mózgu. Współcześnie jej elementy wykorzystuje się w terapii wielu różnych chorób i zaburzeń psychicznych, jak i somatycznych (Walsh i Primeau, 2013).

Borkowska (2020) podkreśla, że w analizie wszelkich zaburzeń i trudności rozwojowych, które związane są z nieprawidłowym funkcjonowaniem OUN należy uwzględnić perspektywę złożonych oddziaływań pomiędzy czynnikami genetycznymi, poznawczymi, psychospołecznymi oraz środowiskowymi. W przypadku dzieci i młodzieży wszelkiego rodzaju uszkodzenia OUN wiążą się z występowaniem deficytów w systemach sensorycznych, a także w obrębie funkcji motorycznych, uwagi, pamięci i uczeniu się, procesach przetwarzania informacji, komunikacji (językowej i niejęzykowej), oceny i abstrakcyjnego myślenia, ale również w zakresie procesów emocjonalnych i społecznych. W związku z powyższym podłożem rehabilitacji neuropsychologicznej dzieci i młodzieży są dwa filary, na bazie których powinno się ustalać potrzeby terapeutyczne wynikające z dysfunkcji OUN (Borkowska, 2020):

- 1) rehabilitacja poznawcza, która obejmuje: odbudowę funkcji, uruchamianie mechanizmów kompensacyjnych, adaptację środowiska, a także edukację dziecka i jego rodziny,
- 2) podejście behawioralne wobec objawów emocjonalnych, a także problemów w zakresie zachowania, które są następstwem uszkodzenia OUN.

W terapii dzieci i młodzieży z uszkodzeniami OUN korzysta się z możliwości wystąpienia zjawiska plastyczności mózgowej (Borkowska, 2020), opisanego w *Podrozdziale 2.2. Rozwój ośrodkowego układu nerwowego a wczesne uszkodzenie*.

Rehabilitacja neuropsychologiczna dzieci i młodzieży opiera się na modelach, które opracowane zostały dla osób dorosłych z uszkodzeniem OUN, jednak wskazuje się na konieczność ich poszerzenia o perspektywę systemową oraz rozwojową. Perspektywa systemowa zakłada, że w procesie rehabilitacji należy uwzględnić wiele specyficznych dla okresu rozwojowego systemów, w ramach których dziecko funkcjonuje, takich jak grupa rówieśnicza, rodzina, profesjonaliści, opiekunowie i system edukacji. Pozwala to na zintegrowanie profesjonalnej rehabilitacji neuropsychologicznej z codziennymi aktywnościami w różnych środowiskach dziecka (środowisko domowe, szkolne, społeczne). Natomiast

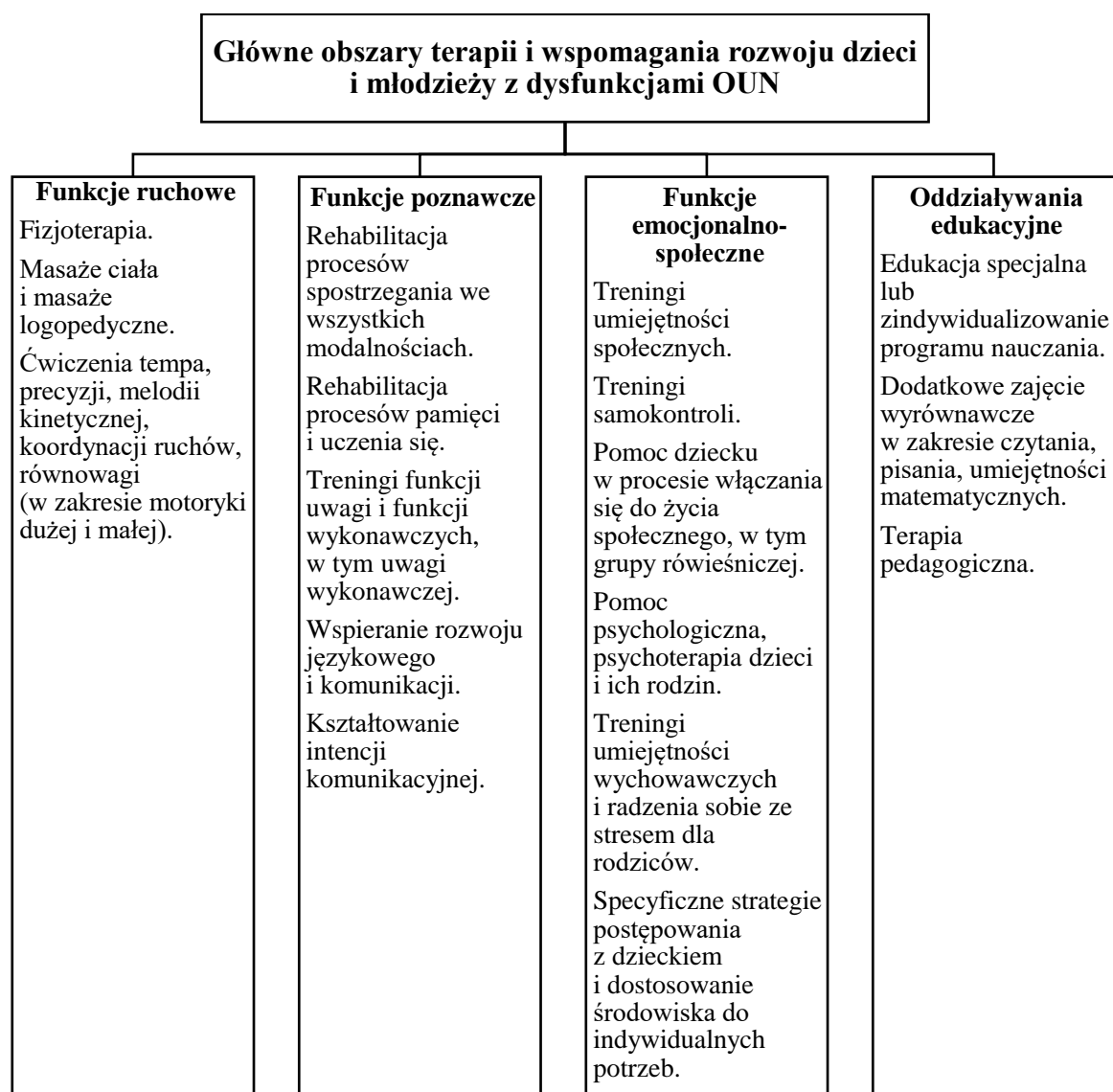
perspektywa rozwojowa uwzględnia nie tylko interakcje między procesem rozwoju dziecka a czasem i rodzajem uszkodzenia, wyjściowym poziomem zdolności i umiejętności, ale również kontekst społeczny (Byard, Fine i Reed, 2011). Kontekst kognitywno-rozwojowy pozwala na zaplanowanie terapii w taki sposób, by ćwiczyć procesy i funkcje charakterystyczne dla danego etapu rozwojowego, przy czym istotne jest, by w toku terapii priorytety i cele były dostosowywane do poziomu rozwoju dziecka, jak również dominujących w danym momencie trudności rozwojowych (Borkowska, 2020).

Maryniak (2000a) wskazuje, że w przypadku rehabilitacji neuropsychologicznej dzieci problematyczne może okazać się już samo określenie istoty trudności, ponieważ mogą być spowodowane różnorodnymi mechanizmami:

- a) utratą sprawności funkcji już wykształconej w następstwie uszkodzenia mózgu (mechanizm zbliżony do tego, który występuje u osób dorosłych), przy czym, z uwagi na znaczne różnice indywidualne w opanowywaniu różnych umiejętności, nie należy odwoływać się do wieku dziecka, a informacji o przedchorobowym poziomie rozwoju,
- b) opóźnieniem rozwoju funkcji – opóźnione lub wolniejsze opanowywanie danej umiejętności, przez co dziecko osiąga poziom sprawności charakterystyczny dla młodszych dzieci,
- c) zaburzeniem rozwoju funkcji – występowanie w toku rozwoju takich objawów, które w typowym rozwoju nie występują,
- d) wtórnymi trudnościami w kształtowaniu się danej funkcji, u podłoża czego leżą procesy bardziej podstawowe – zdarza się, że podstawowe deficyty ujawniają się dopiero, gdy dziecko zaczyna opanowywać czynności bardziej złożone,
- e) deficytami spowodowanymi zaburzeniami uwagi, pamięci i procesu uczenia się – w przypadku dzieci i młodzieży podstawowym wymaganiem jest nabywanie przez nich wiedzy i nowych umiejętności, w związku z czym deficyty w tym zakresie pociągają ze sobą problemy w bardzo różnych obszarach,
- f) ograniczonym zakresem doświadczeń – jest to związane z hospitalizacjami, przebytymi zabiegami, ograniczeniami sprawności ruchowej, czy też ograniczonymi kontaktami z rówieśnikami,
- g) wtórnymi zaburzeniami w funkcjonowaniu, które spowodowane są trudnościami emocjonalnymi i relacyjnymi – kłopoty ze zdrowiem bądź nieprawidłowości rozwojowe rzutują na funkcjonowanie całej rodziny, na to jak rodzice postrzegają swoje dziecko, jak kształtują się więzi we wczesnym rozwoju, a także jak później kształtują

się relacje. Funkcjonowanie emocjonalne również może ulec zakłóceniu – np. obniżenie nastroju, spadek aktywności, zachowania opozycyjne.

Rysunek 10 przedstawia zestawienie obszarów, które powinny zostać uwzględnione w rehabilitacji neuropsychologicznej dziecka, przy czym nacisk kładziony na poszczególne sfery winien być warunkowany indywidualnymi potrzebami dziecka. W praktyce terapeuci rozpoczynają usprawnianie od aspektów ruchowych i poznawczych, a w miarę stabilizowania się stanu poznawczego i funkcji motorycznych nacisk kładą na wspieranie dziecka w integracji społecznej oraz minimalizowanie objawów behawioralnych (Borkowska, 2020).



Rysunek 10. Główne obszary terapii i wspomaganie rozwoju dzieci i młodzieży (Borkowska, 2020).

Borkowska (2020) podaje, że w przypadku uszkodzeń OUN u dzieci i młodzieży pojawia się ryzyko, że wystąpi zakłócenie dalszego toku rozwoju, zmniejszy się potencjał rozwojowy dla procesów uczenia się. Zwłaszcza, że szczególnie wrażliwy na wczesne

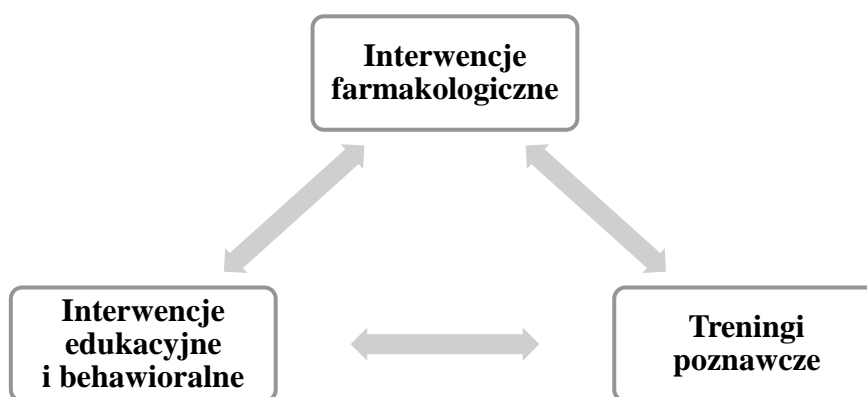
uszkodzenie OUN jest rozwój w zakresie funkcji uwagi, pamięci oraz procesów uczenia się. Dlatego też w terapii neuropsychologicznej dzieci ważną rolę odgrywa usprawnianie funkcji wykonawczych, poprawa funkcji rozumienia, nauka rozwiązywania problemów, stosowania strategii logicznego zapamiętywania treści, co pozwala na transfer i wzrost umiejętności szkolnych. Istotne znaczenie ekologiczne odgrywają również strategie kompensacyjne, zwłaszcza w przypadku trudności z planowaniem i organizacją zachowania, czy aktywności, np. korzystanie z organizatorów, graficznych form strukturalizacji aktywności.

Rehabilitacja neuropsychologiczna prowadzona jest w przypadku dzieci i młodzieży leczonych przeciwnowotworowo, które doznają różnego rodzaju problemów neuropsychologicznych, wynikających z: nowotworów zlokalizowanych w OUN (guzy pierwotne lub przerzuty) i zabiegów neurochirurgicznych z nimi związanych, wpływu na OUN nowotworu zlokalizowanego w innym miejscu (np. naciekanie OUN przez blasty białaczkowe), a także skutków chemioterapii lub radioterapii. Rehabilitacja neuropsychologiczna w przypadku dzieci po przebytych nowotworach ma nieco inne założenie niż interwencja u osób dorosłych chorych onkologicznie, ponieważ układ nerwowy dzieci jednocześnie mierzy się z toksycznym działaniem prowadzonego leczenia, jak również przechodzi proces rozwoju. Ważną kwestią w przypadku dzieci jest to, że problemy neuropoznawcze mogą nie ujawnić się bezpośrednio, w trakcie prowadzonego leczenia lub po jego zakończeniu, w związku z tym, że zmieniona poprzez terapię przeciwnowotworową funkcja mózgu opóźnia lub uniemożliwia rozwój umiejętności pojawiających się później w toku rozwoju, a ponadto niektóre szkodliwe skutki leczenia mają charakter progresywny (Walsh, Primeau, 2013).

U dzieci, w porównaniu z osobami dorosłymi, występują mniejsze możliwości wykorzystania nienaruszonych umiejętności w ramach kształtowania strategii kompensacyjnych. Celem rehabilitacji jest zatem praca nad specyficznymi deficytami dziecka (często są to podstawowe umiejętności przetwarzania i funkcje metapoznawcze) oraz, we współpracy z rodziną i szkołą, zidentyfikowanie strategii zaradczych i udogodnień możliwych do zastosowania w klasie, polegających m.in. na dostosowanym tempie lub technice podawania instrukcji do potrzeb dziecka. Uszkodzenie OUN w wyniku leczenia przeciwnowotworowego lub samego nowotworu może wpływać również na problemy z samoregulacją dziecka, problemy neurobehawioralne, takie jak impulsywność lub lęk, które również mogą wymagać interwencji. W celu zidentyfikowania nowych i zmieniających się potrzeb dziecka powinno się monitorować roczne postępy dziecka w szkole i przeprowadzać ocenę rozwoju społeczno-emocjonalnego. W terapii dzieci po przebytym leczeniu przeciwnowotworowym zalecane jest podejście holistyczne — które klinicyści nazywają rehabilitacją kontekstową — łączące

kształtowanie umiejętności, adaptację, samoregulację i wsparcie środowiskowe (Walsh, Primeau, 2013).

Liczne publikacje proponują strategie postępowania w sytuacji wystąpienia problemów neurokognitywnych u osób, które w dzieciństwie przeszły chorobę nowotworową. Autorzy wyodrębniają obszary interwencji (rysunek 11): interwencje farmakologiczne, treningi poznawcze oraz interwencje edukacyjne i behawioralne (Nathan i in., 2007; Patel, Schulte, Kelly i Steele, 2016; Walsh i Primeau, 2013). W Stanach Zjednoczonych takie podejście jest dość obszernie opisywane w literaturze przedmiotu, natomiast w polskich publikacjach brakuje informacji na temat konkretnych strategii terapii funkcji poznawczych u dzieci z ALL (Winnicka, Samardakiewicz, 2018).



Rysunek 11. Obszary interwencji mających na celu poprawę stanu neuropoznawczego osób, które w dzieciństwie przeżyły nowotwór. Opracowanie własne na podstawie: Walsh i Primeau, 2013.

Pierwsze próby poprawy funkcjonowania neurokognitywnego wśród osób, które w dzieciństwie chorowały na nowotwór, polegały na podawaniu leków stymulujących. W związku z występowaniem u dzieci po przebytych nowotworze podstawowych deficytów uwagi, koncentracji czy pamięci roboczej, badacze zaczęli sprawdzać skuteczność leczenia farmakologicznego metylofenidatem (MPH). Wśród ozdrowieńców, dane z badań wykazują skuteczność pojedynczej dawki MPH w zakresie funkcjonowania uwagi, zwłaszcza pod względem wydajności (Thompson i in., 2001), jak również wskazują na długoterminową skuteczność w 12-miesięcznym badaniu (Conklin, Reddick, Ashford, Ogg i in., 2010), a także 3-tygodniowym treningu z wykorzystaniem podwójnie ślepej próby z krzyżową zamianą grup terapeutycznych (Conklin, Reddick, Ashford, Mulhern i in., 2010). W badaniach Conklin, Reddick, Ashford, Mulhern i in. (2010) wskaźniki odpowiedzi mierzono u dzieci po przebytych nowotworze mózgu lub ALL, które przyjmowały MPH. Pomimo, że wskaźniki odpowiedzi MPH wśród ozdrowieńców, nie były tak znaczące, jak w przypadku dzieci z rozpoznaniem ADHD (45% w porównaniu do 75%), obserwowane pozytywne efekty obejmowały poprawę

sprawności uwagi i umiejętności społecznych. Również rodzice w wypełnianych skalach wskazywali na poprawę w zakresie umiejętności szkolnych.

Wyniki badań pokazują, że interwencje farmakologiczne stanowią skuteczną formę pomocy dzieciom wyleczonych z nowotworu, w przewyciężaniu późnych następstw leczenia w postaci deficytów uwagi, ale wskazują na potrzebę prowadzenia jednoczesnych interwencji neurokognitywnych oraz edukacyjnych (Askins, Ann Yi, Moore, 2015). Butler (1998) opracował pierwszy kompleksowy program rehabilitacji poznawczej dla osób, które były leczone przeciwnowotworowo w dzieciństwie, który był stopniowo doskonalony (Butler, Copeland, 2002; Butler, Haser, 2006). Podłożem tego programu były założenia rehabilitacji neuropsychologicznej dzieci po urazach mózgu, która to tradycyjnie angażuje multidyscyplinarny zespół profesjonalistów zapewniających intensywne terapie w celu poprawy funkcjonowania neuropoznawczego, behawioralnego i psychospołecznego. Ten trzyczęściowy model, oprócz włączenia technik z rehabilitacji po urazach mózgu, obejmuje również techniki i metody pracy z pedagogiki specjalnej i psychologii edukacyjnej, takie jak np. zindywidualizowane strategie metapoznawcze w pracy nad trudnymi zadaniami edukacyjnymi (np. kontrolowanie swojej pracy, samomonitorowanie własnej skuteczności, autokorekta) w celu zwiększenia gotowości do podejmowania zadań i kształtowania umiejętności samokontroli, a także terapię poznawczo-behawioralną w celu zwiększenia pewności siebie w wykonywaniu zadań poznawczych i edukacyjnych (Butler, 1998; Butler, Copeland, 2002; Butler, Haser, 2006). Mulhern i Butler (2004) sugerują, że w terapii procesów uwagi u dzieci wyleczonych z ALL skuteczne mogą być metody: zarządzania kontyngencjami, trening umiejętności rozwiązywania problemów, trening umiejętności społecznych, trening relaksacyjny, radzenie sobie ze złością i praca z rodzicami. Kolejna propozycja programu rehabilitacji była weryfikowana w wielośrodkowym, randomizowanym badaniu klinicznym, w którym wzięło udział 161 ozdrowieńców w wieku od 6 do 17 lat, będących co najmniej rok po zakończeniu leczenia i u których występował deficyt uwagi. Wyniki wykazały, że u dzieci poddanych programowi rehabilitacji poznawczej rodzice stwierdzali poprawę w zakresie funkcjonowania uwagi, a także wykazano istotny statystycznie wzrost osiągnięć w nauce (Butler, Sahler i in., 2008). Podejście Butlera, Sahlera i in. (2008) do rehabilitacji neuropsychologicznej dzieci po przebytych nowotworze było innowacyjne nie tylko ze względu na uwzględnienie trzech elementów w terapii, ale także dlatego, że jest wysoce ustrukturyzowane i zindywidualizowane, co pozwala na określanie celów leczenia w miarę pojawiania się określonych problemów podczas treningu.

W związku z tym, że prowadzenie w warunkach klinicznych systematycznej rehabilitacji poznawczej dzieci po przebytych w dzieciństwie nowotworze wiąże się z licznymi ograniczeniami (np. czasochłonność, dostępność, odległość od miejsca zamieszkania dziecka, niedyspozycyjność rodziców ze względu na pracę zawodową czy inne obowiązki) badacze zaczęli wskazywać na konieczność wprowadzania komputerowych treningów poznawczych, możliwych do przeprowadzenia w warunkach domowych, przy włączeniu opiekunów do pomocy w administrowaniu programem (Butler, Copeland i in., 2008; Patel i in., 2016). Możliwość wprowadzenia do rehabilitacji poznawczej elementów *grywalizacji* stała się realna dzięki postępowi, jaki dokonał się w ostatnim czasie w zakresie technologii komputerowej i rozpowszechnieniem urządzeń elektronicznych (Askins, Ann-Yi, Moore, 2015). Testowano skuteczność takich treningów wśród dzieci po urazach mózgu, jak również u dzieci, które w dzieciństwie były leczone z powodu nowotworu (Patel i in., 2016). Kesler, Locayo i Jo (2011) opublikowali badanie pilotażowe dotyczące *Lumosity*, internetowego programu rehabilitacji poznawczej w zakresie funkcji wykonawczych u dzieci z uszkodzeniem OUN w wyniku leczenia nowotworu. W tym badaniu z udziałem 23 ozdrowieńców, w wieku od 7 do 19 lat, wskaźnik przestrzegania zaleceń wyniósł 83% i stwierdzono znaczną poprawę szybkości przetwarzania, elastyczności poznawczej oraz werbalnej i wizualnej pamięci deklaratywnej. Ponadto zgłoszono współistniejące zmiany neurobiologiczne potwierdzone fMRI. Aktywacja kory przedczołowej istotnie korelowała z poprawą wyników testów poznawczych. W badaniach Hardy, Willard i Bonner (2011) testowano 12-tygodniowy domowy komputerowy program treningu poznawczego *Captain's Log* na próbie 9 dzieci z ALL i nowotworami mózgu przebytymi w dzieciństwie, z deficytami uwagi i pamięci roboczej. Odnotowano znaczną poprawę u dzieci w zakresie pamięci roboczej i uwagi ocenianych przez rodziców. Inne próby pilotażowe domowego, komputerowego treningu funkcji poznawczych (np. ćwiczenia poznawcze *Cogmed* i *Lumos Labs*) wykazały u dzieci poprawę w zakresie wybranych funkcji neuropoznawczych, takich jak: uwaga, pamięć i umiejętności przetwarzania wzrokowego, przy czym niektóre badania wykazują korzyści z perspektywy rodziców, ale bez przełożenia na poprawę wyników w nauce (Hardy, Willard, Allen, Bonner, 2013; Kesler, Locayo i Jo, 2011).

W Stanach Zjednoczonych najczęściej interwencje edukacyjne obejmują szkolne indywidualne programy powrotu ozdrowieńców do środowiska szkolnego, terapię poznawczo-behawioralną, trening umiejętności społecznych lub innych umiejętności oraz wykorzystanie komputerowego treningu poznawczego (Patel i in., 2016). Interwencje edukacyjne mają na celu zapobieganie lub minimalizowanie osłabienia wyników w nauce dziecka wyleczonego z nowotworu (Askins, Moore, 2008; Butler, Copeland i in., 2008). Możliwości uczestnictwa

dziecka w trakcie leczenia przeciwnowotworowego w edukacji zapewniają uczęszczanie do szkoły szpitalnej, nauka w warunkach domowych lub po zakończeniu leczenia – powrót do szkoły, do której dziecko uczęszczało przed zachorowaniem (Searle, Askins, Bleyer, 2003). Askins, Ann-Yi, Moore, (2015) podkreślają, że stałe uczestnictwo w procesie edukacji jest dla dzieci chorych na nowotwór ważnym aspektem z wielu powodów:

- Warunki szkolne i ustrukturyzowane nauczanie normalizują funkcjonowanie dziecka;
- Uczniowie wchodzący w interakcje i pracujący razem, rozwijają skuteczne umiejętności społeczne i empatię;
- Rozwój edukacyjny sprzyja poczuciu własnej wartości i autonomii;
- Funkcjonowanie w roli ucznia zapewnia dziecku możliwość odwrócenia uwagi od doznawanego bólu i dyskomfortu związanego z prowadzonym leczeniem przeciwnowotworowym;
- Ciągłe uczestnictwo w szkole daje nadzieję na przyszłość;
- Wiedza edukacyjna przyczynia się do poprawy jakości życia.

Dzieci są zachęcane, aby podczas leczenia nowotworu pozostały zaangażowane w normalne czynności życiowe, dzięki czemu zapewniana ciągłość w nauce i podtrzymywanie przyjaźni, a to z kolei minimalizuje poczucie izolacji dziecka. Doświadczenia szkolne są ważne nie tylko ze względu na utrzymanie osiągnięć w nauce, ale stanowią wsparcie ciągłego rozwoju psychospołecznego i adaptacji do prowadzonego leczenia. Co ważne, uczestnictwo w szkole stanowi dla dzieci przechodzących leczenie przeciwnowotworowe sygnał, że pracownicy służby zdrowia, nauczyciele i rodzice wierzą, że mali pacjenci wyzdrowieją z nowotworu i chcą, by kontynuowały naukę, w trosce o ich jakość życia w przyszłości (Askins, Ann-Yi, Moore, 2015).

W literaturze polskiej wskazuje się na konieczność monitorowania następstw psychospołecznych prowadzonego leczenia przeciwnowotworowego (Samardakiewicz, 2008), jednak brakuje danych na temat rodzaju i skuteczności stosowanych w tym celu metod i sposobów prowadzonej rehabilitacji neuropsychologicznej. Dostępne w literaturze przedmiotu dane na temat rehabilitacji neuropsychologicznej obejmują głównie strategie pracy w przypadku osób dorosłych (Bury, 2015; Daniluk, Markiewicz, 2018; Łojek, Bolewska, 2013; Pąchalska, 2014; Seniów, 2019), natomiast te dotyczące dzieci koncentrują się głównie na problematyce zaburzeń neurorozwojowych, czy też dzieci po urazach mózgu (Borkowska, Orylska, 2018; Bury-Kamińska, Gajda, 2018; Jadczyk-Szumiło, 2018; Mojs, 2010).

Na polskim rynku dostępnych jest wiele metod terapii i wspomaganie rozwoju dzieci i młodzieży z różnymi formami patologii w obrębie OUN (zarówno neurorozwojowymi, jak i nabytymi). Borkowska (2020) wśród nich wymienia Metodę Ruchu rozwijającego Veroniki Sherborne, Metodę Dobrego Startu Marty Bogdanowicz, metody alternatywnej i wspomagającej komunikacji, treningi poznawcze, *Neurofeedback*, terapię integracji sensorycznej oraz metodę *Instrumental Enrichment*. W polskiej literaturze przedmiotu brakuje jednak doniesień o metodach stosowanych w przypadku terapii neuropsychologicznej dzieci wyleczonych z nowotworu, za wyjątkiem Terapii *Snoezelen*, opisywanej przez Winnicką i Samardakiewicz (2018). Autorki wskazują, że *Snoezelen* - Sala Doświadczania Świata jest pomieszczeniem terapeutycznym, które zawiera urządzenia pobudzające zmysły. Terapia opiera się na stymulacji polisensorycznej, pobudzaniu zmysłów, wyzwalaniu aktywności własnej, poprawia kontakt z opiekunem, ale również sprzyja wyciszeniu, relaksacji, jaki doświadczaniu poczucia bezpieczeństwa. Stosowana wśród dzieci z chorobą nowotworową jako metoda wspomagająca, poprzez swój niedyrektywny charakter, usprawnia adaptację pacjentów do warunków szpitalnych, ułatwia nawiązanie relacji, sprzyja wyciszeniu, obniżaniu lęku i dyskomfortu przed przeprowadzanymi zabiegami, co przekłada się na większą współpracę. Winnicka i Samardakiewicz (2018) wskazują, że bierna stymulacja zmysłów uzyskiwana dzięki *Snoezelen* jest korzystna dla wspierania funkcji poznawczych pacjentów, jak również wspomaganie ich rozwoju.

W Polsce funkcjonują rozbudowane systemy terapeutyczne w postaci programów komputerowych, które pozwalają na trening wielu procesów poznawczych, jak np. RehaCom, CogniPlus czy też Exe Memory. Zostały one opracowane dla osób dorosłych z uszkodzeniami OUN, jednak zakłada się możliwość dostosowania sposobu pracy do możliwości dzieci i młodzieży z nabytymi lub rozwojowymi uszkodzeniami OUN. W ramach wszystkich trzech programów dostępny jest bogaty zbiór treningów, z którego terapeuta wybiera konkretne ćwiczenia, dostosowując je do indywidualnych potrzeb i możliwości pacjenta. Terapeuta na bieżąco dokonuje oceny postępów pacjenta, na podstawie czego decyduje również o liczbie i częstotliwości sesji, tempie pracy, a także o poziomie trudności zadań (Borkowska, 2020).

Komputerowy program RehaCom zawiera moduły obejmujące ćwiczenia uwagi, pamięci, funkcji wykonawczych, pola widzenia i koordynacji wzrokowo-ruchowej. Najbardziej rozbudowany jest moduł uwagi, który zawiera funkcje takie jak: reaktywność uwagi, czujność, uwaga wzrokowo-przestrzenna, selektywność i podzielność. Obszar pamięci jest reprezentowany przez moduły: pamięci operacyjnej, topologicznej, figuralnej, werbalnej, pamięci twarzy i słów. Do treningu funkcji wzrokowo-przestrzennych w RehaCom

wyodrębniony jest moduł obejmujący: trening sakkad, przeszukiwanie wzrokowe, przeszukiwanie i czytanie oraz koordynacja wzrokowo-motoryczna. Natomiast funkcje wykonawcze realizowane są w ramach modułów: zakupy, planowanie, rozumowanie logiczne, liczenie (Daniluk, Markiewicz, 2018). Skuteczność programu RehaCom sprawdzano w licznych badaniach z udziałem różnych grup klinicznych, w tym również u dzieci z ADHD (Sonuga-Barke, Brandeis, Holtmann, Cortese, 2014).

Komputerowy program CogniPlus został opracowany w celu rehabilitacji funkcji poznawczych i jest powiązany z Wiedeńskim System Testów, który wykorzystywany jest w celach diagnostycznych. Zakres obszarów podlegających rehabilitacji jest podobny jak w RehaCom, tzn.: funkcje wykonawcze, wzrokowo-przestrzenne, pamięć i uwaga. Dodatkowo zawiera zadania, które usprawniają rotację mentalną oraz hamowanie reakcji (Borkowska, 2020). W literaturze przedmiotu dostępnych jest mniej niż w przypadku RehaCom, badań weryfikujących skuteczność programu CogniPlus, a część z nich koncentruje się na sprawdzeniu efektywności pojedynczych zadań CogniPlus łącznie z innymi zadaniami poznawczymi (Daniluk, Markiewicz, 2018), np. moduł uwagi z CogniPlus razem z zadaniami usprawniającymi czytanie i funkcje fonologiczne wykorzystano w przypadku rehabilitacji poznawczej dysleksji rozwojowej (Heim, Pape-Neumann, van Ermingen-Marbach, Brinkhaus, Grande, 2015).

Daniluk i Markiewicz (2018) wskazują na dwa inne programy dostępne w języku polskim, które mogą być wykorzystywane w rehabilitacji neuropsychologicznej – program ExeMemory (adresowany głównie do pacjentów z otępieniem) oraz program Akademia Umysłu, który składa się z dwóch wersji dla dzieci: UCZEŃ EDU i JUNIOR. Akademia Umysłu zawiera zestaw zadań angażujących funkcje uwagi i pamięci, ale również wzrokowo-przestrzenne, wykonawcze, kalkulię i szybkość psychomotoryczną.

Borkowska (2020) wśród metod wspomagających terapię poznawczą wymienia także program Dr Neuronowski, który stanowi system terapeutyczny opracowany przez firmę Harpo. Program głównie ukierunkowany jest na wspomaganie rozwoju i rehabilitacji dzieci i dorosłych z zaburzeniami mowy i języka, zarówno o etiologii nabytej, jak i rozwojowej. Autorzy programu na bazie przeprowadzonych badań zakładają, że u dzieci i dorosłych ze specyficznymi zaburzeniami neuropoznawczymi występują zaburzenia działania *zegara neuronalnego* (mechanizmów percepcji czasu i przetwarzania czasowego informacji), co występuje jednocześnie z deficytami zachowania, które obserwuje się w diagnozie klinicznej. W związku z czym usprawnianie przetwarzania czasowego zaowocować może transferem poprawy z domeny czasu na domenę poznawczą (językową, pamięciową, uwagową, itp.), która

bezpośrednio nie podlega ćwiczeniom podczas terapii. Program składa się z 9 modułów zawierających 46 bazowych gier usprawniających poszczególne funkcje poznawcze: świadomość fonologiczną, słuch fonematyczny, rozumienie mowy, sekwencjonowanie dźwięków, pamięć, szybkość reagowania, uwagę, funkcje wykonawcze. Zgodnie z założeniami – wymaga 24 sesji, z częstotliwością 3-4 sesji w tygodniu. Przeznaczony jest dla osób od 5-go roku życia do późnej starości. Skierowany jest szczególnie do dzieci: ze specyficznymi zaburzeniami rozwoju mowy i języka, zaburzeniami ośrodkowego przetwarzania słuchowego, niepełnosprawnością intelektualną w stopniu lekkim, dysleksją, problemami z analizą i syntezą dźwiękową wyrazów, niedosłuchem, spektrum autyzmu, a także dzieci zdrowych w celu optymalizacji rozwoju. Skuteczność terapeutyczną udokumentowano w przeprowadzonych badaniach eksperymentalnych wśród dzieci z opóźnionym rozwojem mowy, seniorów po 65 r.ż. z nieuszkodzonym układem nerwowym oraz pacjentów z afazją poudarową (Szelaż, Szymaszek, 2016).

Neurofeedback jest wymieniany przez Borkowską (2020) jako jedna z często stosowanych metod terapii i wspomagania rozwoju u dzieci z różnymi problemami w funkcjonowaniu OUN. Metoda bazuje na wywieraniu świadomego wpływu na przebieg aktywności bioelektrycznej mózgu. Początkowo, w badaniu diagnostycznym wychwytywane są nieprawidłowości w aktywności bioelektrycznej mózgu danego pacjenta, na podstawie czego ustala się cel i protokół oddziaływań. Zarówno w diagnozie, jak i prowadzonej terapii wykorzystuje się aparaturę EEG (elektroencefalograf). Zmiana stanu umysłu pacjenta przekłada się na zmianę aktywności bioelektrycznej mózgu, a to z kolei jest odzwierciedlane na ekranie jako realizowane zadanie w grze (np. jazda samochodem po torze). Wykonanie zadania w grze stanowi dla pacjenta informację zwrotną o odpowiedniej zmianie stanu umysłu, która jest adekwatna do wymagań związanych ze zmianą określonej fali. Neurofeedback często jest wykorzystywany w terapii dzieci z ADHD jako alternatywa lub dodatkowa forma terapii (Borkowska, 2020). Dotychczasowe metaanalizy wyników badań prowadzonych w zakresie efektywności tego typu oddziaływań wykazują zróżnicowanie wyników, natomiast najnowsze metaanalizy wykazały, że w okresie od 2 do 12 miesięcy po zakończeniu terapii Neurofeedback, jej wyniki utrzymują się w czasie, a także jej skuteczność jest porównywalna z efektami leczenia farmakologicznego metylofenidatem (Van Doren, Arns, Heinrich, Vollebregt, 2019).

Instrumental Enrichment (IE) został opracowany przez Reuvena Feuersteina jako program mający na celu rozwijanie i wspieranie rozwoju poznawczego (Feuerstein, Falik, 2010). IE opracowany jest w dwóch wersjach: *Basic*, przeznaczonej dla dzieci od 3 roku życia

oraz osób o niższym poziomie funkcjonowania poznawczego, a także wersja *Standard* dla dzieci od 7 roku życia i osób dorosłych. Program IE może być wykorzystywany zarówno jako forma terapii dla pacjentów o niskim poziomie funkcjonowania poznawczego, ale również jako wsparcie w rozwoju dla osób o prawidłowym poziomie funkcjonowania. Umożliwia realizację dwóch celów: zwiększenie repertuaru strategii poznawczych, co prowadzi do usprawnienia umiejętności uczenia się i rozwiązywania problemów oraz rehabilitacji deficytowych funkcji poznawczych, a także rozwój strategii poznawczych u osób z trudnościami. IE jest ukierunkowany na usprawnianie umiejętności szeroko rozumianego uczenia się i kompetencji metapoznawczych. Terapeuta (zwany w tym nurcie mediatorem) dba o to, by dziecko koncentrowało się na świadomym przetwarzaniu procesów poznawczych podczas wykonywania zadań, co ma na celu zwiększanie samodzielności poznawczej. Do rozwijania każdej z funkcji poznawczych wykorzystuje się zestaw kart, tzw. instrumentów, które to trenowane są w określonej kolejności, co pozwala na wprowadzanie poszczególnych aspektów myślenia stopniowo i w uporządkowany sposób. Istotą każdej sesji jest identyfikowanie tzw. mostów pomiędzy tym, co jest trenowane podczas terapii, a jego funkcjonowaniem w życiu codziennym, co zwiększa szansę na wykorzystywanie przez pacjenta nabytych strategii poznawczych tak, aby w jak największym stopniu poprawiać jakość życia. Sposób prowadzenia terapii przez mediatora jest niedyrektywny. Terapeuta nie wydaje pacjentowi poleceń, a stymuluje do pracy, zachęca do wysiłku poznawczego poprzez zadawanie pytań, co zwiększa aktywność poznawczą pacjenta i poziom jego refleksyjności (Borkowska, 2020). IE jako jeden z niewielu programów terapeutycznych wykazuje dowiedzioną w badaniach skuteczność i trwałość efektów (Kaufman, Burden, 2004).

Podsumowując, wraz z nieustającym postępowaniem medycyny, dzieci z ALL wykazują coraz większe współczynniki przeżywalności, co wiąże się z występowaniem w tej grupie dzieci specyficznych potrzeb psychologicznych, edukacyjnych oraz medycznych również w okresie po wyleczeniu (Walsh, Primeau, 2013). Stosowane wobec dzieci z dysfunkcją OUN interwencje powinny być precyzyjnie planowane na podstawie diagnozy, przeprowadzonej przez zespół specjalistów (w tym m. in.: lekarzy, rehabilitantów, neurologopedów, pedagogów, psychologów, neuropsychologów), która umożliwi określenie profilu potrzeb i możliwości dziecka (Borkowska, 2020).

ROZDZIAŁ 3. ZMIANY ROZWOJOWE W OKRESIE DZIECIŃSTWA W ZAKRESIE FUNKCJI POZNAWCZYCH

W niniejszym rozdziale przedstawiony zostanie opis kierunku zmian rozwojowych poszczególnych funkcji poznawczych w okresie dzieciństwa, stanowiącym drugą erę rozwoju. Okres ten trwa od 2.-3. roku życia do 10.-12. roku życia i można w nim wyróżnić trzy etapy: okres wczesnego (wiek poniemowlęcy), średniego i późnego dzieciństwa (Brzezińska, Appelt, Ziółkowska, 2016). Prowadzone badania pozwalają zidentyfikować istotne zmiany w zakresie percepcji, funkcji wykonawczych, uwagi, pamięci, myślenia oraz języka i mowy. Zmiany te uwarunkowane są zarówno biologicznie, jak i środowiskowo, będąc związanymi z aktywnością podejmowaną przez dziecko, która stymulowana jest przez środowisko wychowawcze (Kielar-Turska, 2015).

Okres wczesnego dzieciństwa to czas od urodzenia do około 3. roku życia, przy czym podzielony jest on na dwie fazy: wiek niemowlęcy – do 1. roku życia oraz wiek poniemowlęcy, czyli 2.-3. rok życia (Kielar-Turska, Białecka-Pikul, 2014). W niniejszym rozdziale opisany zostanie jedynie wiek poniemowlęcy, który zaliczany jest do drugiej ery rozwoju. W okresie poniemowlęcym zachodzi intensywny rozwój psychoruchowy, chociaż rozwój fizyczny jest już mniej dynamiczny niż w wieku niemowlęcym. Dziecko staje się coraz bardziej samodzielne w zakresie poruszania się, zaspokajania podstawowych potrzeb. Rozwój komunikacji pozwala dziecku na to, by porozumieć się z rodzicem na tyle, by zaspokoić swoje potrzeby. Zaczyna się okres przeciwstawiania się dorosłym, krnąbrności, buntu, przekory i dążenia do tego, by robić wiele rzeczy po swojemu, czy w swoim tempie. Do podstawowych zadań rozwojowych tego okresu należy formowanie się poczucia własnej odrębności oraz opanowywanie samokontroli (Brzezińska, Appelt, Ziółkowska, 2016).

Okres średniego dzieciństwa trwa od 4. do 6. roku życia. Wiek przedszkolny stanowi przejściowy okres między mimowolnym i zewnętrżnie ukierunkowanym a dowolnym i świadomym poznaniem. W tym okresie zachodzą istotne zmiany w zakresie wszystkich funkcji poznawczych, stanowiąc moment przejściowy od poznania mimowolnego i zazwyczaj zewnętrżnie ukierunkowywanego do dowolnego i świadomie kierowanego (Kielar-Turska, 2015). Dominujące obszary rozwoju i działania w tym okresie to: komunikowanie się z innymi za pomocą słowa, co stanowi narzędzie skutecznego wpływu na zachowanie innych ludzi, a także wyobrażnia, dająca możliwość nieskrępowanej pracy umysłowej. Dziecko próbuje dominować nad innymi ludźmi, ale przejawia się to jeszcze w świecie przedmiotów. Umiejętność zaspokajania własnych potrzeb w sposób społecznie akceptowany oraz zgodny

z kulturowymi wzorcami pozwoli dziecku wykazywać się w działaniu własną inicjatywą, determinując konstruktywną aktywność ukierunkowaną na cel. U dziecka pojawia się umiejętność obrony własnego zdania i egzekwowania swoich praw (Brzezińska, Appelt, Ziółkowska, 2016).

Okres późnego dzieciństwa, czyli młodszy wiek szkolny trwa od 7. do 12. roku życia i stanowi zarówno dla dziecka, jak również dla jego rodziny pomost pomiędzy dzieciństwem a adolescencją. W tym czasie aktywność dziecka ulega stopniowym przekształceniom, stając się systemem działań sterowanych stałymi zadaniami, obowiązkami i normami społecznymi. Następuje kontynuacja rozwoju funkcji psychicznych oraz ich integracja, co ułatwia adaptację do nowych sytuacji, zadań czy też wymagań. Ponadto dziecko wchodzi w nowe środowisko, jakim jest szkoła oraz podejmuje nową rolę społeczną – rolę ucznia (Stefańska-Klar, 2014), co stanowi dużą zmianę nawet dla tych dzieci, które chodziły wcześniej kilka lat do przedszkola. Wkroczenie w okres nauki szkolnej niesie ze sobą konieczność opuszczenia domu rodzinnego, a co za tym idzie – coraz większego uniezależniania się od rodziców (Brzezińska, Appelt, Ziółkowska, 2016).

3.1. Myślenie i teoria umysłu

Myślenie w literaturze przedmiotu jest definiowane jako proces łączenia elementów poznawczej reprezentacji świata, czyli obrazów, pojęć lub sądów w dłuższe ciągi, które zastępują te realne, obserwowalne w rzeczywistym świecie fizycznym lub społecznym (Nęcka, Orzechowski, Szymura, 2007).

W okresie dzieciństwa zaobserwować można istotne zmiany w zakresie myślenia dziecka, które opisywał Piaget (Piaget, Inhelder, 1996). Zgodnie z jego poglądami rozwój poznawczy można podzielić na stadia: sensoryczno-motoryczne (0-2.r.ż.), przedoperacyjne (2.-7.r.ż.), operacji konkretnych (7.-11.r.ż.) oraz operacji formalnych (od 12r.ż.). Okresy wczesnego dzieciństwa (wiek poniemowlęcy) oraz średniego dzieciństwa tożsame są z wyodrębnionym przez Piageta stadium przedoperacyjnym, natomiast okres późnego dzieciństwa – ze stadium operacji konkretnych (Brzezińska, Appelt, Ziółkowska, 2016).

W przedoperacyjnym stadium rozwoju myślenie dziecka przestaje być ograniczone tylko do bezpośrednich zdarzeń motorycznych czy percepcyjnych, choć wciąż jeszcze percepcja dominuje nad rozumowaniem. Dziecko staje się coraz bardziej zdolne do umysłowego reprezentowania zdarzeń i jest coraz mniej zależne od swoich bieżących czynności sensomotorycznych w kierowaniu własnym zachowaniem (Kielar-Turska, 2015). Umiejętność symbolicznego reprezentowania przedmiotów i zdarzeń uznaje się za główne

osiągnięcie stadium przedoperacyjnego, co wyraża się w: naśladownictwie odroczonym, zabawie symbolicznej, rysunku, obrazach umysłowych i mowie (Brzezińska, Appelt, Ziółkowska, 2016).

Myślenie dziecka w stadium przedoperacyjnym charakteryzuje egocentryzm, co oznacza, że nie jest ono w stanie przyjąć punktu widzenia innych osób i jest przy tym przekonane, że wszyscy ludzie myślą w taki sam sposób, jak ono. W związku z tym, że dziecko w tym okresie nie ma jeszcze świadomości istnienia innych punktów widzenia poza jego własnym, dostosowuje informacje na temat poznawanej rzeczywistości do własnego sposobu jej rozumienia i widzenia (Kielar-Turska, 2015). Przedszkolak nie poddaje w wątpliwość swojego sposobu rozumowania, ponieważ w jego przekonaniu jest on jedynym z możliwych. Egocentryzm przejawia się we wszystkich formach myślenia i aktywności dziecka w wieku przedszkolnym – w tym w mowie egocentrycznej, czyli mówieniu do siebie w obecności innych osób i niesłuchaniu innych. Czynnikiem osłabiającym egocentryzm poznawczy u dzieci są kontakty społeczne z rówieśnikami. 6-7-latki zaczynają sobie uświadamiać, że ich myślenie może się różnić od tego, co myślą dzieci w ich wieku. Powoduje to powstawanie konfliktów własnego myślenia z myśleniem innych, a to z kolei skłania do weryfikowania własnego myślenia (Brzezińska, Appelt, Ziółkowska, 2016). W rozumowaniu dziecka w okresie przedoperacyjnym występują takie zjawiska jak: animizm (tendencja, by traktować rzeczy jako żywe i posiadające intencje), artyficyalizm (przekonanie, że rzeczy zostały stworzone przez człowieka lub boską działalność i że funkcjonują na wzorec ludzkiej wytwórczości) oraz finalizm (przekonanie, że rzeczami kieruje jakaś przyczynowość i celowość; Kielar-Turska, 2015).

Również charakterystyczna dla dzieci w stadium przedoperacyjnym centracja oznacza tendencję dziecka do koncentrowania się tylko na jednym aspekcie bodźca wzrokowego. Wiąże się to ze skłonnością do asymilowania tych aspektów zdarzenia, na których dziecko się koncentruje, przez co jego aktywność poznawcza w tym okresie zdominowana jest przez aspekty percepcyjne. Dlatego też w zadaniu wymagającym oceny dwóch rzędów przedmiotów pod względem liczebności, zazwyczaj przedszkolak wskazuje rząd dłuższy wzrokowo jako ten, który zawiera więcej elementów, niezależnie od rzeczywistej liczebności. Natomiast kolejną cechą myślenia przedoperacyjnego - niezdolność do odwracalności myślenia, czyli cofnięcia toku swojego rozumowania do punktu jego rozpoczęcia. W zadaniu, w którym są dwa równe i równoliczne rzędy elementów i na oczach dziecka jeden z nich zostanie wydłużony poprzez zwiększenie odstępów między elementami, dziecko uważa, że zbiory nie są równoliczne (Brzezińska, Appelt, Ziółkowska, 2016).

W stadium przedoperacyjnym zaznaczają się osiągnięcia w zakresie podstawowych czynności myślowych: szeregowania (porządkowania elementów według różnic) i klasyfikowania (grupowania przedmiotów z uwzględnieniem podobieństw). Dziecko już w okresie wczesnego dzieciństwa zestawia ze sobą przedmioty tej samej klasy, różniące się jakąś cechą, np. mała piłka - duża piłka. Następnie (w 4.-6. roku życia) pojawia się umiejętność szeregowania empirycznego (metodą prób i błędów), polegającego na losowym wybieraniu elementów zbioru i układaniu ich według ustalonej kolejności, przy braku umiejętności wprowadzenia do już istniejącego szeregu elementów, które nie zostały w nim umieszczone (dwoistość stanów i przekształceń). W 5. roku życia zaczyna się pojawiać, a dominuje w 7. roku życia, szeregowanie systematyczne, które cechuje ujmowanie relacji większy/mniejszy w obu kierunkach równocześnie. Klasyfikacja natomiast początkowo ma u dziecka charakter obrazowy i wyraża się w umiejętności tworzenia zbiorów figuratywnych. Dziecko jest zdolne do tworzenia układów na zasadzie użytku i występowania w bliskości przestrzennej. W wieku 4-5 lat dziecko potrafi uchwycić podobieństwo jedynie między dwoma przedmiotami, a do 7. roku życia dzieci są w stanie klasyfikować przedmioty z uwzględnieniem jednego wymiaru, np. koloru lub kształtu. Kolejnym osiągnięciem dziecka jest ukształtowanie klasyfikacji moltiplicacyjnej, która polega na stosowaniu więcej niż jednego kryterium w ustalaniu równorzędności elementów (Brzezińska, Appelt, Ziółkowska, 2016; Kielar-Turska, 2014; Kielar-Turska, 2015).

Stadium operacji konkretnych jest traktowane jako okres przejściowy pomiędzy myśleniem prelogicznym (przedoperacyjnym), a myśleniem logicznym występującym u młodzieży (w stadium operacji formalnych; Brzezińska, Appelt, Ziółkowska, 2016). Piaget i Inhelder (1996) opisywali, że myślenie dziecka w wieku szkolnym zaczyna być coraz bardziej logiczne, elastyczne i zorganizowane. Wyraźnie zaznacza się rozwój operacji logicznych, czyli uwewnętrznionych czynności myślowych (obrazów umysłowych), które w formie symbolicznych substytutów wyrażane są na zewnątrz i odnoszą się do powiązań pomiędzy przedmiotami, tworząc układy złożone z czynności jednego typu. Procesy te zaczynają być odwracalne, co oznacza, że dziecko jest w stanie analizować kolejne kroki w toku rozumowania, po czym odwrócić kierunek myślenia, powracając do wyjściowego stanu (Kielar-Turska, 2000). Konkretny charakter operacji w okresie późnego dzieciństwa oznacza, że operacje umysłowe, które są dostępne dzieciom wspomagają rozwiązywanie problemów konkretnych, czyli rzeczywistych i obserwowalnych przedmiotów i zdarzeń, z którymi bezpośrednio się stykają (Brzezińska, Appelt, Ziółkowska, 2016). Odwracalność myślenia wyrażana jest w dwóch formach: inwersji i wzajemności. Zdolność rozumienia inwersji

przejawia się między innymi w zadaniu, w którym należy przewidzieć kolejność kulek umieszczonych w rurce w kolejności CBA, w sytuacji, gdy rurka zostanie odwrócona o 180 stopni. Natomiast wzajemność dotyczy zadań, w których przelewany jest płyn z szerokiego do wąskiego naczynia, gdzie zmiana szerokości kompensowana jest zmianą wysokości (Kołodziejczyk, 2015).

Osiągnięcie odwracalności myślenia u dzieci w wieku szkolnym niesie ze sobą opanowanie zasady zachowania stałości (niezmiennika), co oznacza, że są świadome tego, że ilość substancji pozostanie niezmienna bez względu na modyfikacje wprowadzane na wymiarach, które nie są z nią związane. Dzieci zaczynają rozumieć, że np. liczba guzików położonych na stole będzie taka sama niezależnie od tego, czy rozłożymy je w kilku grupach, czy też w jednej. Stałość liczby opanowywana jest przez dzieci w pierwszej kolejności, około 5.-6. roku życia, następnie około 7.-8. roku życia dzieci opanowują zasadę zachowania stałości w odniesieniu do masy, powierzchni i ilości cieczy, natomiast niezmiennik ciężaru - około 9.-10. roku życia, a niezmiennik objętości – około 11.-12. roku życia (Kołodziejczyk, 2015). Rozwinięcie niezmienników u dziecka wymaga: opanowania odwracalności myślenia, rozwinięcia decentracji spostrzeżeń, czyli uwzględniania wszystkich aspektów danego bodźca, a nie tylko tych, dostępnych percepcyjnie, a także ukształtowanie umiejętności śledzenia przekształceń i wyciągania z nich wniosków (Brzezińska, Appelt, Ziółkowska, 2016). Pojawiająca się u dzieci w okresie wczesnoszkolnym zmiana w sposobie myślenia dzieci – decentracja, wyraża się w umiejętności wykorzystania wszystkich aspektów obserwowanego przez dziecko stanu, a także wszystkich spostrzeganych cech danego bodźca, takich jak: kolor, kształt, wielkość (Kołodziejczyk, 2015).

Brzezińska, Appelt i Ziółkowska (2016) wskazują, że jednym z najważniejszych osiągnięć rozwojowych stadium operacji konkretnych jest pojawienie się schematów operacji logicznych, czyli rozwijanie szeregowania i klasyfikowania. W wieku wczesnoszkolnym dzieci są w stanie szeregować w sposób systematyczny, przyjmując jakąś strategię, np. poprzez wybór największego elementu z danego zbioru. Potrafią również wprowadzić zmiany do szeregu już ułożonego, by dołożyć nowe elementy. Dokonując szeregowania dzieci w tym wieku bazują również na rozumieniu przechodniości, czyli np. jeżeli A jest większe od B, a B od C, to A jest większe od C. Klasyfikacja na etapie wczesnoszkolnym ulega uwolnieniu od cech percepcyjnych i staje się abstrakcyjna. Klasyfikacja multiplikacyjna stanowi przygotowanie do rozwoju klasyfikacji hierarchicznej, związanej z jednoczesnym porównywaniem ilościowym podzbiorów ze zbiorem, a także kwantyfikacją inkluzji, czyli treściowym, logicznym porównywaniu zbiorów i podzbiorów. Dziecko w wieku wczesnoszkolnym, klasyfikując

uwzględnia inkluzję klas, czyli zawierania zbiorów. Około 7.-8. roku życia dziecko potrafi szeregować według długości przedmiotów, około 9.-10. roku życia – zaczyna porządkować przedmioty według wagi, a około 11.-12. roku życia – według objętości (Kołodziejczyk, 2015). Umiejętności związane z szeregowaniem i klasyfikowaniem według Piageta przyczyniają się do rozwoju pojęcia liczb. Mimo, że dzieci już w okresie wczesnego dzieciństwa potrafią liczyć, ale robią to bez zrozumienia pojęć, które leżą u podstaw liczby, początkowo myśląc o każdej liczbie jak o nazwie do niej przypisanej. Dopiero w wieku wczesnoszkolnym dzieci potrafią zrozumieć, że liczenie to czynność arbitralna i można stosować zamiennie liczby, a także łączyć je w grupy i podgrupy (Brzezińska, Appelt, Ziółkowska, 2016). Ponadto w okresie wczesnoszkolnym odbywa się rozwój wielu pojęć konkretnych i abstrakcyjnych, a także proces doskonalenia rozumienia pojęć: przyczynowości, czasu, przestrzeni i prędkości (Kołodziejczyk, 2015).

Okres dzieciństwa to również czas, kiedy zachodzą intensywne zmiany w zakresie teorii umysłu, czyli umiejętności wnioskowania o wewnętrznych stanach innych osób na podstawie nieobserwowalnych stanów umysłu (Kielar-Turska, 2015). W połowie 2. roku życia dzieci stają się zdolne do myślenia o rzeczach nieobecnych, np. szukają ukrytego przedmiotu (Kielar-Turska, 2014). W wieku 3 lat są przekonane, że rzeczy i zdarzenia są bezpośrednio odzwierciedlane przez umysł. Nie potrafią także odróżniać własnych przekonań od przekonań innych osób. Około 4. roku życia występuje gwałtowny rozwój dziecięcych teorii umysłu. Czterolatki zaczynają odróżniać przekonania na temat rzeczywistości od samej rzeczywistości, natomiast między 4. a 5. rokiem życia pojawia się umiejętność odróżniania przekonań własnych od przekonań innych osób na temat tego samego fragmentu rzeczywistości oraz świadomość, że przekonania mogą być prawdziwe lub fałszywe (Kielar-Turska, 2015).

3.2. Funkcje wykonawcze

Funkcje wykonawcze to słabo zdefiniowany w literaturze konstrukt (Baron, 2004), najczęściej jednak ujmowany jest jako zespół wyższych funkcji poznawczych, umożliwiających planowanie, inicjowanie i kierowanie działaniem nastawionym na cel w sposób zorganizowany i przemyślany (Shallice, Burgess, 1991). Jako funkcje wyższego rzędu integrują inne, bardziej podstawowe procesy, takie jak percepcja, uwaga czy pamięć (Stuss, 1992). Baron (2004) natomiast funkcje wykonawcze definiuje jako zdolności metapoznawcze, które pozwalają jednostce wychwytywać bodźce z jej otoczenia, reagować na nie w sposób adaptacyjny, elastycznie zmieniać kierunek działania, przewidywać przyszłe cele, analizować możliwe konsekwencje i reagować w zintegrowany lub zdroworozsądkowy sposób,

wykorzystując wszystkie te zdolności do realizacji zamierzonego celu. Józefacka-Szram (2014) wskazuje, że funkcje wykonawcze są niezbędne do zachowania kontroli nad czynnościami psychicznymi, stanowiąc podstawę takich procesów jak: powstrzymywanie się od odruchowych czy impulsywnych reakcji, rozwiązywanie problemów, planowanie czynności i ich inicjowanie. Manifestują się w sytuacjach, kiedy jednostka uczy się nowych umiejętności, planuje i podejmuje decyzje, koryguje błędy, inicjuje nową sekwencję czynności, próbuje przezwyciężyć nawykowe odpowiedzi czy świadome kontrolowane działanie, uwzględniające takie aspekty jak nowość czy alternatywność odpowiedzi (Kielar-Turska, 2015).

Rola, jaką funkcje wykonawcze pełnią w przebiegu aktywności wolicjonalnych jest traktowana przez autorów jednoznacznie, natomiast w literaturze przedmiotu nie ma spójności odnośnie ich struktury. Z jednej strony są ujmowane jako złożona, lecz jednolita zdolność, a z drugiej strony jako zdolności odrębne, choć powiązane ze sobą (Jankowski, 2012). W psychologii rozwojowej dominuje drugie podejście, ugruntowane w oparciu o wyniki analiz czynnikowych, wykazujących, że u dzieci i osób dorosłych wyodrębnia się składniki funkcji wykonawczych (Putko, 2008). Funkcje wykonawcze obejmują grupę różnorodnych procesów i mechanizmów, wśród których wymienia się najczęściej (Bernier, Carlson, Whipple, 2001; Miyake i in., 2000):

1. hamowanie reakcji – zdolność do powstrzymywania się przed impulsywną aktywnością, a także umiejętność koncentrowania uwagi na wykonywanym zadaniu i dążenia do celu, pomimo działania dystraktorów; ma wpływ na trwałość i selektywność uwagi,
2. elastyczność poznawczą (przerzutność uwagi) – zdolność umożliwiająca elastyczną adaptację do wymagań środowiska i umiejętność postrzegania obiektów z innej perspektywy,
3. pamięć operacyjną – umiejętność tymczasowego przechowywania informacji w celu ich przetworzenia; przyczynia się do powstania złożonych funkcji poznawczych, takich jak mowa i operowanie symbolami; wspomaga zapamiętywanie wskazówek i etapy planów działań oraz porównywanie alternatyw.

Zelazo i Müller (2010) wyróżniają dwa rodzaje funkcji wykonawczych: „zimne” i „gorące”. „Zimny” aspekt uruchamiany jest podczas rozwiązywania względnie abstrakcyjnych, oderwanych od kontekstu problemów, których rozwiązanie nie posiada dla jednostki istotnego znaczenia. Natomiast „gorące” funkcje wykonawcze zaangażowane są w rozwiązywanie problemów związanych z regulacją afektu i motywacji. Uruchamiane są

wówczas, gdy prowadzi to do pozytywnych lub negatywnych konsekwencji dla jednostki. „Zimne” i „gorące” funkcje wykonawcze mają różne podłoże neurologiczne – w przypadku „gorących” funkcji wykonawczych jest to brzuszno-przyśrodkowa kora przedczołowa, a dla „zimnych” funkcji wykonawczych jest to grzbietowo-boczna kora przedczołowa (Putko, 2013; Zelazo, Müller, 2010). Autorzy zwracają uwagę, że zarówno „zimne”, jak i „gorące” funkcje wykonawcze są częścią tego samego systemu i w typowym przebiegu rozwoju współpracują ze sobą (Zelazo, Müller, 2010). Większość publikacji koncentruje się na „zimnym” aspekcie funkcji wykonawczych.

Rozwój funkcji wykonawczych zaznacza się już od 18. miesiąca życia (Kielar-Turska, 2020), natomiast ich gwałtowny rozwój ma miejsce między 3. a 6. rokiem życia, zwłaszcza w zakresie hamowania reakcji, przerzutności uwagi (Espy, 1997), a także elastyczności poznawczej (Smidts, Jacobs, Anderson, 2004). Inni badacze podają, że najbardziej intensywny rozwój funkcji wykonawczych ma miejsce między 4. a 6. rokiem życia (Kielar-Turska, Białecka-Pikul, Skórska, 2006), w czasie, kiedy mowa służy do komunikowania się z otoczeniem i interpretowania otaczającej rzeczywistości, a także środkiem służącym do tworzenia wyobrażeń. Pomimo, że dzieci w okresie przedszkolnym mają dość dobrze rozwiniętą pamięć i wyobraźnię, zazwyczaj wykazują jeszcze trudności w rozumieniu związków przyczynowo-skutkowych między procedurą a efektem jej działania (Jabłoński, 2007).

Dzieci przed ukończeniem 3. roku życia wykazują jeszcze trudności w zmianie sposobu myślenia, w samodzielnym przekierowaniu uwagi na inne aspekty danego bodźca, a także wymagają zewnętrznego wsparcia osób dorosłych, przejmujących odpowiedzialność za organizację działania i jego realizację, pełniąc funkcję „rusztowania” (Brzezińska, Matejczuk, Nowotnik, 2012). Jest to związane z niedojrzałością przedczołowej kory grzbietowo-bocznej (Kirham, Cruess, Diamond, 2003). W wieku 3 lat dziecko potrafi ukierunkować lub przekierować uwagę na inny obiekt w celu dokonania przemyślanego wyboru (przerzutność uwagi), utrzymać koncentrację pomimo dystraktorów (hamowanie) oraz utrzymać wiedzę o wymaganiach zadania (pamięć operacyjna). Funkcje te pozostają wciąż ograniczone, pozwalając na wykonanie dość prostego zadania, np.: polegającego na włożeniu niebieskich i czerwonych klocków w odpowiednie miejsca (Józefacka-Szram, 2014). Mimo, że z największym skokiem rozwojowym w zakresie hamowania reakcji mamy do czynienia między 3. a 6. rokiem, to jeszcze 5-latki wykazują problemy w powstrzymaniu własnych reakcji (Gerstadt, Hong i Diamond, 1994). Badania z wykorzystaniem zadań angażujących kontrolę hamowania (zadania typu *go/no go*) pokazały, że u dzieci pomiędzy 3. a 6. rokiem

życia następuje systematyczna poprawa jakości wykonania tego zadania (Mahone, Pilion, Hiemenz, 2001). Dziecko 5-letnie zaczyna opanowywać umiejętność świadomego przerzucania uwagi od jednej zasady do drugiej, uwzględniając informacje zwrotne. Pięciolatek coraz lepiej radzi sobie z hamowaniem reakcji w sytuacji, gdy dana reakcja jest przez dziecko pożądana. Wskazuje się, że w wieku 7 lat dziecko posiada zbliżony poziom funkcji wykonawczych do osoby dorosłej, przy czym kolejne zadania rozwojowe polegają na uczeniu się efektywnego korzystania z tych umiejętności (Józefacka-Szram, 2014).

Casey i in. (1997) prowadzili badania obrazowania mózgu metodą funkcjonalnego rezonansu magnetycznego w trakcie wykonywania zadań wymagających hamowania reakcji, w których wykazano aktywację kory przedczołowej zarówno u dzieci, jak i osób dorosłych, jednak ta występująca u dzieci była większa. Otrzymane rezultaty potwierdzają, że funkcje wykonawcze mają zasadnicze znaczenie w opanowywaniu nowych umiejętności, a ich rola maleje w miarę automatyzowania się tych czynności. W procesie rozwoju zdolności hamowania kluczowe znaczenie ma dojrzewanie podstawnych części płatów czołowych i ich połączeń z brzusznią częścią prążkowiec. W badaniach wykazano, że w trakcie wykonywania zadań, które wymagały hamowania reakcji, dzieci w wieku 6-10 lat miały dużo niższy niż osoby dorosłe poziom aktywacji w tychże obszarach (Durston i in., 2002). Autorzy podkreślają, że wskazuje to na istnienie odmiennego toru rozwoju tych obszarów i ich aktywności w zadaniach wymagających hamowania. U młodszych dzieci poprawne wykonanie zadania wiąże się ze znacznie silniejszą aktywacją w obszarach przedczołowych i ciemieniowych, co sugeruje, że aktywność w podstawnych częściach płatów czołowych i ich połączeniach z częścią brzusznią prążkowiec jest związana z wiekiem i poziomem wykonania zadań wymagających zdolności hamowania. Zatem u podłoża rozwoju zdolności hamowania leży dojrzewanie tych obszarów. Williams, Ponesse, Schachar, Logan i Tannock, (1999) wykazali, że wraz z wiekiem wzrasta szybkość hamowania reakcji, lecz zależność ta jest obserwowana od 6. do 29. roku życia, natomiast po 30. roku życia – maleje.

Pamięć robocza, mająca znaczenie dla planowania i wykonywania czynności, rozwija się intensywnie dopiero w wieku wczesnoszkolnym. W przypadku 4-latków w pamięci roboczej mieszczą się jedynie 2-3 elementy, a w przypadku 12-latków – już około 6 jednostek (Cowan, 2001). W przypadku dzieci mózgowo korelaty pamięci roboczej, podobnie jak u dorosłych stanowi kora przedczołowa, kora ciemieniowa i ośrodek mowy Broki, jednak różnice zaznaczają się w przypadku aktywacji neuronalnej. Dzieci młodsze wykazują mniejszą aktywację w ośrodku mowy Broki oraz korze ciemieniowej, która to od około 7. roku życia wzrasta wraz z wiekiem. Pierwsze sygnały pobudzenia w korze podstawnej części płatów

czołowych zaczynają się pojawiać około 9.-10. roku życia. Wzrost aktywacji neuronalnej wiąże się z tym, że od 7. roku życia zaczyna się zmieniać forma zapamiętywania informacji z obrazowej na werbalną (dzięki mechanizmowi wewnętrznych powtórek), co zwiększa pojemność pamięci roboczej (Putko, 2008). Natomiast wzrost aktywacji w korze ciemieniowej wiązany jest z dojrzewaniem uwagi wzrokowej. Wyniki badań pokazują, że z największym skokiem rozwojowym pamięci roboczej mamy do czynienia właśnie między 7. a 10. rokiem życia (Farber i Beteleva, 2011). Powyższe dane wskazują, że 5-6-latek wciąż wykazuje problemy w utrzymaniu w pamięci i wykonaniu długich i skomplikowanych instrukcji lub kilku krótkich poleceń, ale podanych jednocześnie. Zadaniem osoby dorosłej w tym wypadku jest powtarzanie poleceń, nadawanie sensu i przypominanie nadrzędnego celu aktywności, czyli wspomaganie gotowości dziecka do kontynuowania zadania (Brzezińska, Matejczuk, Nowotnik, 2012).

Natomiast najbardziej intensywny rozwój elastyczności poznawczej jako złożonej zdolności wymagającej jednoczesnego zahamowania dominującej reakcji oraz zapamiętania i uruchomienia nowej reakcji, przypada na wiek szkolny - 7-12 lat (Brzezińska, Nowotnik, 2012). Dziecko pięcioletnie zaczyna już opanowywać umiejętność świadomego przerzucania uwagi od jednej zasady do drugiej, uwzględniając informacje zwrotne (Józefacka-Szram, 2014). Podłożem elastyczności poznawczej jest mechanizm przerzutności uwagi, w który zaangażowane są dwa procesy – pierwszy: wzbudzany wewnętrznie, ma na celu przygotowanie dostosowanych do zadania operacji umysłowych, a drugi: wzbudzany zewnętrznie, warunkowany bodźcami z otoczenia (Nęcka, Orzechowski i Szymura, 2007). Ważną rolę w rozwoju tej zdolności ma wsparcie osoby dorosłej, która początkowo organizuje aktywność dziecka, pełniąc funkcję „rusztowania”, a wraz ze wzrostem kompetencji dziecka, stopniowo przechodzi z roli organizatora działania do wspólnej organizacji tej aktywności wraz z dzieckiem, pozwalając przejmować mu coraz większą kontrolę nad organizacją i wykonaniem aktywności (Brzezińska, Matejczuk, Nowotnik, 2012).

Dzięki temu, że zdolność hamowania reakcji zaczyna się rozwijać dość wcześnie, funkcje wykonawcze są od 4.-5. roku życia dziecka wrażliwe na trening poznawczy i podlegają modyfikacjom (Diamond, Barnett, Thomas, Munro, 2007). Barnett i in. (2007) wykazali w badaniach, że prowadzenie terapii ukierunkowanej na pamięć roboczą, przerzutność uwagi (elastyczność poznawcza) oraz hamowanie reakcji wiąże się z poprawą zdolności samoregulacyjnych w zakresie emocji, zachowania, ale również - koncentracji uwagi.

Autorzy podają, że zmiany rozwojowe w zakresie funkcji wykonawczych są powiązane z rozwojowymi transformacjami w zakresie teorii umysłu, sprawności językowych (Kielar-

Turska, Białecka-Pikul, Skórska, 2006), funkcjonowania społecznego i dojrzałości szkolnej (Kielar-Turska, 2015). Badania dzieci w wieku 3-5 lat wskazują, że drogi rozwoju teorii umysłu i funkcji wykonawczych są zbliżone, z uwagi na występowanie korelacji pomiędzy rozumieniem fałszywych przekonań a powstrzymaniem się od reakcji i utrzymywaniem w pamięci instrukcji (Sabbagh, Moses, Shiverick, 2006). Polskie badania przeprowadzone przez Kielar-Turską, Białecką-Pikul i Skórską (2006) w grupie dzieci w wieku 4-6 lat wykazały związek funkcji wykonawczych (we wszystkich aspektach: elastyczność, pamięć robocza, planowanie i organizacja, hamowanie) zarówno z teorią umysłu, jak i zdolnościami językowymi. Natomiast w badaniu powiązań między funkcjami wykonawczymi a zachowaniami społecznymi i komunikacyjnymi wykazano, że dzieci w wieku 3;6 oraz 4;6, które ocenione zostały jako aspołeczne, posiadające ubogie zdolności komunikacyjne, w zadaniach wymagających planowania i angażujących pamięć roboczą osiągały niskie rezultaty (zadanie wieża z Londynu; Hughes i in., 2000).

3.3. Pamięć

Pamięć w literaturze przedmiotu jest definiowana jako zdolność do przechowywania informacji i późniejszego jej wykorzystania (Nęcka, Orzechowski, Szymura, 2007). Zmiany rozwojowe w zakresie pamięci są szeroko opisywane w literaturze przedmiotu, potwierdzone wynikami badań obserwacyjnych i eksperymentalnych (Kielar-Turska, 2015). Związane są głównie z pojemnością pamięci, strategiami pamięciowymi oraz metapamięcią.

W okresie dzieciństwa wyraźne są różnice w zakresie efektywności pamięci jawnej (*explicite*), w ramach której wyraźny jest efekt wieku, i utajonej (*implicite*). Pamięć utajona w ontogenezie pojawia się znacznie wcześniej, tuż po urodzeniu, szybko dojrzewa i utrzymuje się na stałym poziomie. Natomiast pamięć jawna zaczyna się pojawiać pod koniec 1. roku życia dziecka i rozwija się aż do dorosłości (Kielar-Turska, 2015). Jagodzińska (2003) wskazuje, że poziom rozwoju pamięci utajonej warunkuje sprawność w zakresie przyswajania języka, formowania się nastawień i kategoryzacji społecznych.

Z wiekiem zmianom nie ulega pojemność rejestru sensorycznego czy pamięci długotrwałej (Brzezińska, Appelt, Ziółkowska, 2016). Zmienia się zakres pamięci bezpośredniej i trwałość zapamiętywanych informacji, co przejawia się między innymi w zakresie odtwarzania zapamiętanych cyfr. Zakres pamięci zwiększa się w sposób stały od okresu wczesnego dzieciństwa do adolescencji. Trwałość przechowywania informacji wyraża się w ilości spraw, o których człowiek jest w stanie jednocześnie myśleć oraz liczbie uwzględnionych aspektów przy wykonywaniu jakiegoś zadania (Kielar-Turska, 2015).

Dwuletnie dzieci potrafią odtworzyć dwie cyfry z podanego im szeregu, trzyletnie – trzy cyfry (Włodarski, 1996), większość dzieci w czwartym, piątym roku życia odtwarza szereg złożony z czterech cyfr, natomiast dzieci sześciolatki zazwyczaj odtwarzają szereg sześćelementowy (Kielar-Turska, 2015). Jagodzińska (2003) wykazała, że w zadaniach wymagających bezpośredniej reprodukcji sześciolatki uzyskiwały lepsze rezultaty w kodowaniu czynnościowym niż werbalnym, co warunkowane może być tym, że zadania wymagające manipulowania przedmiotami były bardziej atrakcyjne dla dzieci, co warunkowało powstanie wielomodalnego śladu pamięciowego, jak również integracji danych o czynności i o przedmiocie. Pojemność pamięci oraz wielkość jednostek do zapamiętania są determinowane przez aktywność szkolną (Kołodziejczyk, 2015).

Zmiany rozwojowe w zakresie trwałości pamięci związane są z biologicznym dojrzewaniem układu nerwowego (mielinizacja włókien nerwowych), zmianą we wzorcach aktywności mózgu, rozwojem połączeń pomiędzy strukturami mózgu (Turlejski, 1997), ale również ze stosowaniem strategii zapamiętywania materiału przez starsze dzieci (Brzezińska, Appelt, Ziółkowska, 2016). Proces zapamiętywania u małych dzieci ma charakter mimowolny i do końca wieku przedszkolnego pozbawiony jest strategii pamięciowych (Kielar-Turska, 2015). Czterolatki w zadaniach, które wymagają zapamiętywania przyglądają się przedmiotom, natomiast sześciolatki – nazywają te obiekty (Wellman, 1988). U małych dzieci występują ekwiwalenty strategii zapamiętywania, które sprzyjają zapamiętywaniu w postaci: eksplorowania, zabawy, rysowania, monologizowania, czy dialogów. Jagodzińska (2003) podkreśla znaczenie dla rozwoju pamięci semantycznej - zabawy tematycznej i monologów przed snem, służących powtarzaniu i opracowywaniu własnych doświadczeń oraz informacji, które pochodzą od innych osób.

Pierwsze, prymitywne strategie pamięciowe stosowane są już w wieku 2 lat (Brzezińska, Appelt, Ziółkowska, 2016). W wieku przedszkolnym dzieci stopniowo przechodzą od działań sprzyjających zapamiętywaniu, takich jak patrzenie na obiekt, który mają zapamiętać do strategii powtarzania nazwy. W tym okresie zaczynają korzystać z podstawowych strategii zapamiętywania, czyli intencjonalnych działań, podejmowanych przez nich, by uzyskać cel pamięciowy (powtarzanie, grupowanie i elaboracja), jednak wyraźne są jeszcze deficyty w tym obszarze. Stosowanie strategii uzależnione jest od poziomu wiedzy ogólnej dziecka, jego zasobów poznawczych i rozwoju metapoznania. Dodatkowo lepiej zapamiętywane jest to, co jest związane z działaniem dziecka i codziennymi sytuacjami życiowymi (Kielar-Turska, 2015).

Jagodzińska (2003) wskazuje na występowanie tendencji rozwojowych w zakresie stosowania przez dzieci strategii:

- 1) Dzieci coraz częściej posługują się strategiami pamięciowymi, zwłaszcza w sytuacjach, gdy zadanie jest dla nich zrozumiałe, motywujące i włączone w szerszą aktywność.
- 2) Dzieci mają coraz większy repertuar stosowanych strategii – od prostych do złożonych, od tych opartych na wskazówkach zewnętrznych do tych, które bazują na wskazówkach wewnętrznych.
- 3) Dzieci udoskonalają nabyte już strategie, które stają się coraz bardziej dojrzałe i efektywne.
- 4) Dzieci mają coraz lepszą kontrolę metapoznawczą – dzięki monitoringowi przebiegu działania coraz efektywniej posługują się strategiami.

Czas biernego przechowywania informacji nie ulega zmianom od 5. roku życia (Jagodzińska, 2003). Zwiększanie się zasobu wiedzy dziecka oraz uczenie się strategii zapamiętywania niosą ze sobą coraz lepsze wykorzystywanie pojemności pamięci, które polega na porcjowaniu informacji i jednocześnie zwiększa się tempo przetwarzania informacji. Powiązane jest to ze zmianami związanymi z rozwojem uwagi oraz poziomem zaangażowania dziecka w wykonanie zadania (Kielar-Turska, 2015).

Młodszy wiek szkolny to okres, kiedy dzieci coraz częściej stosują strategie pamięciowe – głównie powtarzanie i organizowanie, ale też proste formy elaboracji. Strategię powtarzania znają już dzieci w wieku przedszkolnym, jednak jest ona jeszcze rzadko stosowana w zadaniach poznawczych (Jagodzińska, 2003), a w pewnej formie może występować już u dwulatków (Brzezińska, Appelt, Ziółkowska, 2016). Forma powtarzania ulega zmianom wraz z wiekiem – 7-latki, zapamiętując listę słów wielokrotnie powtarzają jeden element, z czasem zaczynają grupować coraz większą liczbę sąsiadujących elementów, a starsze dzieci wybierają elementy należące do tej samej kategorii, co stanowi powtarzanie kumulatywne (Jagodzińska, 2003). Strategia organizowania czy grupowania materiału rzadko bywa stosowana spontanicznie przez dzieci w młodszym wieku szkolnym, jednak w zadaniach poprzedzonych stosowną instrukcją stosują ją częściej (Kołodziejczyk, 2015). Wzrost skuteczności tej strategii wraz z wiekiem wiąże się z powiększaniem zawartości poszczególnych kategorii, a nie zwiększaniem ich liczebności (Brzezińska, Appelt, Ziółkowska, 2016). Elaboracja oznacza poszukiwanie wspólnych znaczeń i odniesień dla rzeczy do zapamiętania, np. podobieństw, sprzeczności, tworzenie skojarzeń, pobudzanie wyobraźni. Strategia ta polega na łączeniu przyswajanego materiału z wiedzą już posiadaną (Bee, 2004). W zadaniach wymagających wytwarzania

wyobrażeń podczas nauki par skojarzeń radzą sobie (przy wizualnym wsparciu) niektóre dzieci w wieku przedszkolnym i młodszym wieku szkolnym. Efektywnie w sytuacjach zadaniowych stosują tę strategię dzieci 10-12-letnie, natomiast spontanicznie stosują ją dopiero adolescenci (Kołodziejczyk, 2015). Młodsze dzieci rzadko stosują te strategie w sposób spontaniczny, nie stosują ich do innego typu zadań, nie uogólniają, jednak potrafią je wykorzystywać w konkretnej sytuacji, kiedy zostaną ich nauczone i przypomina się im o tym, by je zastosować. W wieku szkolnym natomiast dzieci potrafią już wykorzystać nabyte umiejętności w zakresie stosowania strategii pamięciowych w coraz to nowych dziedzinach. Poszerzeniu ulega również repertuar opanowanych strategii, co umożliwia świadomy wybór skutecznej strategii w danym zadaniu (Brzezińska, Appelt, Ziółkowska, 2016).

Początkowe lata nauki szkolnej to czas, kiedy dzieci zaczynają być coraz bardziej świadome własnych zdolności pamięciowych i potrafią oszacować swoje wyniki. Ma to związek z rozwojem metapamięci, czyli wiedzy o własnych procesach pamięciowych. W przebiegu dalszego rozwoju dziecka odbywa się koordynowanie wiedzy na temat własnych procesów pamięciowych z zachowaniem, a metapamięć zaczyna mieć coraz większe znaczenie praktyczne (Kołodziejczyk, 2015). W tym czasie dziecko zaczyna być coraz bardziej świadome tego, co wie, jakie są słabe i mocne strony jego pamięci, co mu pomaga, a co przeszkadza w zapamiętywaniu. Dopiero w wieku szkolnym, w przeciwieństwie do 6-7-latków dzieci potrafią poddać refleksji własne procesy umysłowe, ocenić efektywność poszczególnych strategii, modyfikować i dostosowywać do swojego sposobu uczenia się (Brzezińska, Appelt, Ziółkowska, 2016).

W zakresie organizacji informacji w pamięci stwierdza się istnienie zmian rozwojowych w pamięci semantycznej, czyli tej obejmującej wiedzę o świecie. Umiejętność rozpoznawania obcych twarzy ulega doskonaleniu wraz z wiekiem, aż do ok. 10. roku życia, natomiast w zakresie rozpoznawania zdarzeń obserwuje się tendencję do fałszywych rozpoznań aż do 11. roku życia. Dzieci w wieku przedszkolnym są w stanie podać uogólnioną wersję zdarzenia, w którym uczestniczą, z zachowaniem porządku chronologicznego, a powtarzające się zdarzenia determinują rozwój skryptów, w formie których reprezentowane są zdarzenia w pamięci. Dzieci wykorzystują posiadane skrypty przy odtwarzaniu opowiadań, ale również realnych zdarzeń. Wpływ skryptów na pamięć zaznacza się silniej u dzieci czteroletnich niż sześcioletnich – młodsze dzieci wybierają te aspekty zdarzenia czy opowiadania, które są zgodne ze skryptem, natomiast starsze są w stanie odtwarzać elementy odbiegające od skryptu (Kielar-Turska, 2015). Umiejętność szczegółowego przywoływania zdarzeń zaczyna się pojawiać u dzieci około 4. roku życia i dotyczy głównie tych zdarzeń, które w jakiś sposób są

dla dziecka wyróżniające się, szczególne (Conway, 1995). Jagodzińska (2003) w badaniach nad pamięcią u dzieci wykazała, że u 4-6-latków przywołanie wspomnień odbywa się w oparciu o wiele szczegółowych wskazówek. Zdaniem autorki dzieci cechują się większą łatwością w zapamiętywaniu czynności, ludzi, zdarzeń lub miejsc niż czasu czy uczuć.

3.4. Uwaga

Nęcka, Orzechowski i Szymura (2007) podają, że obecnie najczęściej definiuje się uwagę jako system, który jest odpowiedzialny za dokonywanie selekcji informacji oraz zapobieganie negatywnym skutkom przeładowania systemu poznawczego przez nadmiar dopływających danych. Selekcja odbywa się poprzez wybór jednego obiektu percepcji lub tematu myślenia, przy czym dotyczy zarówno spostrzegania, jak i wyższych funkcji psychicznych (Nęcka, 2005). Procesy uwagi mają zasadnicze znaczenie dla rozwoju funkcji poznawczych dziecka, co sprawia, że jest ono w stanie skoncentrować się na przedmiocie percepcji, na analizie treści wykonywanego zadania, czy monitorowania własnej aktywności. Dzięki procesom uwagi odbywa się z jednej strony zdobycie potrzebnych informacji, a z drugiej ich przetwarzanie i zapamiętanie. Możliwe jest to za pośrednictwem procesów (Stefańska-Klar, 2014):

- 1) Ukierunkowanego przeglądu bodźców.
- 2) Eliminacji bodźców zbędnych albo niezgodnych z oczekiwaniami.
- 3) Hamowania działań impulsywnych.
- 4) Selekcji i kontroli reakcji właściwych.

Uwaga dziecka w okresie wczesnego dzieciństwa, a dokładnie przed ukończeniem przez dziecko 5. roku życia ma charakter mimowolny, jej zakres jest ograniczony, cechuje ją słaba podzielność, koncentracja i przerzutność. Skoncentrowana jest na wyrazistych cechach danego bodźca, a także na tych bodźcach, które są dla dziecka atrakcyjne czy też intensywne (Stefańska-Klar, 2014). W pierwszych latach życia dziecka jego uwaga przenoszona jest z przedmiotu na przedmiot w zależności od cech bodźca, natomiast dziecko nie jest w stanie świadomie przekierować uwagi na inne bodźce niż aktualnie spostrzegane (Przetacznikowa, Spionek, 1976). W 2. roku życia, zwiększające się zdolności lokomocyjne i sprawniejsze przemieszczanie się w przestrzeni niosą ze sobą poszerzenie kręgu przedmiotów i zdarzeń, na których dziecko skupia uwagę. W tym wieku zwiększa się trwałość uwagi, w związku z czym dziecko coraz dłużej jest w stanie zajmować się daną czynnością i skierowuje swoją uwagę na dany przedmiot lub zjawisko, np. obrazki w książce czy mowę rodziców (Kielar-Turska, Białecka-Pikul, 2014).

W okresie średniego dzieciństwa uwagę dziecka cechuje jeszcze niewielka trwałość, przeczutność i podzielność. Dziecko często zmienia przedmioty zainteresowania, odrywa się od zabawy, by przejść do kolejnej, zwłaszcza w sytuacji, gdy zaczyna się nudzić. Uwaga wciąż jest głównie mimowolna, skoncentrowana na silnych i atrakcyjnych dla dziecka bodźcach, a w niewielkim stopniu sterowana świadomie (Kielar-Turska, 2014). Natomiast w wieku przedszkolnym zaczynają pojawiać się już zaczątki uwagi dowolnej (Kielar-Turska, 2015). Zmiana w zakresie koncentrowania uwagi następuje pomiędzy 5. a 7. rokiem życia, kiedy wewnętrzne reguły poznawcze, jak np. strategie selektywnego poszukiwania, zaczynają sprawować kontrolę nad uwagą (Stefańska-Klar, 2014).

W okresie późnego dzieciństwa uwaga dziecka staje się coraz bardziej dowolna i w większym stopniu sterowana własnymi regułami poznawczymi, a przestaje być warunkowana jedynie cechami sytuacji (Kołodziejczyk, 2015). Jest to wynikiem dojrzewiania OUN dziecka, a także wynikiem uczenia się koncentrowania uwagi w sytuacjach, które tego wymagają (Stefańska-Klar, 2014). W coraz większym stopniu procesy uwagi cechuje selektywność, planowość oraz zdolności adaptacji do warunków. W wieku szkolnym zwiększa się wyraźnie selektywność uwagi dziecka, dzięki czemu jest zdolne do skupienia się wyłącznie na tym aspekcie sytuacji, który jest zgodny z celem, a ignorowania tych nieistotnych z punktu widzenia wykonywania zadania (Kołodziejczyk, 2015). Badania polegające na wskazaniu w dużym zbiorze bodźców tych elementów, które zostały podane w instrukcji, wykazały, że u dzieci między 6. a 10. rokiem życia wyraźnie wzrasta selektywność uwagi, a następnie utrzymuje się na stabilnym poziomie (Lin, Hsiao, Chen, 1999; Białecka-Pikul, Kantaruk, 2004). 10-latki dobrze radzą sobie w zadaniach wymagających adaptowania uwagi do aktualnych zmian sytuacji (Klenberg, Korkman, Lahti-Nuutila, 2001). Dziecko w wieku szkolnym, ucząc się dostosowuje selektywność i adaptację uwagi do trudności zadania – np. więcej czasu przeznaczają na zapamiętanie nieznanych wyrazów. Doskonalenie adaptacyjności uwagi możliwe jest dzięki rozwijaniu umiejętności stosowania strategii poznawczych w zależności od wymagań zadania (Kołodziejczyk, 2015).

Wiek szkolny to okres, kiedy obserwuje się znaczny wzrost w zakresie planowości uwagi. Szczególny przyrost w zakresie tej zdolności obserwuje się między 5. a 9. rokiem życia. Wykonując zadanie polegające na zrobieniu zakupów zgodnie z podaną listą produktów starsze dzieci zaczynały zadanie od analizy planu sklepu i ustalenia najkrótszej trasy, co umożliwiło im jak najszybsze zrobienie zakupów. Natomiast młodsze dzieci od razu przystępowały do robienia zakupów, bez sporządzenia planu (Szepekowski, Gauvain, Carberry, 1994).

3.5. Spostrzeganie

Spostrzeganie, czy też inaczej percepcja jest definiowane w literaturze jako proces, za pomocą którego dokonywana jest aktywna interpretacja informacji zmysłowych, przy wykorzystaniu wskazówek kontekstualnych, nastawienia i wcześniej nabytej wiedzy. Efektem procesu percepcji jest rozpoznanie obiektu, np. jakiegoś przedmiotu (Nęcka, Orzechowski, Szymura, 2007).

Wiek poniemowlęcy to okres, kiedy spostrzeganie wciąż determinuje natychmiastowe działanie, a także przeżycia afektywne (Jabłoński, 2007). Według Wygotskiego (2002) dziecko w tym wieku poddawane jest ciągłej stymulacji do działania, przez co np. spostrzegany przez nie bębenek zachęca do tego, by na nim zagrać, klocki – by je ułożyć. Jest to moment przejściowy pomiędzy okresem sensoryczno-motorycznym a przedoperacyjnym, w którym dzięki rozwojowi komunikacji i uspołecznienia dziecko staje się coraz mniej zależne od percepcji w kierowaniu własnym zachowaniem (Brzezińska, Appelt, Ziółkowska, 2016). Przetacznikowa i Spionek (1976) podają, że u dzieci 2-3-letnich usprawnianiu podlegają procesy analityczno-syntetyczne. Spostrzeganie w tym wieku ma charakter synkretyczny, co oznacza, że odbywa się w globalny, ogólnikowy sposób, a dziecko ma jeszcze trudności z przeprowadzeniem szczegółowej analizy obiektu, który podlega percepcji. Na rozwój spostrzeżeń dziecka w tym czasie duży wpływ ma rozwijająca się sprawność ruchowa. Dziecko zaczyna dążyć do wykonania coraz bardziej rozbudowanych zadań, a dokonując percepcji, wyodrębnia te cechy obiektów, które są ważne z punktu widzenia realizowanego działania (Kielar-Turska, 2014). W wieku 2-3 lat dziecko zaczyna rozpoznawać przedmioty, wykorzystując do tego jedynie zmysł wzroku, ale w przypadku nowych i nieznanymi obiektów dziecko wciąż rozpoznaje je z wykorzystaniem wszystkich zmysłów – dotyku, smaku, węchu, wzroku i słuchu (Brzezińska, Appelt, Ziółkowska, 2016). Manipulowanie przedmiotami poszerza zakres doświadczeń i umożliwia dziecku nie tylko poznanie przedmiotów w całości, ale również wyodrębnić ich elementy składowe, co nie byłoby możliwe, polegając jedynie na spostrzeganiu wzrokowym. Dlatego jako pierwsze dziecko dostrzega te elementy przedmiotu, które są związane z ruchem, działaniem. Rozwijanie spostrzeżeń, zwłaszcza percepcji kształtu odbywa się poprzez ciągłą eksplorację różnych układów bodźców wzrokowych oraz manipulowanie przedmiotami. Wraz z usprawnianiem zdolności manipulacyjnych i ruchów chwytanych, które początkowo są niezręczne i sztywne, stale zwiększa się zakres otrzymywanych informacji np. dotyczących faktury, powierzchni, twardości, gładkości spostrzeganego obiektu (Przetacznikowa i Spionek, 1976).

Rozwój dziecięcych spostrzeżeń w dużej mierze warunkowany jest rozwojem mowy, głównie biernym i czynnym słownictwem dotyczącym nazw przedmiotów, ich elementów czy części, a także cech specyficznych jak kształt, kolor, wielkość, ciężar, czy też relacji zachodzących między obiektami spostrzeżeń (np. nad/pod, większy/mniejszy, wyżej/nżej). Nazywanie daje dziecku możliwość identyfikowania poszczególnych przedmiotów i kategoryzowania ich, wyodrębniania cech istotnych z uwagi na ich użyteczność i związane z nimi formy działania. Ponadto umożliwia to dokonanie przez dziecko pierwszych porównań i wskazywania różnic między przedmiotami (np. wyższy, cięższy, większy; Kielar-Turska, 2014).

W okresie średniego dzieciństwa mamy do czynienia z postępującym dojrzewaniem OUN, co przekłada się na coraz lepszą integrację sensomotoryczną. Dzięki temu starsze dzieci w wieku przedszkolnym potrafią m.in. śledzić wzrokiem piłkę, która porusza się, a także ją chwycić. Rozpoznają kilka kształtów geometrycznych, a także kilka liter alfabetu. Na podstawie analizy kształtu są w stanie rozpoznać i wyodrębnić przedmiot osadzony w innym kontekście percepcyjnym. Tendencja wzrostowa w rozpoznawaniu figur realistycznych i geometrycznych ma miejsce między 5. a 7. rokiem życia, przy czym dzieci lepiej radzą sobie z rozpoznawaniem figur realistycznych niż geometrycznych (Kielar-Turska, 2015). W okresie przedszkolnym dzieci zaczynają identyfikować litery jako zbiory punktów. Trzy- i czterolatki różnicują pismo od tego, co pismem nie jest, jak np. rysunki czy bazgroty, pomimo, że jeszcze nie potrafią rozpoznawać poszczególnych liter alfabetu. Pismo ujmują w sposób całościowy, tak jak w przypadku innych obiektów (Kielar-Turska, 2014). Następnie dzieci zaczynają różnicować poszczególne litery, przy czym trudność sprawiają im te o podobnych kształtach i stanowiących zwierciadlane odbicie innych liter. Wiele liter jest pisanych przez dzieci w lustrzanym odbiciu do ok. 7.-8. roku życia, a umiejętność dostrzegania różnic pomiędzy literami poprawia się w momencie aktywnego uczenia się czytania (Kielar-Turska, 2015).

W zakresie koordynacji wzrokowo-ruchowej w wieku przedszkolnym trudności sprawia dzieciom kopiowanie figur czy też liter. Szuman (1968) w swoich badaniach wykazał, że 3-latki radzą sobie z przerysowaniem koła, 5-6-latki w większości potrafią już odtworzyć kwadrat, natomiast dzieci 6-7-letnie reprodukują trójkąt. Krzyżyk złożony z samych linii odtworzą dzieci 3-4-letnie, z reprodukcją figury złożonej z dwóch równoległych linii (szyn) poradzą sobie dzieci 4-5-letnie, natomiast spiralę skopiuje większość 6-7-latków. Rysunki dowolne i reprodukowane przez dzieci w wieku przedszkolnym kształty świadczą o tym, że nie potrafią jeszcze ujmować w sposób dokładny proporcji, wielkości przedmiotów na rysunku, a także ich części składowych. W tym wieku dzieci mają jeszcze trudność z uchwyceniem

perspektywy w rysunku. Poprawia się natomiast zdolność widzenia barw i odcieni barwnych, prawidłowo dzieci stosują nazwy barw podstawowych (Kielar-Turska, 2015).

W zakresie percepcji słuchowej w okresie średniego dzieciństwa poprawie ulega wrażliwość słuchowa zarówno w obrębie słuchu muzycznego, jak i fonemowego. Około 40% dzieci 4-letnich radzi sobie z rozpoznawaniem melodii, a w przypadku 5-latków umiejętność ta cechuje już ok. 75% dzieci. W 3.-4. roku życia dzieci są zdolne do imitowania zasłyszanych melodii, natomiast 5-latki są już zdolne do utrzymania tonacji i rytmu melodii. Młodsze dzieci tworzą improwizacje wokalne (Kamińska, 1995).

W wieku 6-7 lat u dzieci, a u niektórych dzieci już wcześniej, rozpoczyna się nauka czytania i pisania, co wymaga odpowiednio rozwiniętych zdolności percepcyjnych. Różnicowaniu liter i wyrazów sprzyjają zabawy wymagające wizualnego różnicowania obiektów (np. według kształtu, wielkości czy też barwy). Do rozwoju świadomości językowej natomiast przyczyniają się zabawy w powtarzanie i tworzenie aliteracji i rymowanek (Kielar-Turska, 2015). Umiejętność segmentacji fonemowej oraz świadomość sylabowa są według Bryant, MacLean i Bradley (1990) najlepszym predyktorem powodzenia w nauce czytania i pisania. Krasowicz-Kupis (1999) w swoich badaniach wykazała, że zależność ta zmniejsza się wraz z wiekiem, począwszy od 6. roku życia, co może być warunkowane strategiami czytania wybieranymi przez polskie dzieci: fonologiczne (bezpośrednie przetwarzanie kodu fonemowego na fonemy) lub globalne (oparte na morfologicznych częściach języka).

Okres nauki szkolnej niesie ze sobą coraz bardziej ukierunkowany proces spostrzegania, dokonywania bardziej systematycznej i planowej obserwacji przedmiotów i zjawisk, dlatego ważną cechą związaną z rozwojem spostrzegania w tym okresie życia dziecka jest intensywny rozwój zdolności uwagi. W wyniku stawianych dziecku wymagań szkolnych spostrzeganie zaczyna stawać się procesem coraz bardziej celowym, świadomie kierowanym, przy jednoczesnej umiejętności oderwania się od dystraktorów. Dzieci w tym wieku sprawnie wyodrębniają i różnicują cechy przedmiotów, prawidłowo spostrzegają obrazy, kontury, schematy i rysunki przedmiotów; Kołodziejczyk, 2015).

3.6. Mowa i język

Język definiuje się jako system kodowania znaczeń poprzez wykorzystanie skończonego zbioru symboli (dźwięków mowy lub znaków pisma), co podlega regułom gramatycznym, które są swoiste dla każdego języka naturalnego lub sztucznego. Natomiast mowa jest używaniem języka w celu przekazywania znaczeń oraz wpływania na zachowanie cudze lub własne (Nęcka, Orzechowski, Szymura, 2007).

W pierwszej erze rozwoju dziecko opanowuje przestrzeń fizyczną dzięki umiejętności chodzenia i manipulowania przedmiotami, natomiast opanowanie przestrzeni społecznej jest możliwe dzięki rozwojowi mowy i języka jako podstawowego narzędzia komunikacji. W zakresie opanowywania kompetencji językowych i komunikacyjnych można zaobserwować następujące tendencje (Brzezińska, Appelt, Ziółkowska, 2016):

- 1) Zwiększanie się długości wypowiedzi oraz ich złożoności.
- 2) Ulepszanie poprawności gramatycznej.
- 3) Coraz mniej zniekształceń fonetycznych.

Pierwsze głoski i sylaby wypowiedziane są przez dziecko w 1. roku życia, a pierwsze słowa pojawiają się zazwyczaj około 12.-13. miesiąca życia, przypominając zbitkę sylab, które dziecko ćwiczyło na etapie gaworzenia (Brzezińska, Appelt, Ziółkowska, 2016). Pod koniec 1. roku życia dziecko posługuje się około 4-5 słowami (Clark, 1995), które są najłatwiejsze z punktu widzenia fonologicznego. Tempo przyrostu liczby nowych słów nie jest jednostajne – w początkowym okresie dziecko dość wolno rozszerza swój słownik (Brzezińska, Appelt, Ziółkowska, 2016). Zgodnie z wynikami badań przeprowadzonych przez Bloom (1993) gwałtowny przyrost zasobu słownictwa, czyli eksplozja nazywania, ma miejsce zazwyczaj po przekroczeniu przez dziecko granicy 50 słów, co ma miejsce około 16.-24. miesiąca życia. Jest to moment przełomowy, ponieważ uczenie się nowych słów wymaga coraz mniejszej liczby powtórzeń, zwiększa się tempo uczenia nowych słów, a także rozszerzeniu ulega kontekst ich stosowania (Brzezińska, Appelt, Ziółkowska, 2016). W okresie ponimowlęcym występuje zjawisko nadrozdziagłości znaczeń, czyli stosowania poznanych słów do nazywania wszystkich podobnych do siebie obiektów (Kielar-Turska, Białecką-Pikul, 2014). Wyniki badań przeprowadzonych w Polsce przez Matczak i in. (2007) z zastosowaniem Dziecięcej Skali Rozwojowej wskazują, że umiejętność nazywania (słownik czynny) kształtuje się u dzieci w 3. roku życia – 30% 24-miesięcznych dzieci nazywa wskazywane na obrazkach przedmioty, natomiast w wieku 37 miesięcy z tym zadaniem radzi sobie już ponad 80% dzieci. Istnieją w tym czasie znaczne różnice indywidualne w zakresie liczby słów, którymi posługuje się dziecko – słownik czynny dwulatka może składać się z 10 - 500 i więcej słów (Bates, Devescovi, Wulfeck, 2001). Słownik dziecka 30-miesięcznego składa się zazwyczaj z około 600 słów (Brzezińska, Appelt, Ziółkowska, 2016), a w kolejnych latach, aż do ukończenia przez dziecko 6. roku życia opanowuje dziennie po 9-10 słów (Clark, 1995).

Pojawienie się pierwszych zdań zazwyczaj poprzedzone jest występowaniem kombinacji słów i gestów (holofraz), na przykład dziecko mówi „buła”, wykonując

jednocześnie gest machania rączką, co oznacza „daj bułkę” (Brzezińska, Appelt, Ziółkowska, 2016). Pierwsze zdania dwuwyrazowe wypowiediane są przez dzieci między 18. a 24. miesiącem życia, zwykle po przekroczeniu granicy 100-200 słów (Bee, 2004), co oznacza, że dzieci, które wolniej uczą się nowych słów, później opanowują umiejętność mówienia zdaniami (Brzezińska, Appelt, Ziółkowska, 2016).

Na początkowym etapie budowane przez dziecko wypowiedzi są niepoprawne gramatycznie, na przykład „mama am”. W 3. roku życia następuje gramatyzacja mowy i dziecko zaczyna opanowywać odmiany wyrazów, stosować zdania w formie pytania, czy przeczenia. Proces opanowywania reguł gramatycznych postępuje w bardzo szybkim tempie, w związku z czym określany jest jako eksplozja gramatyki. Na koniec 3. roku życia przypada czas, kiedy dziecko potrafi budować zdania zgodnie z podstawowymi regułami gramatyki (Brzezińska, Appelt, Ziółkowska, 2016). W języku polskim dzieci początkowo opanowują odmianę rzeczowników (w kolejności: dopełniacz, celownik, miejscownik i narzędnik), a następnie przymiotnikowo-zaimkową. W opanowywaniu odmiany czasowników dzieci zaczynają od używania czasu teraźniejszego i przeszłego, strony czynnej i formy zwrotnej, a z czasem uczą się stosowania czasu przyszłego i trybu przypuszczającego. W trakcie opanowywania reguł gramatycznych dzieci mają tendencję do nadmiernej regularyzacji (hiperregularyzacji), co oznacza, że poznaną regułę stosują do wszystkich wyrazów, w tym do tych, stanowiących wyjątek, jak na przykład: pies - piesowi, boi się - boiłem się (Białecka-Pikul, 2015). W 2. roku w mowie dziecka przeważają wypowiedzi, które są złożone jednokrotnie współrzędnie, a w 3. roku życia zaczynają się pojawiać wypowiedzi złożone podrzędnie, ale wciąż dominują te złożone współrzędnie (Kielar-Turska, Białecka-Pikul, 2014).

W okresie wczesnego dzieciństwa charakterystyczne są zniekształcenia fonetyczne, ponieważ aparat artykulacyjny nie jest jeszcze wystarczająco wyćwiczony ani dojrzały. Dzieci w tym wieku zniekształcają wypowiediane przez siebie słowa, pomijają niektóre głoski lub zastępują je innymi. Z łatwością wypowiadają słowa, które zawierają następujące po sobie naprzemiennie spółgłoski i samogłoski (Brzezińska, Appelt, Ziółkowska, 2016).

Okres średniego dzieciństwa to czas gwałtownych zmian w nabywaniu kompetencji komunikacyjnych i językowych dziecka. Wypowiedzi dziecka stają się coraz dłuższe i bardziej złożone, coraz bardziej poprawne gramatycznie, coraz mniej zniekształcone fonetycznie (Brzezińska, Appelt, Ziółkowska, 2016), a także usprawniana jest mowa czynna i bierna, a także pragmatyka, czyli posługiwanie się językiem w coraz większym zakresie jest wykorzystywane do różnych celów w sytuacjach społecznych (Kielar-Turska, 2014; Kielar-Turska, 2015).

Po gwałtownym rozwoju zasobu słownictwa około drugiego roku życia, kiedy to słownik dziecka zawiera około 600 słów, dziecko opanowuje dziennie około 10 nowych słów (Bee, 2004). W 3. roku życia słownik dziecka liczy 1000-1500 słów (Kielar-Turska, Białecka-Pikul, 2014), w wieku 6 lat - zawiera już około 15000 słów, a w całym okresie nauki w szkole przyrost nowych słów wynosi od około 5000 do 10000 słów rocznie (Bee, 2004). Słownik bierny dziecka na każdym etapie jest niemal dwukrotnie bogatszy (Kielar-Turska, 2015). W pierwszej kolejności dziecko uczy się rzeczowników, głównie odnoszących się do nazw przedmiotów i zjawisk z najbliższego otoczenia dziecka, np. pojazdów, zawodów. Następnie uczy się stosować czasowniki, przy czym starsze dzieci zaczynają stosować czasowniki określające stany mentalne, jak na przykład: widzieć, rozumieć czy pamiętać. Trzyletnie dziecko opanowuje przyimki jako określenia stosunków – od przyimków oznaczających zależności konkretne („za szafą”), po te, które określają stosunki logiczne („przez ciebie”). W celu określenia obiektu dzieci zaczynają używać przymiotników, począwszy od tych, które mają znaczenie ogólne, np. „mały/duży dom”, a następnie opanowują określenia bardziej dokładne, np. „drewniany/murowany dom”. Natomiast u przedszkolaków wzrasta liczba przymiotników określających cechy sensoryczne, jak np. kształt, wielkość, barwa, zapach, temperatura. W wieku przedszkolnym zaznacza się przejście od spójników parataktycznych, które oznaczają współrzędność („i”, „a”) do hipotaktycznych („żeby”, „aby”, „bo”), które określają różnego rodzaju zależności (Kielar-Turska, 2015).

Wiek przedszkolny to okres, kiedy dziecko tworzy nowe słowa – neologizmy (Kielar-Turska, 2014). Czukowski (1962) dziecku 3-5-letniemu przypisuje rolę „genialnego lingwisty”, z uwagi na tworzenie licznych własnych nazw obiektów i zjawisk w sytuacji, gdy nie zna właściwych nazw. Po tym czasie skłonność do tworzenia nowych słów zanika.

U dzieci w wieku przedszkolnym doskonaleniu podlega również słuch fonemowy, czyli zdolność do identyfikowania i słuchowego różnicowania dźwięków mowy i słów, co możliwe jest dzięki dostrzeganiu cech odróżniających jedną głoskę od drugiej (np. pal-bal, kot-kos). Łatwe dla dzieci w tym wieku są do wymawiania słowa, w których naprzemiennie występują spółgłoski i samogłoski, natomiast do 6. roku życia trudność sprawiać może wymawianie wyrazów, które zawierają dwie spółgłoski występujące po sobie – zazwyczaj jedna z nich jest opuszczana. Zbitki składające się z trzech spółgłosek zaczynają być poprawnie wymawiane przez dzieci w 6. roku życia (Brzezińska, Appelt, Ziółkowska, 2016; Kielar-Turska, 2015). Dzieci w tym wieku wykazują jeszcze trudności w przeprowadzeniu analizy i syntezy fonemowej słów (Kielar-Turska, 2015). Krasowicz-Kupis (2019) wskazuje, że deficyty

fonologiczne łącznie z deficytami w zakresie szybkiego automatycznego nazywania mogą być predyktorem trudności w opanowaniu czytania i pisania (ryzyko dysleksji rozwojowej).

Wiek przedszkolny to czas usprawniania gramatyki. Dzieci w wieku 4-5 lat tworzą zdania złożone, które coraz bardziej przypominają te, budowane przez osoby dorosłe. Pod koniec 3. roku życia następuje przyrost wypowiedzi złożonych zarówno współrzędnie, jak i podrzędnie. Spośród wypowiedzi złożonych współrzędnie przeważają struktury łączne (spójnik „i”) oraz przeciwstawne (spójnik „a”), natomiast wśród tych złożonych podrzędnie dominują zdania przyczynowe („bo”). Większość dzieci 5-letnich mówi płynnie w języku ojczystym, choć nie opanowało jeszcze w pełni reguł gramatycznych (Kielar-Turska, 2015). Nabywana jest przez dziecko także świadomość językowa, pozwalająca mu zwracać uwagę na formę gramatyczną słowa i jej związek ze znaczeniem, dostrzeganie błędów w wypowiedziach innych oraz coraz lepsze rozumienie czym jest słowo (Kielar-Turska, 2015).

Koniec 3. roku życia to okres, kiedy zaczynają się pojawiać pierwsze narracje jako komentowanie własnej aktywności podczas zabawy, a także monologów wypowiedzianych przez zaśnieciem, co świadczy o rozwijaniu kompetencji narracyjnej. W okresie średniego dzieciństwa dziecko staje się bardziej świadome cech opowiadania, w związku z czym starsze przedszkolaki radzą sobie z odróżnieniem opowiadania od opisu (Kielar-Turska, 2015). Doskonaleniu ulega struktura opowiadania – u starszych dzieci przedszkolnych można odnaleźć wszystkie elementy struktury opowiadania, jak: wprowadzenie, streszczenie, charakterystyki przestrzenne, czasowe, społeczne, psychologiczne przedstawianych zdarzeń i bohaterów, zakończenie, morał. Opowiadanie posiada również wyraźną kompozycję, wyrażającą się w opisie przebiegu zdarzeń, zapowiedzi rozwiązania akcji, opisie tła akcji. U przedszkolaków obserwuje się jeszcze trudności w zakresie wprowadzania postaci do akcji, zapowiadania kolejnych wydarzeń czy też psychologicznej charakterystyki bohaterów. W opowiadaniach młodszych dzieci dominują zdarzenia codzienne, natomiast podejmowanie tematów fikcyjnych zaczyna się pojawiać coraz częściej od 3.-4. roku życia (Kielar-Turska, 2014; Kielar-Turska, 2015).

Doskonalenie umiejętności prowadzenia konwersacji, wraz z rozwijającą się teorią umysłu, stopniowo zastępowane są wypowiedzi egocentryczne, takie jak eholalie czy monologowanie, przez społeczne formy wypowiedzi wyrażające się w pytaniach, prośbach, rozkazach czy zaprzeczeniach. Dzieci doskonalą umiejętność słuchania i analizowania wypowiedzi swojego rozmówcy, a także dostosowywaniu swoich komunikatów do potrzeb partnera konwersacji. Poznają zwroty, które służą nawiązywaniu i podtrzymywaniu konwersacji, a także realizowaniu celu rozmowy, czyli zdobyciu informacji od partnera.

W rozmowie szczególną rolę zaczynają odgrywać pytania, co głównie zaznacza się między 4. a 5. rokiem życia (Kielar-Turska, 2014; Kielar-Turska, 2015). Jest to okres nazywany wiekiem pytań (Piaget, 2005).

W okresie późnego dzieciństwa podstawową formą wypowiedzi dziecka jest mowa sytuacyjna, jednak uczeń potrafi wypowiedzieć się także na tematy, które nie są związane z aktualną sytuacją. Dzienny przyrost słów ucznia szkoły podstawowej wynosi około 20 wyrazów. Wkroczenie przez dziecko w okres nauki szkolnej niesie ze sobą rozwój i doskonalenie sprawności językowej. Doskonalenie słownika czynnego dziecka ma również charakter jakościowy, co wyraża się w bardziej precyzyjnym używaniu słów (dzięki zwiększającej się wiedzy o świecie). Dzięki temu, że dziecko opanowało już podstawowe znaczenie większości słów i posiada już świadome podejście do języka, możliwe jest wtórne odróżnianie znaczeń, np. potocznego od naukowego, dosłownego od metaforycznego, używanie synonimów, rozumienie słów wieloznacznych, metafor, analogii czy ironii. Usprawnianiu w tym okresie ulega również umiejętność wykorzystywania języka w komunikacji – uczniowie coraz lepiej radzą sobie z dostosowywaniem prezentowanych treści do słuchacza, przez co np. inaczej rozmawiają z osobą dorosłą, a inaczej z rówieśnikiem. Opisuując nieznaną przedmiot drugiej osobie, koncentrują się na podaniu tych jego cech, które wyróżniają go spośród innych do niego podobnych. Sprawności konwersacyjne w wieku szkolnym pozwalają dziecku na zachowanie w trakcie interakcji zasad: retoryki interpersonalnej (właściwego zachowania się wobec partnera rozmowy), retoryki tekstowej (korzystania z języka jako narzędzia konwersacji), a także na zachowanie dbałości o ekonomiczność (mówienie bez zbędnych powtórzeń) i jasność komunikacji (Kołodziejczyk, 2015). Ponadto usprawnianiu ulega kompetencja narracyjna. Uczeń budując opowiadanie coraz skuteczniej potrafi wprowadzić do niego nowe postaci i stworzyć ich charakterystykę psychologiczną (Kielar-Turska, 1999), czy też tworzyć nowe wątki i podkreślać związki czasowe i przyczynowe (Bokus, 2000).

Na wiek szkolny przypada opanowywanie przez dziecko przekodowywania werbalnych i pozawerbalnych sygnałów na ich reprezentacje graficzne – nauka czytania i pisania. Nauka pisania rozpoczyna się od opanowania techniki, czyli wyglądu liter, czy zasad ich łączenia. W momencie, gdy technika jest opanowana przez ucznia na tyle, by pisać bez wysiłku, zaczyna zwracać uwagę na treść, tego co pisze, strukturę gramatyczną oraz poprawność pod względem ortograficznym (Mnich, 2002). Kolejnym osiągnięciem edukacyjnym dziecka w wieku szkolnym jest umiejętność czytania. Dziecko początkowo znacznie lepiej radzi sobie z rozumieniem tekstu niż jego czytaniem, co oznacza, że umiejętność rozumienia słuchanego

tekstu znacznie wyprzedza kompetencje w zakresie rozumienia tekstu czytanego (Indrisano, Chall, 1995). Krasowicz-Kupis (2019) opisuje proces komunikowania się za pomocą pisma, zarówno w zakresie czytania, jak i pisania w języku polskim, wyodrębniając trzy główne stadia: wstępne, kluczowe i wprawy. Autorka podkreśla, że nauka czytania i pisania odbywa się u dzieci w różnym tempie. Niektóre dzieci potrafią dość sprawnie czytać w wieku 5 lat, a część wykazuje trudności jeszcze w wieku szkolnym, co może mieć charakter dysleksji.

Powyższe dane na temat rozwoju poznawczego dziecka w okresie wczesnego, średniego i późnego dzieciństwa przedstawiono ze względu na fakt, iż badania własne przeprowadzone zostały wśród dzieci w wieku 3-8 lat. Z uwagi na intensywny przebieg rozwoju poszczególnych funkcji poznawczych w okresie dzieciństwa, konieczne jest uwzględnienie aspektu rozwojowego w opisie funkcjonowania poznawczego dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną. Dlatego też w sposób ogólny zarysowano przebieg prawidłowego rozwoju funkcji poznawczych.

ROZDZIAŁ 4. PRZEDMIOT I METODA BADAŃ WŁASNYCH

W *Rozdziale 4* zostanie przedstawiony program badań własnych. Sformułowany zostanie cel badań, pytania i hipotezy badawcze, a także uzasadnienie podjęcia badań. Zamieszczona zostanie charakterystyka badanych zmiennych wraz z ich operacjonalizacją, charakterystyką osób badanych oraz opisem organizacji i przebiegu przeprowadzonych badań. W części końcowej rozdziału przedstawione zostaną zastosowane metody badawcze i próby eksperymentalne, jak również planowany schemat statystycznej analizy danych.

4.1. UZASADNIENIE TEORETYCZNE I METODOLOGICZNE BADAŃ WŁASNYCH

Głównym celem realizowanych badań była ocena funkcjonowania poznawczego dzieci leczonych z powodu ostrej białaczki limfoblastycznej. Przeprowadzone badania poprzeczne (w grupie klinicznej dzieci z ALL oraz w grupie dzieci zdrowych) ukierunkowane były na sprawdzenie efektów ubocznych obecnie stosowanego leczenia zgodnie z programem ALL IC-BFM 2009 (głównie etapu zapobiegającego zajęciu OUN u pacjentów z ALL) w zakresie sfery poznawczej. Punktem odniesienia w porównaniach w zakresie poziomu funkcjonowania poznawczego dzieci z ALL była grupa dzieci zdrowych, dobrana metodą doboru parami. W badaniach własnych skoncentrowano się na ocenie zróżnicowania poziomu funkcjonowania poznawczego dzieci w wieku 3-8 lat z uwagi na rozpoznanie ALL, a następnie poszukiwano czynników socjodemograficznych i medycznych, które różnicowały i determinowały poziom funkcji poznawczych wśród dzieci z ALL.

Ze względu na gwałtowny przebieg ALL konieczne jest wykonanie szybkiej diagnostyki dziecka, a po rozpoznaniu choroby rozrostowej – niezwłoczne wprowadzenie leczenia. W związku z powyższym znacznie utrudnione jest przeprowadzenie badania przed rozpoczęciem przez dziecko intensywnego leczenia, a tym samym ustanowienie jako grupy kontrolnej grupy dzieci z diagnozą ALL przed zastosowaniem leczenia. Przyjmuje się natomiast, że okres pierwszego protokołu leczenia ALL to czas względnie dobrego samopoczucia dla dziecka, jak również adaptacji do warunków szpitalnych i obostrzeń związanych z prowadzoną terapią, a także jest to etap przed zastosowaniem profilaktyki OUN. W tym czasie prowadzone jest leczenie indukujące remisję, w związku z czym możliwa jest ocena funkcjonowania poznawczego przed wprowadzeniem neurotoksycznej profilaktyki OUN. Dodatkowo, porównanie wyników pacjentów będących przed zastosowaniem neurotoksycznego leczenia (grupa kliniczna G1) z rezultatami dzieci zdrowych pozwala na

ocenę, czy fakt hospitalizacji i związane z nią czynniki emocjonalne, jak np. obniżony nastrój, będą różnicowały badane grupy pod względem funkcjonowania poznawczego.

Dane na temat funkcjonowania poznawczego dzieci leczonych z powodu ALL zgodnie z obecnymi standardami terapeutycznymi w medycynie prezentowane w literaturze polskiej, jak i światowej są niejednoznaczne. Większość opisywanych w literaturze przedmiotu badań przeprowadzanych było wśród dzieci powyżej 6 roku życia. Uwzględnienie w badaniach własnych oceny funkcjonowania dzieci poniżej 5 roku życia jest istotne, ponieważ, jak wskazują dane z literatury, młodszy wiek w chwili rozpoznania ALL związany jest z większym ryzykiem wystąpienia następstw neuropsychologicznych w efekcie leczenia (Buizer, de Sonnevile, van den Heuvel-Eibrink, Veerman, 2005) ze względu na większą wrażliwość mniej dojrzałych struktur mózgowych na neurotoksyczne leczenie. Dzieci poniżej 5 roku życia są bardziej narażone na późne powikłania neurotoksyczne niż starsze dzieci (Campbell, Scaduto, Sharp i in., 2007). Ponadto, prezentowane w literaturze dane nie obejmują dzieci leczonych protokołem terapeutycznym ALL IC BFM 2009. Dodatkowo w zakresie diagnozy funkcji wykonawczych podjęto ocenę zarówno ich „gorącego”, jak i „zimnego” aspektu, co w przypadku dzieci z rozpoznaniem choroby nowotworowej nie było dotychczas badane.

W związku z tym, że dostępna literatura dostarcza niejednoznacznych danych empirycznych z zakresu neuropsychologicznych, czy też neurokognitywnych aspektów związanych z funkcjonowaniem dzieci z ALL, istotne wydaje się kontynuowanie prac badawczych w tym aspekcie i aktualizowanie danych. Dyskutowane deficyty funkcjonowania neurokognitywnego w toku leczenia ALL wydają się być dyskretne, a co za tym idzie mogą okazać się trudne do formalnej diagnozy przy pomocy tradycyjnych metod psychologicznych oraz neuropsychologicznych. Dlatego też, zasadne jest poszukiwanie metod pozwalających wychwycić te subtelne trudności, czy też opóźnienia w rozwoju funkcji poznawczych. Było to powodem opracowania prób kliniczno-eksperymentalnych umożliwiających ocenę funkcji wykonawczych u dzieci od 3. roku życia.

Badania własne mogą dostarczyć interesujących danych na temat funkcjonowania poznawczego dzieci leczonych z powodu ostrej białaczki limfoblastycznej, implikującego ich jakość życia, stanowiąc tym samym podstawę do opracowania skutecznych metod terapii. Występowanie trudności w zakresie funkcjonowania poznawczego podkreśla wagę prowadzenia terapii funkcji poznawczych, dostosowanej do potrzeb pacjentów. Ponadto deficyty neuropsychologiczne w postaci zaburzeń koncentracji uwagi, funkcji wykonawczych i zapamiętywania mogą znaleźć odzwierciedlenie w osiągnięciach szkolnych dzieci. Cragg i Chevalier (2012) z kolei wskazują na istotę prowadzenia diagnozy funkcji wykonawczych

u dzieci z uwagi na fakt, że umiejętność szybkiego dostosowywania się do nieustannie zmieniającego się środowiska poprzez przewyciężanie nawykowych tendencji do reagowania oraz uruchamianie zachowań celowych jest jedną z najważniejszych umiejętności człowieka. Dodatkowo możliwość badania dzieci od 3. roku życia pozwala przewidywać różnego rodzaju trudności rozwojowe, szczególnie edukacyjne, na długo przed rozpoczęciem nauki w szkole, co daje możliwość podjęcia wcześniejszej terapii, minimalizując jednocześnie doświadczanie ewentualnych trudności w trakcie nauki szkolnej. Postęp obserwowany w leczeniu nowotworów niesie ze sobą konieczność uwzględnienia w procesie leczenia pozamedycznych form pomocy, mających na celu troskę o jakość życia pacjenta oraz minimalizowanie możliwych następstw przebytej w okresie dzieciństwa choroby nowotworowej.

4.2. PYTANIA I HIPOTEZY BADAWCZE

W odniesieniu do przedstawionych w części teoretycznej doniesień sformułowano pytania badawcze:

1. Czy istnieją i na czym polegają różnice w zakresie poziomu funkcjonowania poznawczego między grupą dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną, będących w trakcie leczenia zgodnie z protokołem ALL IC-BFM 2009 a grupą dzieci zdrowych?
2. Czy czynniki związane z prowadzonym leczeniem (etap leczenia) i czynniki socjodemograficzne (grupa wiekowa oraz płeć) różnicują (i w jaki sposób) wzorzec funkcjonowania poznawczego dzieci leczonych z powodu ALL?
3. Czy czynniki medyczne (grupa terapeutyczna, immunofenotyp ALL) różnicują (i w jaki sposób) wzorzec funkcjonowania poznawczego dzieci leczonych z powodu ALL?
4. Czy występowanie powikłań w trakcie leczenia różnicuje (i w jaki sposób) wzorzec funkcjonowania poznawczego dzieci leczonych z powodu ALL?
5. Czy poziom funkcjonowania poznawczego dzieci z ALL jest związany z czasem trwania prowadzonego leczenia?
6. Czy poziom funkcjonowania poznawczego dzieci z ALL jest skorelowany z intensywnością stosowanego leczenia wyrażoną w liczbie punkcji łądźwiowych wraz z podaniem dokanałowo chemioterapii (MTX lub terapia trójlekowa) w ramach profilaktyki OUN?
7. Czy istnieje zależność pomiędzy stanem funkcji poznawczych a aktualnym wiekiem dzieci z ALL oraz ich wiekiem w momencie rozpoczęcia leczenia?

W odniesieniu do poszczególnych pytań badawczych sformułowano następujące hipotezy:

Hipoteza 1: Dzieci leczone z powodu ALL zgodnie z protokołem ALL IC-BFM 2009 różnią się od zdrowych rówieśników w zakresie poziomu funkcjonowania poznawczego rozumianego jako poziom funkcjonowania intelektualnego (iloraz inteligencji ogólnej, płynnej i skryzalizowanej), poziom „zimnych” i „gorących” funkcji wykonawczych, uwagi selektywnej, pamięci, rozumowania przestrzennego i pojęciowego, szybkości psychomotorycznej, koordynacji wzrokowo-ruchowej, kompetencji matematycznych i językowych, a także wytrwałości i satysfakcji z osiągnięć.

Przedstawione w *Rozdziale II. Aspekty neuropsychologiczne leczenia ALL u dzieci* dotychczasowe dane z badań z obszaru następstw neuropoznawczych prowadzonego leczenia przeciwnowotworowego pokazują, że pacjenci z ALL wykazują osłabienie w zakresie ogólnego funkcjonowania intelektualnego, zarówno w zakresie ilorazu inteligencji ogólnej, słownej, jak i bezsłownej (Lofstad i in., 2009), zmniejszenie zakresu pamięci (Zajac-Spychała i in., 2017), osłabienie zdolności koncentracji uwagi (Lofstad i in., 2009), obniżenie poziomu funkcji wykonawczych (Campbell i in., 2009; Zajac-Spychała i in., 2017), osłabienie szybkości psychomotorycznej (Reddick, Conklin, 2010), osłabienie koordynacji wzrokowo-ruchowej (Mahone i in., 2007). Dane te jednak nie obejmują dzieci leczonych protokołem ALL IC-BFM 2009, a także dzieci poniżej 5 roku życia. Zakłada się jednak, że chemioterapia podawana dokanałowo również będzie wiązała się z negatywnymi konsekwencjami w sferze kognitywnej. Dotychczas nie prowadzono badań w zakresie „gorącego” aspektu funkcji wykonawczych u dzieci z ALL, dostępna literatura przedmiotu obejmuje badania dotyczące jedynie zimnych funkcji wykonawczych, zatem badania w tym zakresie będą miały charakter eksploracyjny.

Hipoteza 2: Czynniki związane z prowadzonym leczeniem (etap leczenia) i czynniki socjodemograficzne (grupa wiekowa oraz płeć) różnicują wzorzec funkcjonowania poznawczego dzieci leczonych z powodu ALL.

Zaprezentowane w *Rozdziale I. Ostra białaczka limfoblastyczna u dzieci – aspekty medyczne* dane z literatury wskazują, że w ramach programu terapeutycznego ALL IC-BFM 2009, którym leczeni byli badani pacjenci, wyodrębnia się 5 następujących po sobie etapów: indukcja remisji (protokół IA), wczesna intensyfikacja (protokół IB), konsolidacja i profilaktyka OUN, reindukcja (protokół II) oraz leczenie podtrzymujące remisję (Kowalczyk, Goczyńska, 2013). W badaniach własnych wyodrębniono 3 etapy leczenia: przed zastosowaniem profilaktyki OUN, do którego włączono dzieci w trakcie leczenia protokołem

IA i IB, po zastosowaniu profilaktyki OUN (pacjenci w trakcie leczenia protokołem II) oraz po zakończeniu intensywnego leczenia szpitalnego (dzieci w trakcie leczenia podtrzymującego). Etap konsolidacji pominięto z uwagi na intensywność prowadzonej chemioterapii i występowanie licznych skutków ubocznych w tym czasie (Kowalczyk, Gorczyńska, 2013).

Biorąc pod uwagę dane zgromadzone na podstawie literatury, najbardziej toksycznym etapem leczenia ALL u dzieci jest profilaktyka OUN (Campbell i in., 2007; Zając-Spychała, 2014), dodatkowo intensywność stosowanej chemioterapii u pacjentów związana jest z poziomem ich funkcjonowania poznawczego (Buizer i in., 2005; Jacola, 2016). Badania prospektywne prowadzone na różnych etapach terapii wykazują, że po zastosowaniu profilaktyki OUN funkcjonowanie poznawcze pacjentów ulega obniżeniu w stosunku do badania przeprowadzonego na pierwszym etapie leczenia, przy czym trudności te utrzymują się również w trakcie leczenia podtrzymującego (Chidambaram i in., 2016), jak również obniżenie funkcjonowania kognitywnego w porównaniu ze zdrowymi rówieśnikami utrzymuje się także po upływie trzech i pięciu lat po rozpoczęciu leczenia (Halsey i in., 2011). W związku z tym zasadne wydaje się porównanie wyników dzieci będących na różnych etapach leczenia zgodnie z protokołem ALL IC-BFM 2009 (przed i po zastosowaniu profilaktyki, jak również po zakończeniu intensywnej chemioterapii).

Dotychczasowe badania wykazują odmienny wzorzec funkcjonowania poznawczego u dzieci z uwagi na płeć. Badania potwierdzają, że dziewczynki wykazują większą podatność na neurotoksyczne działanie stosowanej chemioterapii, a co za tym idzie - bardziej nasilone w porównaniu z chłopcami deficyty poznawcze wynikające z zastosowanego leczenia ALL (Buizer i in., 2005). Ponadto w grupie młodszych dzieci z ALL występują bardziej nasilone deficyty poznawcze w porównaniu z grupą starszych dzieci starszych (Buizer i in., 2005; Campbell i in., 2007; Jacola i in., 2016).

Hipoteza 3: Czynniki medyczne (grupa terapeutyczna, immunofenotyp ALL) różnicują wzorzec funkcjonowania poznawczego dzieci leczonych z powodu ALL.

Zgodnie z danymi szczegółowo omówionymi w *Rozdziale I. Ostra białaczka limfoblastyczna u dzieci – aspekty medyczne* w ramach programu leczenia ALL u dzieci ALL IC-BFM 2009, który stosowany był u wszystkich pacjentów z ALL objętych niniejszym badaniem, wyodrębnia się trzy grupy terapeutyczne, z uwzględnieniem czynników ryzyka wznowy w OUN: grupa standardowego (SR), pośredniego (IR) lub wysokiego ryzyka (HR), które stanowią o intensywności prowadzonego leczenia (Kowalczyk, Gorczyńska, 2013). W ramach immunofenotypu ALL natomiast wyodrębnia się: ALL z prekursorów limfocytu

B (BCP-AL), występującą u ok. 80-85% pacjentów oraz ALL z linii komórek T (T-ALL), która stwierdzana jest u ok. 15-20% pacjentów pediatrycznych z ALL (Szczepański, 2011).

Dane z badań pokazują, że dzieci z grupy IR i HR w porównaniu do dzieci z grupy SR wykazują zwiększone ryzyko wystąpienia objawów neuropoznawczych w następstwie leczenia (Bhojwani i in., 2014). Jacola i in. (2016) wskazują, że u dzieci z grup IR i HR występuje większe w porównaniu z pacjentami SR ryzyko obniżenia poziomu ilorazu inteligencji, a także osłabienia pamięci roboczej, szybkości psychomotorycznej, uczenia się oraz umiejętności szkolnych. Natomiast Zajac-Spychała (2014) uzyskała wyniki wskazujące, że pacjenci z grupy HR w porównaniu z pacjentami z grupy IR i SR wykazywali w większym stopniu zaburzenia uczenia się, niższy iloraz inteligencji w skali pełnej.

Immunofenotyp w dostępnych badaniach nie był uwzględniany w analizach, jednak T-ALL zazwyczaj wiąże się z bardziej intensywnym leczeniem niż w przypadku BCP-ALL, w związku z czym można spodziewać się słabszego funkcjonowania poznawczego w tej grupie dzieci (Buizer i in., 2005; Iuvone i in. 2002).

Hipoteza 4: Występowanie powikłań w trakcie leczenia różnicuje wzorzec funkcjonowania poznawczego dzieci leczonych z powodu ALL.

Przedstawione w *Rozdziale I. Ostra białaczka limfoblastyczna u dzieci – aspekty medyczne* dane z literatury na temat powikłań, które mogą wystąpić po zastosowaniu leczenia przeciwnowotworowego wskazują na możliwość wystąpienia bliskich (Skoczeń, 2018), czy też wczesnych powikłań chemioterapii (Perek, Dembowska-Bagińska, 2018) – nazewnictwo w zależności od klasyfikacji. Autorzy zaliczają do nich między innymi: nudności, wymioty, mielosupresję, uszkodzenie błony śluzowej przewodu pokarmowego, uszkodzenie narządów mięsnych, odczynów uczuleniowych, neuropatii obwodowej, kardiomiopatii, niedokrwistości, zwłóknienia płuc, krwotocznego zapalenia pęcherza, czy też uszkodzenia komórek mieszków włosowych (ten aspekt został pominięty z uwagi na występowanie u wszystkich dzieci leczonych z powodu ALL). W badaniach własnych uwzględniono powikłania, które zostały opisane w dokumentacji medycznej dziecka.

Występowanie powikłań w trakcie leczenia nie było uwzględniane w analizach wyników raportowanych w dostępnej literaturze przedmiotu jako czynnik mogący różnicować poziom funkcjonowania poznawczego dzieci z ALL, w związku z czym niniejsza analiza będzie miała charakter eksploracyjny.

Hipoteza 5: Poziom funkcjonowania poznawczego dzieci z ALL jest związany z czasem trwania leczenia.

Dostępne w literaturze przedmiotu wyniki badań (szeroko omówione w części teoretycznej w *Rozdziale II. Aspekty neuropsychologiczne leczenia ALL u dzieci*) wskazują, że pogorszenie funkcjonowania poznawczego dzieci w następstwie leczenia ALL może mieć charakter postępujący, w związku z czym pacjenci wykazują coraz większe pogorszenie funkcji poznawczych wraz z upływem czasu od zastosowanej radioterapii (Cousens i in., 1988; Moore i in., 1991), ale również podobne obniżenie poziomu funkcjonowania poznawczego obserwuje się wraz z upływem czasu od zastosowania samej chemioterapii (Hassab, Azouz, Elsakka, Awwad, 2015). Dlatego też zasadne wydaje się uwzględnienie aspektu długości trwania leczenia w analizie wyników funkcjonowania poznawczego dzieci leczonych zgodnie z protokołem ALL IC-BFM 2009.

Hipoteza 6: Poziom funkcjonowania poznawczego dzieci z ALL jest skorelowany z intensywnością leczenia wyrażoną liczbą punkcji lędźwiowych wraz z podaniem dokanałowo chemioterapii (MTX lub terapia trójlekowa) w ramach profilaktyki OUN.

Przeprowadzone dotychczas badania, których wyniki referowane są w literaturze przedmiotu (omówionych w *Rozdziale II. Aspekty neuropsychologiczne leczenia ALL u dzieci*) wykazują, że w przypadku dzieci leczonych zarówno radioterapią, jak i chemioterapią poziom funkcjonowania intelektualnego w zakresie umiejętności niewerbalnych związany był z liczbą dawek chemioterapii podanej pacjentom dokanałowo (Iuvone i in. 2002). Wykazany został również związek między występowaniem następstw neuropsychologicznych a zastosowaną dawką metotreksatu (Buizer i in., 2005) oraz dawką radioterapii (Meshref, ElShazly, Nasr i AbdElhai, 2013; Moore, Kramer, Wara, Halberg i Ablin, 1991). Ponadto okazało się, że przynależność grup terapeutycznych IR i HR, w których to leczenie przeciwnowotworowe jest bardziej zintensyfikowane niż w grupie SR, wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia u dziecka z ALL konsekwencji neurokognitywnych (Bhojwani i in., 2014) w postaci: obniżenia ilorazu inteligencji, osłabienia pamięci roboczej, zdolności uczenia się (Jacola i in., 2016), szybkości psychomotorycznej oraz umiejętności szkolnych (Conklin i in., 2012; Jacola i in., 2016). W związku z powyższym zasadne wydaje się sprawdzenie czy funkcjonowanie poznawcze pacjentów leczonych zgodnie z programem ALL IC-BFM 2009 będzie korelowało z intensywnością zastosowanego leczenia.

Hipoteza 7: Istnieje zależność pomiędzy stanem funkcji poznawczych a aktualnym wiekiem dzieci z ALL oraz ich wiekiem w momencie rozpoczęcia leczenia.

Dane z badań z literatury omówionych w części teoretycznej (*Rozdział 2. Aspekty neuropsychologiczne leczenia ALL u dzieci*) wskazują, że młodszy wiek w momencie postawienia diagnozy związany jest ze słabszym funkcjonowaniem w sferze poznawczej (Hassab i in., 2015; Jacola, 2016), niektóre dane wskazują nawet, że większe problemy neuropsychologiczne stwierdzane są u ozdowieńców, którzy w momencie postawienia diagnozy i rozpoczęcia leczenia mieli mniej niż 3 lata (Iuvone i in., 2002). Zasadne zatem wydaje się uwzględnienie w analizie, poza aktualnym wiekiem pacjentów (zmienna opisana powyżej), również wieku dziecka w momencie rozpoczęcia leczenia.

4.3. ZMIENNE I ICH OPERACJONALIZACJA

Zmienne niezależne:

- X_1 : rozpoznanie ostrej białaczki limfoblastycznej:
 - $X_{1.1}$: dzieci chore na ALL (grupa kliniczna)
 - $X_{1.2}$: dzieci zdrowe (grupa kontrolna)

Jest to zmienna jakościowa dychotomiczna. Osoby badane przydzielano do grup na podstawie wywiadu/ankiety z rodzicem oraz ankiety danych medycznych.

- X_2 : etap leczenia:
 - $X_{2.1}$: G1 – przed zastosowaniem profilaktyki OUN – terapia indukcyjna i wczesna intensyfikacja, protokół IA i IB
 - $X_{2.2}$: G2 - po zastosowaniu profilaktyki OUN – terapia reindukcyjna, protokół II
 - $X_{2.3}$: G3 - po zakończeniu intensywnego leczenia – w czasie leczenia podtrzymującego

Jest to zmienna jakościowa, która przyjmuje trzy poziomy. Osoby do poziomów zmiennej były przydzielane na podstawie danych medycznych uzyskanych w ankiecie.

- X_3 : płeć:
 - $X_{3.1}$: dziewczynki
 - $X_{3.2}$: chłopcy

Jest to zmienna jakościowa dychotomiczna. Badanych przydzielono do poszczególnych poziomów zmiennej na podstawie wywiadu/ankiety z rodzicem.

- X₄: aktualny wiek (w momencie badania)

Zmienna ta ma charakter ilościowy wyraża aktualny wiek pacjentów z ALL, przedstawiany w całej pracy w latach (w postaci ułamka dziesiętnego z dokładnością do dwóch miejsc po przecinku). Pozyskany został na podstawie danych z wywiadu/ankiety z rodzicem. Na potrzeby przeprowadzenia analiz zdychotomizowano zmienną, która przyjmuje poziomy:

- X_{4,1}: 3;0-5;11 lat
- X_{4,2}: 6;0-8;11 lat

Jest to zmienna jakościowa dychotomiczna. Badanych przydzielono do grup na podstawie danych otrzymanych z wywiadu/ankiety z rodzicem.

- X₅: wiek w momencie rozpoznania

Zmienna ta ma charakter ilościowy i wyraża wiek pacjentów z ALL w latach (w postaci ułamka dziesiętnego z dokładnością do dwóch miejsc po przecinku) w momencie postawienia rozpoznania. Pozyskano na podstawie ankiety danych medycznych.

- X₆: czas trwania leczenia

Zmienna ta ma charakter ilościowy i wyraża czas trwania leczenia u dziecka z ALL w miesiącach. Uzyskano za pomocą ankiety danych medycznych.

- X₇: intensywność leczenia

Zmienna ta ma charakter ilościowy i wyraża liczbę punkcji lędźwiowych wraz z podaniem dokanałowo chemioterapii (MTX lub terapia trójlekowa) w ramach profilaktyki OUN. Pozyskano za pomocą ankiety danych medycznych.

- X₈: powikłania

- X_{8,1}: występują
- X_{8,2}: nie występują

Jest to zmienna jakościowa dychotomiczna. Informacje pozyskano za pomocą ankiety danych medycznych.

- X₉: grupa terapeutyczna

- X_{9,1}: SR (standardowe ryzyko wznowy)
- X_{9,2}: IR (pośrednie ryzyko wznowy)
- X_{9,3}: HR (wysokie ryzyko wznowy)

Jest to zmienna jakościowa, przyjmująca trzy poziomy, a pozyskana została za pomocą ankiety danych medycznych.

- X₁₀: immunofenotyp
 - X_{10.1}: BCP-ALL (ALL z linii limfocytu B)
 - X_{10.2}: T-ALL (ALL z linii limfocytu T)

Jest to zmienna jakościowa dychotomiczna, a informacje pozyskane zostały na podstawie ankiety danych medycznych.

Zmienna zależna główna:

- Y₁: poziom funkcjonowania poznawczego.

Uwzględnione w analizie aspekty funkcjonowania poznawczego:

- Y_{1.1}: poziom ogólnego funkcjonowania intelektualnego (iloraz inteligencji ogólnej, płynnej i skryzalizowanej),
- Y_{1.2}: poziom „zimnych” funkcji wykonawczych: pamięci operacyjnej, kontroli hamowania, zdolności do przełączania się,
- Y_{1.3}: poziom „gorących” funkcji wykonawczych,
- Y_{1.4}: poziom zdolności uwagi w zakresie jej selektywności,
- Y_{1.5}: poziom funkcjonowania pamięci,
- Y_{1.6}: poziom rozumowania przestrzennego,
- Y_{1.7}: poziom rozumowania pojęciowego,
- Y_{1.8}: poziom szybkości psychomotorycznej,
- Y_{1.9}: poziom koordynacji wzrokowo-ruchowej,
- Y_{1.10}: poziom kompetencji matematycznych,
- Y_{1.11}: poziom kompetencji językowych,
- Y_{1.12}: wytrwałość,
- Y_{1.13}: satysfakcja z osiągnięć.

Szczegółową operacjonalizację zmiennej zależnej i jej aspektów przedstawiono w tabeli

11.

Tabela 11

Operacjonalizacja zmiennej zależnej

ZMIENNA ZALEŻNA GŁÓWNA			
Y₁: Poziom funkcjonowania poznawczego			
Aspekt funkcjonowania poznawczego	Metody/techniki umożliwiające ocenę zmiennej	Poziom pomiaru	Wskaźniki zmiennej
Y _{1.1} : poziom ogólnego funkcjonowania intelektualnego.	IDS /IDS-P	Ilościowy	Iloraz inteligencji (IQ): – ogólnej, – płynnej, – skryształizowanej. <i>Zakres IQ od ≤55 do ≥145.</i>
Y _{1.2} : poziom „zimnych” funkcji wykonawczych: pamięci operacyjnej, kontroli hamowania, zdolności do przełączania się.	Próba Łączenia Punktów dla Dzieci (PŁPD)	Ilościowy	– czas wykonania zadania <i>w sekundach</i> w warunkach: B (przełączania - PŁPD-BT), C (hamowania - PŁPD-CT) i D (przełączania w warunkach dystrakcji - PŁPD-DT), – liczba błędów w warunkach B-D (PŁPD-BB, PŁPD-CB, PŁPD-DB).
	Próba Kształtów i Kolorów (PKK)	Ilościowy	– czas wykonania zadania <i>w sekundach</i> w warunkach: B (hamowania - PKK-BT), C (przełączania - PKK-CT) i D (przełączania i hamowania - PKK-DT), – liczba poprawnie nazwanych bodźców (0-15) w warunkach B-D (PKK-BL, PKK-CL, PKK-DL), – wskaźnik wydajności obliczany według wzoru (opisanego w <i>Rozdziale 4.5</i>) w warunkach B-D (PKK-WWB, PKK-WWC, PKK-WWD).
	Próba Sortowania Kart dla Dzieci (PSK)	Ilościowy	Liczba poprawnie posortowanych kart podczas każdego z etapów: – <i>etap 2</i> (przed zmianą reguły) i <i>etap 3</i> (po zmianie reguły) – 0-7 punktów w każdym z etapów (PSK-L2, PSK-L3), – <i>etap 4</i> (z ramkami) – 0-12 punktów (PSK-L4).
		Jakościowy	Wskaźnik ogólny wykonania (PSK-WO) – kategorie: 0-3 (opisane w <i>Rozdziale 4.5</i>).
Y _{1.3} : poziom „gorących” funkcji wykonawczych	Hazard (H)	Ilościowy	Wskaźnik główny: – H-R - różnica liczby kart wybranych przez dziecko z zestawu „korzystnego” w porównaniu z niekorzystnym w ostatnich 15 próbach (<i>zakres od -15 do 15</i>).

ZMIENNA ZALEŻNA GŁÓWNA
Y₁: Poziom funkcjonowania poznawczego

Aspekt funkcjonowania poznawczego	Metody/techniki umożliwiające ocenę zmiennej	Poziom pomiaru	Wskaźniki zmiennej
Y _{1.3} : poziom „gorących” funkcji wykonawczych (c.d.)	Hazard (H) (c.d.)	Ilościowy (c.d.)	Wskaźniki dodatkowe: – HLK - liczba wyborów korzystnych w ostatnich 15 próbach (0-15), – HLN - liczba wyborów niekorzystnych w ostatnich 15 próbach (0-15), – HZ - liczba wprowadzonych przez dziecko zmian wyborów między zestawami.
Y _{1.4} : poziom zdolności uwagi w zakresie jej selektywności	IDS /IDS-P	Ilościowy	Wynik przeliczony (WP) w teście Uwaga selektywna. Zakres WP od 1 do 19.
Y _{1.5} : poziom funkcjonowania pamięci	IDS /IDS-P	Ilościowy	Wynik przeliczony (WP) w testach: Pamięć słuchowa, Pamięć fonologiczna, Pamięć wzrokowo-przestrzenna. Zakres WP od 1 do 19.
Y _{1.6} : poziom rozumowania przestrzennego	IDS /IDS-P	Ilościowy	Wynik przeliczony (WP) w teście Rozumowanie przestrzenne. Zakres WP od 1 do 19.
Y _{1.7} : poziom rozumowania pojęciowego	IDS /IDS-P	Ilościowy	Wynik przeliczony (WP) w teście Rozumowanie pojęciowe. Zakres WP od 1 do 19.
Y _{1.8} : poziom szybkości psychomotorycznej	Próba Łączenia Punktów dla Dzieci (PŁPD)	Ilościowy	– czas wykonania zadania w sekundach w warunku A – kontrolnym (PŁPD-AT), – liczba błędów w warunku A (PŁPD-AB).
	Próba Kształtów i Kolorów (PKK)	Ilościowy	– czas wykonania zadania w sekundach w warunku A – kontrolnym (PKK-AT), – liczba poprawnie nazwanych bodźców (0-15) w warunku A (PKK-AL), – wskaźnik wydajności obliczany według wzoru (opisanego w Rozdziale 4.5) w warunku A (PKK-WWA).
Y _{1.9} : poziom koordynacji wzrokowo-ruchowej	IDS /IDS-P	Ilościowy	Wynik przeliczony (WP) w teście Koordynacja wzrokowo-ruchowa. Zakres WP od 1 do 19.
Y _{1.10} : poziom kompetencji matematycznych	IDS /IDS-P	Ilościowy	Wynik przeliczony (WP) w teście Rozumowanie logiczno-matematyczne. Zakres WP od 1 do 19.

ZMIENNA ZALEŻNA GŁÓWNA Y₁: Poziom funkcjonowania poznawczego			
Aspekt funkcjonowania poznawczego	Metody/techniki umożliwiające ocenę zmiennej	Poziom pomiaru	Wskaźniki zmiennej
Y _{1.11} : poziom kompetencji językowych	IDS /IDS-P	Ilościowy	Wynik przeliczony (WP) w testach: Słownik (w grupie wiekowej 3;0-5;11), Mowa czynna i Mowa bierna. <i>Zakres WP od 1 do 19.</i>
Y _{1.12} : wytrwałość	IDS /IDS-P	Ilościowy	Wynik przeliczony (WP) w teście Wytrwałość. <i>Zakres WP od 1 do 19.</i>
Y _{1.13} : satysfakcja z osiągnięć	IDS /IDS-P	Ilościowy	Wynik przeliczony (WP) w teście Satysfakcja z osiągnięć. <i>Zakres WP od 1 do 19.</i>

4.4. CHARAKTERYSTYKA BADANEJ GRUPY

Badanie zostało przeprowadzone w grupie 39 dzieci w wieku 3-8 lat (19 dziewczynek i 20 chłopców) leczonych z powodu ostrej białaczki limfoblastycznej według obowiązującego w czasie prowadzenia badań programu leczenia (ALL IC-BFM 2009 – opisany w *Rozdziale I. Ostra białaczka limfoblastyczna u dzieci – aspekty medyczne*), będących na różnych etapach leczenia, a także w grupie 39 dzieci zdrowych, dobranych parami do dzieci z grupy klinicznej pod względem wieku, płci, posiadania rodzeństwa, statusu społeczno-ekonomicznego rodziców oraz struktury rodziny. Dla wszystkich badanych osób język polski jest językiem ojczystym.

Wyodrębnione w badaniu grupy:

- **Grupa kliniczna (GK)** - dzieci leczone z powodu ALL na różnych etapach leczenia zaliczone do trzech grup: przed zastosowaniem profilaktyki OUN (badane w trakcie protokołu IA lub IB), po zastosowaniu profilaktyki OUN (w trakcie protokołu II) lub po zakończeniu intensywnego leczenia (podczas leczenia podtrzymującego).
- **Grupa kontrolna (GZ)** – dzieci zdrowe (bez poważnych chorób somatycznych oraz zaburzeń psychicznych i rozwojowych w historii; bez obciążonego wywiadu okołoporodowego).

Badania grupy klinicznej prowadzone były w klinikach/oddziałach hematologii dziecięcej w kilku miastach w Polsce: Krakowie, Olsztynie, Wrocławiu, Kielcach, Rzeszowie i Katowicach (tabela 12 przedstawia dokładne liczebności), po uzyskaniu zgody dyrektorów szpitali, ordynatorów i kierowników oddziałów, a także we współpracy z psychologami i lekarzami prowadzącymi pacjentów.

Tabela 12

Liczebności pacjentów z grupy klinicznej zbadanych w poszczególnych klinikach

Nazwa kliniki/szpitala	Liczba pacjentów włączonych do grupy klinicznej
Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Krakowie	15
Ponadregionalne Centrum Onkologii Dziecięcej „Przyłądek Nadziei” we Wrocławiu	5
Wojewódzki Szpital Zespolony w Kielcach	6
Wojewódzki Specjalistyczny Szpital Dziecięcy im. prof. dr Stanisława Popowskiego w Olsztynie	10
Kliniczny Szpital Wojewódzki nr 2 im. Św. Jadwigi Królowej w Rzeszowie	2
Górnośląskie Centrum Zdrowia Dziecka im. Św. Jana Pawła II w Katowicach	1

Dobór dzieci do grupy klinicznej był celowy – kwalifikacja na podstawie konsultacji z personelem medycznym klinik/szpitali, zgodnie z ustalonymi kryteriami włączającymi do grupy klinicznej (GK – opisanymi poniżej). Badaniami objęto dzieci z rozpoznaniem ALL, leczone protokołem ALL IC BFM 2009 w wieku 3-8 lat, w latach 2016-2019 (w październiku 2018 roku wprowadzono nowy protokół leczenia ALL – AIEOP 2017, jednak pacjenci, których badano po tym okresie byli już w trakcie leczenia ALL IC-BFM 2009) w wymienionych wyżej klinikach. Włączenie do badań pacjentów leczonych wyłącznie protokołem ALL IC BFM 2009 daje możliwość porównywania wyników między pacjentami leczonymi w różnych ośrodkach. Badaniu poddano dzieci na podstawie zgody na jego przeprowadzenie w ustalonym terminie, udzielonej przez lekarza prowadzącego, a także za zgodą rodzica i pacjenta (warunkowanej między innymi aktualnym samopoczuciem dziecka).

Kryteria włączające do grupy klinicznej:

- rozpoznanie ALL,
- wiek w przedziale 3;0 – 10;11²,
- leczenie zgodnie z programem ALL IC-BFM 2009,
- etap leczenia: po 13 osób będących w protokole I, protokole II lub w trakcie leczenia podtrzymującego - łącznie 39 osób,

² Górna granica wiekowa została dostosowana do wymogów odnośnie wieku zastosowanych metod standaryzowanych (IDS), jednak nie znaleziono pacjentów spełniających kryteria włączające do grupy powyżej 9 roku życia (wznowa, stan CNS3, historia nowotworowa lub inne choroby przewlekłe w tle), czy też wystąpienie powikłań, które nie pozwalały na przeprowadzenie badania.

- rozpoznanie *de novo* ALL – brak leczenia przeciwnowotworowego w historii,
- brak wstępnego zajęcia OUN badanych dzieci przed rozpoczęciem leczenia (z uwagi na wyeliminowanie trudności w ocenie faktu, czy ewentualne deficyty poznawcze wynikają z zastosowanego leczenia, czy też z nacieczenia OUN blastami – stan CNS-1 lub CNS-2³),
- brak zaburzeń rozwoju oraz zaburzeń i chorób psychicznych w historii,
- brak przewlekłych chorób somatycznych w historii.

Badanie grupy kontrolnej przeprowadzono wśród dzieci uczęszczających do Zespołu Placówek Oświatowych im. Batalionów Chłopskich w Terpentynie (przedszkole i szkoła), Przedszkola nr 14 w Lublinie, Niepublicznego Przedszkola „Gwiazdeczka” w Kraśniku, a także w grupie dzieci spełniających kryteria włączające do grupy kontrolnej, których chęć udziału zgłosili rodzice. Uzyskano zgodę na prowadzenie badań zarówno od dyrekcji (w przypadku badań prowadzonych w placówkach), rodziców, jak i badanych dzieci.

Grupy GK i GZ dobrane zostały na podstawie metody doboru parami z uwzględnieniem następujących kryteriów:

- wiek (w przypadku dzieci 3-letnich: zakres 3 miesięcy; 4- i 5-letnich: zakres 6 miesięcy; powyżej 6;0 – zakres roku),
- płeć (dziewczynka / chłopiec),
- posiadanie rodzeństwa (tak / nie),
- status społeczno-ekonomiczny rodziców (wykształcenie rodziców: podstawowe lub zawodowe / średnie lub wyższe),
- struktura rodziny (pełna / niepełna).

Ponadto do kryteriów włączających do grupy kontrolnej (poza powyższymi) zaliczono również brak przewlekłych chorób somatycznych oraz zaburzeń/chorób psychicznych i rozwojowych w historii, a także nieobciążony wywiad okołoporodowy.

Grupy GK i GZ zostały dobrane z uwzględnieniem kryterium płci, w związku z tym w obu badanych grupach rozkład był jednakowy: 48,7% stanowiły dziewczynki ($N=19$), a pozostałe 51,3% - chłopcy ($N=20$). W tabeli 13 przedstawiono statystyki opisowe dla zmiennej wieku w grupie klinicznej i kontrolnej. Grupy zostały dobrane z uwzględnieniem

³ CNS-1 i CNS-2 traktowane są w protokole leczenia jako ujemne – bez zajęcia OUN blastami. Pacjenci, u których stwierdzono jawne klinicznie zajęcia OUN (stan CNS 3) zostali wykluczeni z udziału w badaniu ze względu na brak możliwości różnicowania ewentualnych następstw choroby (nacieczenia układu nerwowego przez blasty białaczkowe) w obrębie OUN od następstw związanych z prowadzonym leczeniem zgodnie z protokołem ALL IC-BFM 2009.

kryterium wieku, a przeprowadzona analiza potwierdza, że nie występują różnice między grupami w tym zakresie ($p > 0,05$). W tabeli 14 pokazano liczebności w poszczególnych grupach wiekowych z uwzględnieniem rocznych przedziałów.

Tabela 13

Statystyki opisowe dla zmiennej wieku w grupie klinicznej i kontrolnej

Grupa	M	Me	D	SD	Rozstęp	Min.	Max.	t	p
GK	5,48	5,00	4,17	1,62	5,50	3,25	8,75	-0,097	0,923
GZ	5,51	5,42	4,00	1,63	5,92	3,00	8,92		

Tabela 14

Rozkład częstości w poszczególnych grupach wiekowych w grupie klinicznej i kontrolnej

Wiek	GK		GZ	
	N	%	N	%
3;0-3;11	6	15,4%	6	15,4%
4;0-4;11	12	30,8%	12	30,8%
5;0-5;11	6	15,4%	6	15,4%
6;0-6;11	6	15,4%	6	15,4%
7;0-7;11	6	15,4%	6	15,4%
8;0-8;11	3	7,7%	3	7,7%
RAZEM	39	100%	39	100%

Liczebności w grupie klinicznej i kontrolnej w zakresie poziomu wykształcenia rodziców, posiadania rodzeństwa i struktury rodziny przedstawiono w tabeli 15. W związku z uwzględnieniem w doborze grupy kontrolnej kryterium poziomu wykształcenia rodziców zarówno wśród dzieci z rozpoznaniem białaczki, jak i dzieci zdrowych znalazło się 88% dzieci, których matki miały wykształcenie średnie lub wyższe, natomiast w przypadku 80% dzieci z obu grup, ojcowie mieli wykształcenie średnie lub wyższe. Posiadanie rodzeństwa i status rodziny również były kryteriami doboru grupy kontrolnej, dlatego też 87% dzieci z obu grup posiadało rodzeństwo, a 95% dzieci pochodziło z rodziny pełnej.

Tabela 15

Rozkład częstości w grupie klinicznej i kontrolnej w zakresie poziomu wykształcenia rodziców, posiadania rodzeństwa i struktury rodziny

Kryterium		GK		GZ	
		N	%	N	%
Wykształcenie matki	Podstawowe/zawodowe	5	12,8%	5	12,8%
	Średnie/wyższe	34	87,2%	34	87,2%
Wykształcenie ojca	Podstawowe/zawodowe	8	20,5%	8	20,5%
	Średnie/wyższe	31	79,5%	31	79,5%
Posiadanie rodzeństwa	Tak	34	87,2%	34	87,2%
	Nie	5	12,8%	5	12,8%
Rodzina	Pełna	37	94,9%	37	94,9%
	Niepełna	2	5,1%	2	5,1%

Tabela 16 przedstawia liczebności w grupach klinicznej i kontrolnej z uwagi na miejsce zamieszkania, a także pracę zawodową rodziców. Wśród dzieci z grupy klinicznej przeważały dzieci mieszkające na wsi - 46% oraz w dużym mieście (powyżej 100 tysięcy mieszkańców) – 26% dzieci, a pozostała część grupy to mieszkańcy małych (poniżej 20 tysięcy mieszkańców) i średnich miast (od 20 do 100 tysięcy mieszkańców). Natomiast w grupie dzieci zdrowych 36% stanowiły dzieci mieszkające na wsi, 28% dzieci mieszkające w dużych miastach, a pozostała część grupy to mieszkańcy małych i średnich miast. Ponadto 77% matek dzieci z rozpoznaniem ALL pracowało zawodowo (przed zachorowaniem dziecka) i wszyscy ojcowie dzieci z ALL byli aktywni zawodowo. W grupie kontrolnej – 74% matek pracowało zawodowo, a w przypadku ojców dzieci zdrowych aktywnych zawodowo było 85%. Nie stwierdzono istotnych różnic między badanymi grupami w zakresie miejsca zamieszkania, czy aktywności zawodowej matek i ojców ($p > 0,005$).

Tabela 16

Rozkład częstości w grupie klinicznej i kontrolnej w zakresie miejsca zamieszkania oraz aktywności zawodowej rodziców

Kryterium		GK		GZ		chi ²	p
		N	%	N	%		
Miejsce zamieszkania	Wieś	17	43,6%	14	35,9%	0,588	0,899
	Małe miasto	5	12,8%	5	12,8%		
	Średnie miasto	7	17,9%	9	23,1%		
	Duże miasto	10	25,6%	11	28,2%		
Praca zawodowa matki	Tak	30	23,1%	29	74,4%	0,7	0,792
	Nie	9	76,9%	10	25,6%		
Praca zawodowa ojca	Tak	39	100%	36	92,3%	3,120	0,077
	Nie	0	0%	3	7,7%		

W tabeli 17 zamieszczono statystyki opisowe dla wieku rodziców badanych dzieci. Średni wiek zarówno matek, jak i ojców badanych dzieci w obydwu grupach nie różnił się istotnie ($p > 0,05$).

Tabela 17

Statystyki opisowe dla zmiennej wieku rodziców w grupie klinicznej i kontrolnej

Kryterium		<i>M</i>	<i>Me</i>	<i>D</i>	<i>SD</i>	<i>Rozstęp</i>	<i>Min.</i>	<i>Max.</i>	<i>t</i>	<i>p</i>
Wiek matki	GK	34,51	34	34	4,56	18	26	44	-0,146	0,885
	GZ	34,67	35	34	4,76	19	25	44		
Wiek ojca	GK	37,1	37	33	4,97	20	30	50	0,498	0,620
	GZ	36,54	35	33	5,03	25	29	54		

Tabela 18 wskazuje, że w badanych grupach 61% stanowiły dzieci z grupy wiekowej: 3;0-5;11, z czego 46% stanowiły dziewczęta, a 54% chłopcy (dzieci w tym wieku badane były z wykorzystaniem IDS-P), a 39% dzieci z grupy wiekowej: 6;0-8;11, przy czym 53% stanowiły dziewczyny, a 47% chłopcy (dzieci w tym wieku badane z wykorzystaniem IDS). Z uwagi na zastosowany dobór parami ze względu na wiek i płeć proporcje w grupach są jednakowe.

Tabela 18

Rozkład częstości w grupie klinicznej i kontrolnej z uwzględnieniem podziału na grupy wiekowe

Grupa wiekowa	GK		GZ	
	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%
3-5 lat	24	61,5%	24	61,5%
6-8 lat	15	38,5%	15	38,5%

Skróty: Dz. – dziewczynka, Chł. – chłopiec.

Zgodnie z kryteriami włączającymi do grupy klinicznej, do badania zakwalifikowano wyłącznie pacjentów z rozpoznaną *de novo* ostrą białaczką limfoblastyczną, leczonych zgodnie z protokołem ALL IC-BFM 2009, bez historii nowotworowej w tle, a także bez stwierdzonych innych przewlekłych chorób somatycznych, zaburzeń rozwojowych, a także zaburzeń i chorób psychicznych w historii. Wywiad okołoporodowy badanych dzieci był bez istotnych obciążeń. Dotychczasowy rozwój badanych dzieci przebiegał w granicach normy rozwojowej – bez istotnych odchyień. Dzieci nie pozostawały dotychczas pod opieką specjalistycznych poradni, nie przyjmowały na stałe leków, nie przeszły poważniejszych urazów, nie były objęte pomocą psychologiczno-pedagogiczną w przedszkolu czy szkole. Wszystkie z badanych dzieci przed rozpoczęciem leczenia uczęszczały do przedszkola/szkoły, nie były objęte indywidualnym rocznym przygotowaniem przedszkolnym, indywidualnym nauczaniem czy też nauczaniem domowym. Podczas prowadzonego leczenia u wszystkich dzieci nie było odstępstw od

programu leczenia (poza leczeniem wspomagającym, skutków ubocznych, przerw w stosowaniu programu, itd.).

Wśród pacjentów z rozpoznaniem ALL wyodrębnione zostały trzy grupy kliniczne ze względu na etapu leczenia (G1, G2 lub G3). Biorąc pod uwagę fakt, że intensywność i rodzaj stosowanego leczenia uzależniony jest od grupy ryzyka wznowy w OUN, do jakiej zakwalifikowane zostało dziecko w toku leczenia, z uwzględnieniem m.in. odpowiedzi na stosowaną terapię w 8., 15. i 33. dobie, do grup klinicznych kwalifikowane były wszystkie dzieci, niezależnie od grupy ryzyka, z czym wiąże się rodzaj zastosowanej profilaktyki OUN, natomiast dane te będą uwzględniane w analizie wyników.

Wyodrębnione w badaniu grupy:

- Grupa kliniczna (GK) = G1 + G2 + G3
 - Grupa kliniczna 1 (G1) – dzieci leczone z powodu ALL przed zastosowaniem profilaktyki OUN, badane w trakcie terapii indukcyjnej i wczesnej intensyfikacji (protokół IA i IB).
 - Grupa kliniczna 2 (G2) – dzieci leczone z powodu ALL po zastosowaniu profilaktyki OUN, badane w czasie terapii reindukcyjnej (protokół II).
 - Grupa kliniczna 3 (G3) – dzieci leczone z powodu ALL po zakończeniu intensywnego leczenia – w czasie leczenia podtrzymującego.

Ze względu na czynnik rozwojowy w przypadku doboru do grup G1, G2 i G3 kontrolowany był wiek dzieci włączanych do każdej z badanych grup.

W tabeli 19 przedstawiono liczebności z uwagi na grupę terapeutyczną, immunofenotyp i występowanie powikłań wśród pacjentów z ALL. W grupie klinicznej 4 dzieci (4 dziewczynki) zgodnie z programem leczenia zostało zakwalifikowanych do grupy standardowego ryzyka (SR), 28 pacjentów (12 dziewczynek i 16 chłopców) do grupy pośredniego ryzyka (IR), a 7 pacjentów (3 dziewczynki i 4 chłopców) zakwalifikowano do grupy wysokiego ryzyka (HR). Wszyscy pacjenci byli leczeni wyłącznie chemioterapią, u żadnego z pacjentów nie stosowano radioterapii. Wszyscy pacjenci z grupy HR zostali do niej zakwalifikowani wyłącznie na sterydooporność w 8. dobie leczenia, w związku z czym w tej grupie pacjentów zgodnie z protokołem ALL IC-BFM 2009 nie stosowano radioterapii. U żadnego z pacjentów nie stwierdzono mutacji genetycznych niekorzystnych rokowniczo (zgodnie z ALL IC-BFM 2009). U 95% dzieci zdiagnozowano BCP-ALL (w tym: u 34 dzieci typ COMMON, a u 3 pacjentów typ pre-b ALL), natomiast w przypadku 5% pacjentów stwierdzono T-ALL, z których jedno spełniało kryteria SR (1), a drugie IR (1), natomiast dzieci

z postacią BCP-ALL należały do grupy SR (3), IR (27) lub HR (7). W przypadku 51% pacjentów wystąpiły powikłania w toku leczenia, jak: toksyczność wątroby (11), zapalenie jamy ustnej (7), infekcje (10), zapalenie trzustki (1), wtórny niedobór odporności (1), zaburzenia rytmu serca (1), zwłóknienie płuc (1). U żadnego dziecka nie stwierdzono w toku leczenia objawów neurotoksyczności ośrodkowej ani obwodowej. U wszystkich pacjentów z grupy klinicznej stwierdzono status OUN w momencie rozpoznania: CNS1, czyli brak nacieczenia OUN blastami białaczkowymi (w trakcie prowadzonego leczenia u żadnego z pacjentów nie uległ zmianom).

Tabela 19

Rozkład częstości w grupie klinicznej w zakresie grupy terapeutycznej, immunofenotypu oraz występowania powikłań

	Kryterium	N	%
Grupa terapeutyczna	SR	4	10,3%
	IR	28	71,8%
	HR	7	17,9%
Immunofenotyp	BCP-ALL	37	94,9%
	T-ALL	2	5,1%
Powikłania	Tak	20	51,3%
	Nie	19	48,7%

Jak wskazują dane w tabeli 20 średni wiek pacjentów wynosił 5,48 lat, natomiast średni wiek w momencie rozpoznania wynosił 4,84 lat. Średni czas trwania leczenia wynosił u pacjentów 238,9 dni. W ramach stosowanej zgodnie z protokołem ALL IC-BFM 2009 profilaktyki OUN pacjentom podano średnio 9 dawek chemioterapii.

Tabela 20

Statystyki opisowe dla zmiennych: wiek (w latach), wiek w momencie rozpoznania (w latach), czas od rozpoznania choroby (w dniach), a także liczba dawek dokanałowej chemioterapii

GK	M	Me	D	SD	Min.	Max.
Wiek	5,48	5	4,17	1,62	3,25	8,75
Wiek w momencie rozpoznania	4,84	4,5	3,5	1,67	1,5	8,33
Czas od rozpoznania	238,9	198	254	194,88	15	723
Liczba dawek dokanałowej MTX	9,02	11	11	4,93	1	21

W grupie klinicznej wyodrębniono 3 podgrupy ze względu na etap leczenia (G1, G2 i G3), przy zachowaniu kontroli zmiennej wieku (dobór parami pacjentów do grup ze względu

na wiek). Wyodrębnione grupy pacjentów nie różniły się pomiędzy sobą istotnie ze względu na rozkład płci ($p>0,05$) - tabela 21.

Tabela 21

Rozkład częstości w grupach klinicznych: G1, G2 i G3 ze względu na płeć

Płeć	G1		G2		G3		ch ²	p
	Indukcja remisji (Protokół I)		Reindukcja (Protokół II)		Leczenie podtrzymujące			
	N	%	N	%	N	%		
Dziewczynki	6	46,2%	6	46,2%	7	53,8%	0,205	0,905
Chłopcy	7	53,8%	7	53,8%	6	46,2%		
RAZEM	13	33,3%	13	33,3%	13	33,3%	-	-

W tabeli 22 przedstawiono statystyki opisowe dla wieku pacjentów w momencie badania i rozpoznania, a także czasu trwania leczenia wraz z podziałem jego etap. Dzieci w wyodrębnionych podgrupach w grupie klinicznej z uwagi na etap leczenia ALL zostały dobrane parami pod kątem aktualnego wieku, a brak różnic między nimi w tym zakresie potwierdza przeprowadzona analiza ($p>0,05$). Nie wykazano istotnych różnic w zakresie wieku pacjentów w momencie rozpoznania ($p>0,05$), ale istotne zróżnicowanie stwierdzono wśród pacjentów będących na różnym etapie leczenia w zakresie czasu trwania terapii ($p<0,001$).

Tabela 22

Statystyki opisowe dla zmiennych w grupach G1, G2 i G3: aktualny wiek (w latach), wiek w momencie rozpoznania (w latach), czas od rozpoznania choroby (w dniach)

Zmienna	Grupa	M	Me	D	SD	Min.	Max.	F	p
Wiek	G1	5,46	5,00	3,25	1,72	3,25	8,75	0,002	0,998
	G2	5,48	5,00	4,17	1,62	3,33	8,42		
	G3	5,50	5,17	3,42	1,67	3,42	8,33		
Wiek w momencie rozpoznania	G1	5,29	4,83	3,92	1,68	3,17	8,33	1,118	0,338
	G2	4,91	4,5	3,5	1,55	2,92	7,75		
	G3	4,32	3,92	2,5	1,75	1,5	7		
Czas od rozpoznania	G1	52,92	42	15	36,48	15	141	54,2***	<0,001
	G2	206,46	198	254	45,97	143	273		
	G3	457,31	437	252	162,91	252	723		

*** $p<0,001$

Procentowy rozkład częstości w podgrupach ze względu na etap leczenia w zakresie poszczególnych grup wiekowych jest proporcjonalny – przedstawiono w tabeli 23).

Tabela 23

Rozkład częstości w poszczególnych grupach wiekowych w podgrupach wyodrębnionych z uwagi na etap leczenia

Wiek	G1		G2		G3	
	N	%	N	%	N	%
3;0-3;11	2	15,4%	2	15,4%	2	15,4%
4;0-4;11	4	30,8%	4	30,8%	4	30,8%
5;0-5;11	2	15,4%	2	15,4%	2	15,4%
6;0-6;11	2	15,4%	2	15,4%	2	15,4%
7;0-7;11	2	15,4%	2	15,4%	2	15,4%
8;0-8;11	1	7,7%	1	7,7%	1	7,7%
RAZEM	13	100%	13	100%	13	100%

Tabela 24 przedstawia zestawienie statystyk opisowych dla zmiennych: aktualny wiek, wiek w momencie rozpoznania oraz czas trwania leczenia w grupie klinicznej z podziałem na płeć. Dane wskazują, że dziewczynki i chłopcy z grupy klinicznej nie różnią istotnie się w zakresie wieku w momencie badania ($p>0,05$) i rozpoznania ($p>0,05$), ani czasu trwania leczenia ($p>0,05$).

Tabela 24

Statystyki opisowe dla zmiennych w grupach dziewczynek i chłopców: aktualny wiek (w latach), wiek w momencie rozpoznania (w latach), czas od rozpoznania choroby (w dniach)

Zmienna	Płeć	M	Me	D	SD	Min.	Max.	t	p
Wiek	Dz.	5,75	5,17	5	1,66	3,42	8,42	1,02	0,315
	Chł	5,22	4,46	4,17	1,59	3,25	8,75		
Wiek w momencie rozpoznania	Dz.	5	4,83	6,42	1,74	1,5	7,75	0,61	0,545
	Chł	4,68	3,96	3,5	1,63	2,5	8,33		
Czas od rozpoznania	Dz.	277,21	198	19	239,28	19	723	-1,24	0,222
	Chł	202,5	199	15	137,31	15	463		

Skróty: Dz. – dziewczynka, Chł. – chłopiec.

4.5. CHARAKTERYSTYKA ZASTOSOWANYCH METOD I TECHNIK BADAWCZYCH

Techniki wstępnej oceny stanu badanych dzieci:

- wywiad ustrukturalizowany z rodzicem (grupa kliniczna) lub ankieta dla rodzica (grupa kontrolna),
- ankieta danych medycznych (grupa kliniczna).

Metody do oceny funkcjonowania intelektualnego:

- Skale Inteligencji i Rozwoju dla Dzieci w Wiekach Przedszkolnym (IDS-P) oraz Skale Inteligencji i Rozwoju dla Dzieci w wieku 5;0-10;11 lat (IDS).

Próby eksperymentalne do oceny funkcji wykonawczych („zimnych” i „gorących”):

- Próba Łączenia Punktów dla Dzieci (PŁPD);
- Próba Kształtów i Kolorów (PKK);
- Próba Sortowania Kart dla Dzieci (PSK);
- Próba Hazard (*Gambling Task*).

4.5.1. Wywiad/ankieta

W przypadku grupy klinicznej zastosowano ustrukturalizowany wywiad kliniczny (schemat wywiadu w opracowaniu własnym w *Załączniku 7*) przeprowadzony z rodzicem w celu kwalifikacji do badania, a także pozyskania informacji na temat danych demograficznych, funkcjonowania rodziny, przebiegu dotychczasowego rozwoju dziecka, stanu jego zdrowia oraz członków rodziny, a także funkcjonowania społeczno-emocjonalnego dziecka i występowania ewentualnych trudności. Dla grupy kontrolnej opracowano ankietę do wypełnienia przez rodzica (*Załącznik 10*) w celu pozyskania powyższych danych.

4.5.2. Ankieta danych medycznych

Ankieta danych medycznych (opracowanie własne; *Załącznik 6*) przeznaczona jedynie dla grupy klinicznej. Przeprowadzona z personelem medycznym na podstawie dokumentacji medycznej badanego dziecka, dotyczyła danych medycznych odnośnie rozpoznania i leczenia: data rozpoczęcia leczenia, zastosowany program leczenia, etap leczenia z określeniem liczby dawek chemioterapii dokanałowej, grupa terapeutyczna i ścieżka leczenia, stan OUN, immunofenotyp, przebieg leczenia, dodatkowe procedury czy leki, występowanie powikłań.

4.5.3. Skale Inteligencji i Rozwoju dla Dzieci w Wieku Przedszkolnym (IDS-P) oraz Skale Inteligencji i Rozwoju dla Dzieci w wieku 5;0-10;11 lat (IDS)

Skale Inteligencji i Rozwoju dla Dzieci w wieku 5;0-10;11 lat (IDS) pozwalają na ocenę zarówno inteligencji dziecka, traktowanej jako możliwości poznawcze, jak również na określenie poziomu rozwoju w poszczególnych zakresach funkcjonowania. Zostały wydane przez Pracownię Testów Psychologicznych PTP (Jaworowska, Matczak, Fecenes, 2012) jako polska adaptacja narzędzia autorstwa Aleksandra Groba, Christine Mayer i Priski Hagmann-von Arx, *Intelligence and Developmental Scales (IDS). Intelligenz – und Entwicklungsskalen für Kinder von 5-10 Jahren*, którą opublikowano w 2009 roku. Skale IDS w oryginale opracowano na podstawie popularnego w niemieckojęzycznych krajach Europy, testu KIT, autorstwa Josephine Kramer, który nawiązywał z kolei do adaptacji skal Bineta i Simona. Prace nad IDS rozpoczęto w 2003 roku, zaś normalizację oryginału przeprowadzono w latach 2007–2008 w Szwajcarii, Austrii i Niemczech. W Polsce natomiast normalizację przeprowadzono w 2010-2011 roku.

Skale Inteligencji i Rozwoju dla Dzieci w wieku 5-10 lat IDS bazują na eklektycznym podejściu teoretycznym, nie zaś na jednej, konkretnej teorii inteligencji czy rozwoju. Autorzy, konstruując narzędzie inspirowali się różnymi teoriami, między innymi nawiązując do teorii Bineta, teorii rozwoju poznawczego Piageta, koncepcji Brunera, Wygotskiego i Bronfenbrennera, czy też empirycznego dorobku psychologii poznawczej. Podstawy teoretyczne skal pozostają w zgodzie z założeniami klasycznej teorii inteligencji Cattella, według której wyróżnione zostały: inteligencja płynna, czyli uwarunkowana biologicznie i skryształizowana, będąca efektem angażowania potencjału intelektualnego (inteligencji płynnej) w określone działania. Inteligencja skryształizowana jest efektem doświadczeń środowiskowo-kulturowych, w tym wychowania i kształcenia oraz aktywności własnej człowieka.

Zgodnie z założeniami autorów, inteligencja jest to stosunkowo niezależna od czynników społeczno-kulturowych sprawność podstawowych procesów poznawczych, jak spostrzeganie, uwaga, pamięć i bazującego na nich myślenia. Inteligencja jest podstawą do rozwoju poszczególnych umiejętności czy też kompetencji, co z kolei jest uwarunkowane aktywnością dziecka i czynnikami środowiskowo-wychowawczymi. W związku z tym deficyty kompetencji mogą być efektem z jednej strony niekorzystnych warunków środowiskowych i ubogiej aktywności dziecka, a z drugiej – niskiej sprawności podstawowych procesów poznawczych, które są determinowane biologicznie. Autorzy przyjęli, że diagnoza powinna

mieć charakter profilowy (porównania intra- i interindywidualne), co umożliwia ocenę zróżnicowania poszczególnych sprawności czy kompetencji, z których podstawowe to: umiejętności psychomotoryczne, społeczno-emocjonalne, matematyczne i językowe. W interpretacji profilu zdolności i kompetencji należy uwzględniać ich wzajemne powiązania. Ponadto wzięto pod uwagę wpływ motywacji osiągnięć na funkcjonowanie poznawcze dziecka, dodając skalę obserwacyjną, która pozwala na jej ocenę.

Rzetelność testu oceniano z wykorzystaniem dwóch metod - zgodności wewnętrznej (metody połówkowej Speramana-Browna) oraz stabilności. Współczynniki rzetelności wszystkich testów mierzących zdolności mieszczą się w granicach 0,77–0,96, co jest poziomem satysfakcjonującym i pozwala na wykorzystywanie wyników tych testów w diagnozie indywidualnej. Bardzo wysoką rzetelność mają też testy Rozumowanie logiczno-matematyczne (0,95), Mowa czynna (0,87), Mowa bierna (0,88) oraz 2 skale obserwacyjne Wytrwałość (0,96) i Satysfakcja z osiągnięć (0,91). Nieco niższą rzetelność mają testy wchodzące w skład sfery umiejętności psychomotorycznych (od 0,62 do 0,73) oraz kompetencji społeczno-emocjonalnych (od 0,51 do 0,71). Może to wynikać z faktu, że testy te mierzą złożone kompetencje, w związku z czym wykonanie poszczególnych zadań wymaga od dziecka różnych zdolności, czy funkcji, co z kolei wiąże się z niższą homogenicznością. Rzetelność skal oceniono na podstawie współczynnika Moisiiera – rezultaty wskazują, że jest bardzo wysoka i wynosi 0,94 dla skali inteligencji płynnej i skryzalizowanej, a dla inteligencji ogólnej 0,96. Stabilność wyniku testowego oceniono na podstawie korelacji między wynikami badania danym testem dwukrotnie w odstępie miesiąca (metoda test-retest) na grupie 97 dzieci. Współczynniki korelacji między wynikami dwukrotnego badania w zakresie ilorazów inteligencji są bardzo wysokie (0,88–0,94), co wskazuje na bardzo wysoką stabilność testu. Dla większości testów współczynniki korelacji plasują się powyżej 0,70 (wysokie). Natomiast relatywnie najniższą stabilnością charakteryzują się następujące testy: Percepcja wzrokowa (0,51), Rozpoznawanie emocji (0,52), Pamięć wzrokowo-przestrzenna (0,57), Rozumienie sytuacji społecznych (0,57) i Manipulacja (0,58).

W celu sprawdzenia słuszności założeń dotyczących struktury polskiej adaptacji IDS, autorzy przeprowadzili eksploracyjną analizę czynnikową na wynikach przeliczonych testów, w wyniku której wyodrębniono 4 czynniki: zdolności poznawcze, kompetencje społeczno-emocjonalne, psychomotorykę oraz motywację osiągnięć. W przypadku grupy dzieci w wieku 7-10 lat wyłonił się piąty czynnik, który nazwano percepcyjnym, tworzony przez testy wymagające dokonania wzrokowej analizy materiału. Sprawdzone również trafność IDS, korelując jego wyniki z testami: WISC-R, CFT 1-R, TSN i TSD. Współczynniki korelacji

między wskaźnikami otrzymanymi w IDS (inteligencja płynna, skryzalizowana i ogólna) oraz ilorazami skali WISC-R (w skali słownej, bezsłownej i pełnej) wynoszą od 0,55 do 0,89. Zgodność między oszacowaniami inteligencji ogólnej za pomocą IDS i WISC-R jest bardzo wysoka (0,83 dla 9-latków i 0,89 dla 7-latków), co pozwala przyjąć, że skale te mogą być stosowane zamiennie. W przypadku inteligencji płynnej i skryzalizowanej współczynniki korelacji są nieco niższe, jednak na tyle wysokie, by móc przyjąć, że IDS mierzy podobne konstrukty co skala słowna i bezsłowna WISC-R. Ponadto wyniki Skal IDS istotnie korelują z wynikami łącznymi Testu CFT 1-R, który umożliwia ocenę inteligencji płynnej (współczynniki korelacji od 0,68 do 0,75). Wyniki w skalach inteligencji płynnej, skryzalizowanej i ogólnej istotnie (choć słabo i umiarkowanie) korelują z otrzymanymi przez dzieci rezultatami w Teście Szybkiego Nazywania, co może wskazywać, że wyniki IDS odzwierciedlają też elementarną szybkość przetwarzania informacji. Trafność testów IDS umożliwiających ocenę mowy czynnej i biernej sprawdzono na podstawie korelacji z wynikami Testu Słownikowego dla Dzieci TSD, a rezultaty analiz wskazują na wysoką trafność. Natomiast trafność prognostyczną autorzy polskiej adaptacji oceniali, zestawiając wyniki IDS z ocenami dokonanymi przez nauczycieli, dotyczącymi sprawności psychomotorycznej, kompetencji społecznych, językowych i motywacji. Przeprowadzone analizy pozwalają stwierdzić, że skale IDS dają możliwość trafnego prognozowania osiągnięć szkolnych dzieci, a najwyższe korelacje uzyskano w zakresie inteligencji ogólnej, płynnej i skryzalizowanej, natomiast spośród poszczególnych testów najwyższej skorelowane z poziomem osiągnięć szkolnych okazały się testy: Rozumowanie logiczno-matematyczne oraz Pamięć słuchowa.

Normalizację skali przeprowadzono w latach 2010–2011 na grupie 782 dzieci, przy wyrównanych proporcjach płci. W celu odzwierciedlenia struktury populacji badana próba dobierana była kwotowo, z uwzględnieniem wieku i płci dziecka, a także ze względu na poziom wykształcenia matki i miejsce zamieszkania rodziny. Z próby normalizacyjnej wykluczono dzieci ze zdiagnozowanymi zaburzeniami rozwoju oraz posiadające orzeczenie o niepełnosprawności. Badania normalizacyjne przeprowadzono w 15 województwach, w związku z czym normy mają charakter ogólnopolskich. Normy opracowano dla dzieci w wieku 5–10 lat, grupując w 7 poziomów (5;0–5;5, 5;6–5;11, 6 lat, 7 lat, 8 lat, 9 lat, 10 lat), dla obu płci łącznie. W przypadku dzieci młodszych normy przedstawiono w odstępach półrocznych, a u starszych – rocznych, o czym zdecydowano po I etapie badań normalizacyjnych, który wykazał, że wyniki większości dzieci starszych z pierwszego i drugiego półrocza danego rocznika nie różnią się istotnie.

Skale Inteligencji i Rozwoju dla Dzieci w wieku Przedszkolnym (IDS-P) autorstwa Alexandra Groba, Giselle Reimann, Janine Gut i Marie-Claire Frischknecht, a w polskiej adaptacji: Diany Fecenes, Aleksandry Jaworowskiej i Anny Matczak (2015), powstały jako przeznaczona dla młodszej grupy wiekowej modyfikacja skal IDS, co było odpowiedzią na zapotrzebowanie praktyki psychologicznej. U podstaw IDS-P leżą te same założenia, które towarzyszyły konstrukcji IDS (opisane powyżej).

W przypadku IDS-P rzetelność oceniano również na podstawie zgodności wewnętrznej oraz stabilności. Zgodność wewnętrzną testu oceniano metodą połówkową Spearmana-Browna, a w przypadku dwóch skal do pomiaru motywacji – współczynnika *alfa* Cronbacha. W przypadku dwóch testów (Uwaga selektywna oraz Odraczenie nagrody) nie można było ocenić zgodności wewnętrznej, w związku z czym rzetelność oceniano, uwzględniając współczynnik stabilności (opisano poniżej). Współczynniki rzetelności testów wchodzących w skład skal IDS-P zawierają się w granicach 0,74-0,96, co wskazuje na ich wysoką lub bardzo wysoką rzetelność, a to z kolei pozwala, podobnie jak w przypadku IDS na wykorzystywanie wyników tych testów w diagnozie indywidualnej. Najwyższą rzetelnością cechują się testy: Koordynacja wzrokowo-ruchowa (0,96), Percepcja wzrokowa (0,91), Rozumowanie przestrzenne (0,90), Rozumowanie logiczno-matematyczne (0,90), Wytwałość (0,94) i Satysfakcja z osiągnięć (0,91). Natomiast stosunkowo najniższą rzetelność wykazano w przypadku testów: Motoryka (0,84), Manipulacja (0,74) i Słownik (0,75). Do oszacowania rzetelności skal inteligencji (płynnej, skryzalizowanej i ogólnej) wykorzystano współczynnik Moisiiera, wskazujący na bardzo wysoką rzetelność we wszystkich trzech skalach (0,92-0,96). Natomiast oszacowania stabilności wyniku testowego dokonano na podstawie współczynnika korelacji między dwukrotnym badaniem w odstępie miesiąca (metoda test-retest). Współczynniki korelacji między wynikami w zakresie globalnych miar (inteligencja płynna, skryzalizowana i pełna) mieszczą się w granicach 0,87-0,92, co świadczy o bardzo wysokiej stabilności w zakresie pomiaru inteligencji. W zakresie poszczególnych testów współczynniki korelacji są w większości wysokie (powyżej 0,70), z wyjątkiem testów: Percepcja wzrokowa (0,51), Motoryka (0,68), Manipulacja (0,62), Koordynacja wzrokowo-ruchowa (0,62), Mowa czynna (0,65) i Odraczenie nagrody (0,62).

W celu sprawdzenia trafności modelu przyjętego przez autorów wersji oryginalnej IDS-P zastosowano confirmacyjną analizę czynnikową na wynikach przeliczonych testów, która wykazała satysfakcjonujące dopasowanie danych do modelu. W związku z czym podstawą interpretowania wyników IDS-P wyrażonych w postaci profilu jest model, na który składa się 6 sfer: Zdolności poznawcze, Umiejętności psychomotoryczne, Kompetencje społeczno-

emocjonalne, Matematyka, Język i Motywacja. Sprawdzano również czy struktura IDS-P odpowiada modelowi inteligencji Raymonda Cattella, zgodnie z którą można wyodrębnić inteligencję płynną, skryzalizowaną i ogólną. Przeprowadzone analizy wykazują satysfakcjonujące dopasowanie danych do modelu. Trafność IDS-P oceniano również poprzez korelowanie jego wyników z następującymi testami: Międzynarodowej Wykonaniowej Skali Leitera, Testu Szybkiego Nazywania w wersji dla dzieci młodszych, Testu Słownikowego dla Dzieci. Współczynniki korelacji pomiędzy 3 wskaźnikami IDS-P (inteligencja płynna, skryzalizowana i ogólna) oraz wynikiem w Skali Leitera wynoszą od 0,69 do 0,74, przy czym najwyższą koreluje Skala Inteligencji Płynnej. Wyniki IDS-P w zakresie inteligencji płynnej, skryzalizowanej i ogólnej korelują z elementarną szybkością przetwarzania informacji mierzoną Testem Szybkiego Nazywania w wersji dla Dzieci Młodszych, jednak są to korelacje słabe lub umiarkowane (0,31-0,41). W przypadku poszczególnych testów IDS-P ze wszystkimi wskaźnikami Testu Szybkiego Nazywania korelują jedynie testy: Uwaga selektywna (0,47-0,56), Manipulacja (0,35-0,43) i Rozumowanie pojęciowe (0,34-0,44). Natomiast trafność testów: Mowa czynna, Słownik i Mowa bierna oceniano na podstawie zestawienia wyników z rezultatami Testu Słownikowego dla Dzieci. Wyniki TSD istotnie korelują ze wskaźnikami inteligencji mierzonymi przez IDS-P (0,41-0,55), a wyniki trzech testów IDS-P mierzących kompetencje językowe istotnie korelują z wynikiem ogólnym TSD, jednak są to zależności słabe lub umiarkowane. Trafność prognostyczna oszacowana została na podstawie korelacji wyników IDS-P z ocenami dokonanymi przez wychowawców/opiekunów przedszkolnych w zakresie sfer: sprawność psychomotoryczna, kompetencje społeczne, kompetencje językowe i motywacja. Przeprowadzone analizy pozwalają przypuszczać, że IDS-P może być wykorzystywany do prognozowania funkcjonowania dzieci w przedszkolu. Trafność testów IDS-P mierzących kompetencje społeczno-emocjonalne i motywację potwierdziły też zależności między wynikami tych testów a ocenami w tym zakresie dokonywanymi przez rodziców badanych dzieci.

Normalizację IDS-P przeprowadzono w 2013 na grupie 830 dzieci, z uwzględnieniem wyrównanych proporcji płci. Dobór próby do badań był kwotowy, by odzwierciedlić strukturę populacji, z uwzględnieniem wieku i płci dziecka, a także poziomu wykształcenia matki i miejsca zamieszkania rodziny. Podobnie, jak w przypadku IDS, wykluczono dzieci ze zdiagnozowanymi zaburzeniami rozwoju oraz posiadające orzeczenie o niepełnosprawności. Badania normalizacyjne przeprowadzono w 15 województwach, w związku z czym normy mają charakter ogólnopolskich. Normy opracowano dla dzieci w wieku 3-5 lat, grupując w 7 poziomów: 2;11(30)–3;2(30), 3;3(0)–3;5(30), 3;6(0)–3;11(30), 4;0(0)–4;5(30), 4;6(0)–

4;11(30), 5;0(0)-5;5(30), 5;6(0)-5;11(30), dla obu płci łącznie. W przypadku dzieci trzyletnich z pierwszego półrocza normy przedstawiono w odstępach trzymiesięcznych, a dzieci powyżej 3;5 – w odstępach półrocznych, o czym zdecydowano po I etapie badań normalizacyjnych, który wykazał, że wyniki większości dzieci starszych z pierwszego i drugiego kwartału danego rocznika nie różnią się istotnie.

Struktura Skal Inteligencji i Rozwoju dla Dzieci w Wiekui Przedszkolnym (IDS-P) oraz Skal Inteligencji i Rozwoju dla Dzieci w wieku 5;0-10;11 lat (IDS) jest typowa dla skal inteligencji, gdzie zadania zgrupowane są w kolejno po sobie następujące testy, przy zwiększającym się poziomie trudności poszczególnych zadań, bez przyporządkowania dla konkretnego wieku. Skale podzielone są na dwie części – podstawowe procesy poznawcze (percepcja, uwaga, pamięć i myślenie: rozumowanie przestrzenne i pojęciowe) oraz kompetencje (psychomotoryczne, społeczno-emocjonalne, matematyczne i językowe oraz motywacja osiągnięć). Wyniki wszystkich testów w obrębie obu skal mogą być elementami analizy profilowej, w związku z czym konieczne jest ujmowanie ich na wspólnej skali. Skale zostały wystandaryzowane, tak jak w skalach wechslerowskich, gdzie wykorzystano 19-punktową skalę wyników przeliczonych, ze średnią 10 i odchyleniem standardowym 3 oraz skalę ilorazów inteligencji ze średnią 100 i odchyleniem standardowym 15. W polskich adaptacjach zarówno IDS, jak i IDS-P łączne wyniki pierwszej części skali, która umożliwia ocenę zdolności poznawczych stanowią podstawę do obliczenia ilorazu inteligencji płynnej, zaś na iloraz inteligencji skryształizowanej składają się sumy wyników testów oceniających kompetencje matematyczne i językowe, natomiast iloraz inteligencji ogólnej obliczany jest na podstawie przeliczonych wyników testów uznanych za miary inteligencji płynnej i skryształizowanej.

Zgodnie z założeniami badanie IDS oraz IDS-P ma charakter indywidualny. Pełne badanie trwa od 80 do 100 minut w przypadku IDS, a w przybliżeniu 80 minut w przypadku IDS-P, jednak konstrukcja skal umożliwia stosowanie ich modułowo, przy uwzględnieniu jedynie poszczególnych testów czy ich grup. Badanie IDS oraz IDS-P powinno być przeprowadzone w trakcie jednego spotkania (z krótką przerwą), jednak w sytuacji, gdy nie jest to możliwe, dopuszcza się wykonanie całości badania w ciągu tygodnia. Niektóre z testów IDS i IDS-P rozpoczynane są od zadań adekwatnych dla wieku dziecka, w niektórych z nich obowiązują reguły przerywania po kilku niepowodzeniach, natomiast w wybranych obowiązują limity czasu na wykonanie zadania, o czym szczegółowo informuje instrukcja. IDS składa się z 19 testów, a IDS-P z 18 testów - podzielonych na dwie główne części: zdolności poznawcze i kompetencje. W tabeli 25 przedstawiono strukturę skal IDS oraz IDS-P.

Tabela 25

Struktura IDS i IDS-P

Część	IDS	IDS-P
Zdolności poznawcze	Sfera: Zdolności poznawcze 1. Percepcja wzrokowa 2. Pamięć słuchowa 3. Uwaga selektywna 4. Pamięć fonologiczna 5. Pamięć wzrokowo-przestrzenna 6. Rozumowanie przestrzenne 7. Rozumowanie pojęciowe	Sfera: Zdolności poznawcze 1. Percepcja wzrokowa 2. Pamięć słuchowa 3. Uwaga selektywna 4. Pamięć fonologiczna 5. Pamięć wzrokowo-przestrzenna 6. Rozumowanie przestrzenne 7. Rozumowanie pojęciowe
	Sfera: Umiejętności psychomotoryczne 8. Motoryka 9. Manipulacja 10. Koordynacja wzrokowo-ruchowa	Sfera: Umiejętności psychomotoryczne 8. Motoryka 9. Manipulacja 10. Koordynacja wzrokowo-ruchowa
Kompetencje	Sfera: Kompetencje społeczno-emocjonalne 11. Rozpoznawanie emocji. 12. Regulacja emocji. 13. Rozumienie sytuacji społecznych. 14. Strategie społeczne.	Sfera: Kompetencje społeczno-emocjonalne 11. Kompetencje społeczno-emocjonalne
	Sfera: Matematyka: 15. Rozumowanie logiczno-matematyczne.	Sfera: Rozumowanie logiczno-matematyczne 12. Rozumowanie logiczno-matematyczne.
	Sfera: Język 16. Mowa czynna 17. Mowa bierna	Sfera: Język 13. Mowa czynna 14. Słownik 15. Mowa bierna
	Sfera: Motywacja osiągnięć 18. Wytrwałość. 19. Satysfakcja z osiągnięć.	Sfera: Motywacja 16. Odraczenie nagrody 17. Wytrwałość 18. Satysfakcja z osiągnięć

W badaniach własnych wybrane testy zastosowane zostały w celu określenia poziomu inteligencji ogólnej, płynnej i skryzalizowanej (w postaci ilorazów inteligencji, ze średnią 100 i odchyleniem standardowym 15), jak również oceny poziomu poszczególnych zdolności poznawczych (w postaci wyników przeliczonych w skali 19-punktowej, ze średnią 10 i odchyleniem standardowym 3). Z uwagi na to, że niniejsze badania mają na celu ocenę funkcjonowania poznawczego dzieci, zrezygnowano z testów obejmujących kompetencje społeczno-emocjonalne, natomiast test Motoryka zostały wykluczone z uwagi na ograniczone możliwości ruchowe dzieci z ALL – związane zarówno z pogorszeniem sprawności, ale również z tym, że pacjenci mają założone wkłucie centralne, co przy ćwiczeniach ruchowych mogłoby być niebezpieczne. Pominięto również test Manipulacja, który wydaje się mieć

mniejsze znaczenie z punktu widzenia celu badań, a wykluczenie go z planu badań wiąże się ze skróceniem czasu badania. W tabeli 26 przedstawiono charakterystykę poszczególnych testów IDS-P i IDS.

Wskaźniki:

- wynik przeliczony w poszczególnych testach (1-19),
- ilorazy inteligencji dla skal: pełnej, inteligencji płynnej i skryzalizowanej (<55 - >145).

Tabela 26

Charakterystyka zastosowanych w badaniu testów (Jaworowska, Matczak, Fecenec, 2012; Fecenes, Jaworowska, Matczak, 2015)

Nazwa testu	Opis testu dla IDS-P	Opis testu dla IDS
Percepcja wzrokowa	7 zadań wymagających porządkowania narysowanych na kartonikach kolorowych kredek według długości (różnice w kolejnych zadaniach maleją od 10mm do 0,5mm).	7 zadań wymagających porządkowania narysowanych na kartonikach linii według długości (różnice w kolejnych zadaniach maleją od 10mm do 0,25mm).
	<i>Mierzy:</i> zdolność różnicowania bodźców o charakterze wzrokowym.	
Pamięć słuchowa	Prezentowanie krótkiego opowiadania do zapamiętania i odtworzenia treści po okresie odroczenia w formie swobodnej wypowiedzi oraz pytań dotyczących pominiętych przez dziecko elementów.	
	<i>Mierzy:</i> zdolność magazynowania w pamięci długotrwałej informacji o charakterze wzrokowym.	
Uwaga selektywna	Dziecko segreguje kartoniki z rysunkami podobnie wyglądających kaczek według ich charakterystycznych cech, przy konieczności ignorowania cech nieistotnych. Zadanie wykonywane jest w limicie czasowym (90 sekund przeznaczonych na zadanie).	Dziecko na arkuszu papieru z rysunkami podobnie wyglądających kaczek wykreśla te z nich, które charakteryzują się określonymi w instrukcji cechami. Zadanie wykonywane jest w limicie czasowym (15 sek. na każdy z 9 rzędów składających się z 23 kaczek).
	<i>Mierzy:</i> zdolność świadomego kierowania uwagi na to, co jest istotne dla wykonywanego aktualnie zadania, z jednoczesnym ignorowaniem dystraktorów.	
Pamięć fonologiczna	15 zadań, wymagających powtórzenia usłyszanych sztucznych słów o zwiększającej się liczbie sylab (2-8 sylab), prezentowanych jednocześnie z kartą z rysunkiem fikcyjnej postaci.	14 zadań, wymagających powtórzenia usłyszanego szeregu liczb lub liter (od 2 do 8 elementów); materiał prezentowany drogą słuchową, bez obrazków.
	<i>Mierzy:</i> pojemność pamięci krótkotrwałej w zakresie przechowywania informacji fonologicznych.	

Nazwa testu	Opis testu dla IDS-P	Opis testu dla IDS
Pamięć wzrokowo-przestrzenna	10 zadań wymagających rozpoznawania wśród pokazanych obrazków/figur geometrycznych tych, które były mu uprzednio demonstrowane (w ciągu 5, 10 lub 15 sek., w zależności od liczby pokazywanych figur). Ma kierować się kształtem figury, nie kolorem. Wzrastająca liczba figur do zapamiętania (1-4) oraz figur, wśród których należy je odszukać (3-12).	11 zadań wymagających rozpoznawania wśród pokazanych figur geometrycznych tych, które były mu uprzednio demonstrowane (w ciągu 5, 10 lub 15 sek., w zależności od liczby pokazywanych figur). Ma kierować się kształtem figury, nie kolorem. Wzrastająca liczba figur do zapamiętania (1-6) oraz figur, wśród których należy je odszukać (3-12).
	<i>Mierzy:</i> pojemność pamięci krótkotrwałej w zakresie przechowywania informacji obrazowych.	
Rozumowanie przestrzenne	12 zadań polegających na odtwarzaniu za pomocą prostokątnych lub trójkątnych klocków układów przestrzennych demonstrowanych przez badającego. Brak ograniczenia czasu.	10 zadań polegających na odtwarzaniu za pomocą prostokątnych lub trójkątnych klocków układów wzorcowych przedstawionych na obrazkach. Limit czasu za zadanie: 30-45 sek.
	<i>Mierzy:</i> zdolność przetwarzania informacji reprezentowanych w systemie wyobrażeniowym.	
Rozumowanie pojęciowe	Zadania wymagające uzupełniania przez dziecko klasy reprezentowanej przez trzy obiekty przedstawione na rysunku, dołączając do niej dwa inne elementy wybrane spośród pięciu narysowanych obok.	
	11 zadań	12 zadań
<i>Mierzy:</i> zdolność przetwarzania informacji reprezentowanych w systemie werbalnym.		
Koordinacja wzrokowo-ruchowa	5 zadań polegających na przerysowywaniu figur geometrycznych (linia pozioma, koło, kwadrat, trójkąt i romb).	2 zadania polegające na przerysowywaniu wzorów geometrycznych, z których każdy składa się z dwóch figur.
	<i>Mierzy:</i> biegłość w zakresie specyficznego rodzaju manipulacji – sprawność grafomotoryczną.	
Rozumowanie logiczno-matematyczne	5 zadań wymagających: liczenia, rozumienia liczebników porządkowych, odliczania ilości koralików określonej słownie oraz dokonywania oceny ilości pokazywanych na rysunkach przedmiotów.	18 zadań, wymagających: liczenia, rozumienia liczebników porządkowych, odliczania ilości koralików określonej słownie lub za pomocą cyfry, rozumienia zasady niezmienności oraz wykonywania operacji na liczbach.
	<i>Mierzy:</i> umiejętności matematyczne.	

Nazwa testu	Opis testu dla IDS-P	Opis testu dla IDS
Słownik	11 zadań wymagających od dziecka nazywania obiektów i czynności przedstawionych na obrazkach. <hr/> <i>Mierzy:</i> zasób słownika czynnego.	-
Mowa czynna	1 zadanie wymagające od dziecka opisu treści obrazka – wypowiedź swobodna oraz odpowiedź na pytania naprowadzające. <hr/> <i>Mierzy:</i> zdolność produkowania mowy, poziom kompetencji językowych w zakresie mowy czynnej.	12 zadań wymagających od dziecka układania zdań zawierających podane słowa (jedno, dwa lub trzy).
Mowa bierna	12 zadań wymagających odgrywania za pomocą drewnianych figurek działań opisanych w wypowiedzianych przez badającego zdaniach. <hr/> <i>Mierzy:</i> zdolność rozumienia mowy, poziom kompetencji językowych w zakresie mowy biernej.	
Wytrwałość	Ocena dokonywana przez osobę badającą po zakończeniu badania. <hr/> <i>Mierzy:</i> umiejętność kontynuowania aktywności pomimo przeszkód.	
Satysfakcja osiągnięć	Ocena dokonywana przez osobę badającą po zakończeniu badania. <hr/> <i>Mierzy:</i> zdolność do czerpania satysfakcji z wykonywanych zadań.	

Skale IDS i IDS-P oparte są na tych samych założeniach, posiadają taką samą strukturę, budowę, testy mierzą te same funkcje (wyjątek stanowi dodatkowy test Słownik w IDS-P, którego nie ma w IDS), przy czym zadania dopasowane są wieku. Umożliwia to traktowanie IDS i IDS-P jako analogicznych metod i porównywanie uzyskiwanych wyników. W badaniach własnych IDS-P zastosowano u dzieci w wieku 3;0-5;11, a IDS u dzieci w wieku 6;0-8;11.

4.5.4. Próby eksperymentalne do oceny wybranych funkcji poznawczych

Próba Łączenia Punktów dla Dzieci (PŁPD) - próba eksperymentalna opracowana na podstawie *Trail Making Test in Young Children: The TRAILS-P* autorstwa Espy i Cwik (2004), którzy odpowiedzieli na zapotrzebowanie nowych metod w diagnozie neuropsychologicznej dzieci. Wówczas w diagnozie funkcji poznawczych u dzieci w wieku szkolnym i osób dorosłych powszechnie stosowano Test Łączenia Punktów (*Trail Making Test*, TMT; Reitan, 1971), który służy oceny szybkości psychomotorycznej, funkcji uwagi i funkcji wykonawczych. Zadaniem osoby badanej jest połączenie sekwencji liter i liczb, zachowując wymaganą w instrukcji kolejność. W przypadku dzieci w wieku przedszkolnym umiejętność

szeregowania liczb w kolejności rosnącej oraz porządkowanie liter alfabetu nie są jeszcze wystarczająco zautomatyzowane, w związku z czym Test Łączenia Punktów w tej grupie wiekowej ma ograniczone zastosowanie (Isquith, Crawford, Espy, Gioia, 2005). Espy i Cwik (2004) zaadaptowali TMT w taki sposób, by móc go wykorzystywać w diagnozie młodszych dzieci (3-5 lat), tworząc *The TRAILS-P*, składające się z atrakcyjnej dla dzieci książeczki z kolorowymi bodźcami. *The TRAILS-P* przeznaczony jest do oceny umiejętności zmiany nastawienia poznawczego, szybkości psychomotorycznej i funkcji wykonawczych u dzieci w wieku przedszkolnym (Espy, Cwik, 2004).

W badaniach własnych zastosowano eksperymentalną wersję *The TRAILS-P* – PŁPD, opierając się na założeniach wersji oryginalnej (Espy, Cwik, 2004; Baron, 2004). W PŁPD dziecko otrzymuje arkusze zawierające kolorowe ilustracje, w zależności od warunku są to: psy, koty, kości, buda, na temat których opowiadana jest dziecku historia. Zadaniem dziecka jest poszeregowanie obiektów, zaznaczając kolejność za pomocą pieczątki (z szerokim uchwytem ułatwiającym młodszym dzieciom trzymanie), według określonej instrukcji (szczegółowa instrukcja została zamieszczona w *Załączniku 1*, a arkusze w *Załączniku 2*). PŁPD składa się z prób demonstracyjnych oraz 4 warunków (A-D). Zadanie rozpoczyna się od wykonania próby demonstracyjnej – dziecko otrzymuje arkusz (w formacie A4), na którym znajdują się rysunki rodziny piesków (szczeniaczek, jego siostra i brat, a także mama i tata) oraz ich budy, a dziecku opowiadana jest krótka historyjka na temat tej rodziny, w trakcie której, zgodnie z instrukcją dziecko jest proszone o stawianie pieczętek na pieskach w kolejności od najmniejszego do największego, a następnie na budzie. Instrukcja jest powtarzana, dopóki dziecko nie wskaże rodziny piesków w poprawnej kolejności. Na kolejnej stronie arkusza dziecku przedstawiany jest rysunek tej samej rodziny piesków, która gra w piłkę na zewnątrz i opowiadana jest historyjka z przypomnieniem prawidłowej kolejności odtwarzania – od najmniejszego od największego. Następnie dziecku prezentowany jest arkusz z warunkiem A, gdzie zadaniem dziecka jest zaprowadzenie piesków do budy poprzez postawienie pieczętek na pieskach w kolejności rosnącej, zaczynając od szczeniaczka, a kończąc na tacie, a następnie na budzie. Warunek B poprzedzony jest próbą demonstracyjną, w której dziecko otrzymuje arkusz z rysunkami piesków i kości, a badający opowiada historię o tym, że pieski zgłodniały i zadaniem dziecka jest je nakarmić, stawiając pieczątki na rysunkach piesków i kości w kolejności rosnącej. Dziecko musi „dopasować” wielkość kości do psów, czyli elastycznie przełączać się pomiędzy bodźcami o podobnej wielkości, zachowując wzrastającą kolejność. Po ustaleniu poprawnej kolejności dziecko przechodzi do wykonania zadania właściwego w warunku B, polegającego również na nakarmieniu psów

kości. Z kolei w warunku C (bez próby demonstracyjnej) zadaniem dziecka jest wyhamowanie wyuczonej w warunku B reakcji (karmienia piesków kośćmi) poprzez stawianie pieczętek na pieskach, zgodnie ze wzrastającą wielkością, przy jednoczesnym ignorowaniu rysunków kości. Ostatni warunek – D składa się z arkusza zawierającego rysunki psów, kości i kotów. Zadaniem dziecka jest ponowne nakarmienie głodnych piesków odpowiednimi kośćmi, poprzez stawianie na nich pieczętki w kolejności od najmniejszego do największego, ale równocześnie musi pomijać rysunki kotów, które są bodźcami rozpraszającymi. W każdym z czterech warunków badający zapisuje kolejność oznaczanych przez dziecko obiektów, zaznacza liczbę błędów oraz mierzy czas wykonania próby.

Funkcje mierzone w każdym z warunków:

- *Warunek A (kontrolny)* – umożliwia ocenę szybkości psychomotorycznej (PŁPD-A).
- *Warunek B (przełączanie)* – sprawdzana jest umiejętność przełączania uwagi (PŁPD-B).
- *Warunek C (hamowanie)* – daje możliwość sprawdzenia umiejętności hamowania reakcji (PŁPD-C).
- *Warunek D (dystrakcja)* – ocena umiejętności przełączania i ignorowania dystraktorów (PŁPD-D).

Wskaźniki:

- czas wykonania zadania (w sek.) w każdym z warunków A-D (PŁPD-AT, PŁPD-BT, PŁPD-CT, PŁPD-DT),
- liczba błędów w każdym z warunków A-D (PŁPD-AB, PŁPD-BB, PŁPD-CB, PŁPD-DB).

Szacowany czas wykonania zadania: 5-7 minut.

Próba Kształtów i Kolorów (PKK) – próba eksperymentalna opracowana na podstawie *The Shape School* autorstwa Espy (1997) oraz Espy, Bull, Martin, i Stroup (2006). Początkowe dane badawcze sugerują, że jest wrażliwy w zakresie oceniania przebiegu rozwoju funkcji wykonawczych u dzieci (Baron, 2004). Metoda *The Shape School* przeznaczona jest do badania różnych aspektów funkcji wykonawczych u dzieci w wieku 3-6 lat, za pomocą kolorowych, afektywnie angażujących bodźców przedstawionych w atrakcyjnym i odpowiednim dla wieku formacie - ilustrowanej książeczce. Historia składa się z czterech części, które składają się na warunki A, B, C i D. Bohaterami opowiadań są uczniowie przedstawieni jako różnokolorowe (czerwone, niebieskie, żółte) kształty geometryczne (kwadrat i koło) z rysunkowymi twarzami, nogami i rękami. Test składa się z 4 opowiadań dotyczących codziennego funkcjonowania

uczniów w szkole, w które angażowane jest dziecko poprzez nazywanie postaci zgodnie z określonymi kryteriami. W zależności od opowiadania, możliwa jest ocena szybkości psychomotorycznej, hamowania oraz przełączania (Espy, 1997).

Opierając się na założeniach i konstrukcji *The Shape School* opracowano wersję eksperymentalną tej metody – PKK, służącą do oceny funkcji wykonawczych. W badaniach własnych PKK składa się z książeczki (w formacie A4), zawierające 4 obrazki demonstracyjne oraz 4 obrazki właściwe (warunki A-D) oraz przesłony z okienkiem, umożliwiającej prezentowanie dziecku tylko jednego rzędu bodźców w danym momencie. Instrukcję i tablice w wersji pomniejszonej przedstawiono w *Załączniku 3*. Wyodrębniono cztery warunki (poprzedzone próbami demonstracyjnymi), w których dziecko jest proszone o nazywanie poszczególnych bohaterów opowiadania (narysowanych kształtów) zgodnie z instrukcją (zamieszczoną w *Załączniku 1*):

- *Warunek A (kontrolny)* – składa się z rysunków 15 kolorowych figur (kół i kwadratów przedstawiających postaci uczniów ustawionych w szeregach na placu zabaw) o neutralnych buziach, ułożonych w 3 rzędach, po 5 postaci w każdym rzędzie, a zadaniem dziecka jest jak najszybsze nazywanie kolorów narysowanych w książeczce figur (zaczynając od lewego górnego rzędu). Zadanie umożliwia ocenę szybkości psychomotorycznej.
- *Warunek B (hamowanie)* – składa się z rysunków 15 figur, ułożonych w 3 rzędach, po 5 figur w każdym rzędzie, z których 8 ma wesołe buzie, natomiast 7 ma smutne buzie. W tym warunku instruuje się dziecko, aby jak najszybciej nazwało kolor poszczególnych uczniów, ale tym razem tylko tych z uśmiechniętą twarzą. Zadanie daje możliwość oceny umiejętności hamowania reakcji (zadanie typu *Go-No go*).
- *Warunek C (przełączanie)* – składa się z 15 rysunków figur o neutralnych buziach, ułożonych w 3 rzędach, po 5 figur w każdym rzędzie, z których 7 figur ma kapelusz, natomiast 8 figur jest bez kapelusza. Zadaniem dziecka jest podawanie nazwy kształtu figury, gdy ma ona na głowie kapelusz, natomiast koloru figury, gdy nie ma kapelusza, czyli dziecko ma przełączać się między dwoma zasadami. Część ta umożliwia ocenę przełączania się.
- *Warunek D (podwójne: hamowanie + przełączanie)* – składa się z 15 figur o wesołych i smutnych buziach oraz w kapeluszach lub bez nich, ułożonych w 3 rzędach, po 5 figur w każdym rzędzie. Zadaniem dziecka jest nazywanie figur uśmiechniętych i jednoczesne przełączanie się między dwoma zasadami (w kapeluszu – nazwa kształtu, bez kapelusza – nazwa koloru), natomiast powstrzymanie się od nazywania

w przypadku smutnych figur. W tym warunku możliwa jest ocena hamowania i przełączania się.

Przed przystąpieniem do próby sprawdzana jest u dziecka znajomość kolorów (czerwony, niebieski i żółty) oraz kształtów (koło i kwadrat). Zgodnie z instrukcją, badający opowiada dziecku historię na temat ilustracji zawartych w książce, która zaczyna się od próby demonstracyjnej - przedstawienia uczniów bawiących się na placu zabaw przed szkołą, a badane dziecko jest proszone o zawołanie do szkoły uczniów po imieniu, z zachowaniem kolejności (imię każdej z postaci jest zgodne z jej kolorem: czerwonym, żółtym lub niebieskim). W warunku A dziecko wykonuje to samo zadanie, przy większej liczbie bodźców. W próbie demonstracyjnej warunku B dziecko jest informowane, że jego zadaniem jest zawołać na śniadanie wszystkich uczniów, którzy skończyli wykonywać pracę. Uczniowie gotowi do zjedzenia śniadania (ci, którzy ukończyli pracę) mają radosne buzie, natomiast ci, którzy nie skończyli wykonywać zadania mają smutne buzie i ich należy pominąć. Zadanie w warunku B dziecko wykonuje przy większej liczbie bodźców. Warunek C rozpoczyna się od próby demonstracyjnej, po czym – analogicznie do zadania właściwego, w którym badane dziecko poznaje historię na temat innej klasy, w której to część uczniów nosi na głowie kapelusz, a część nie. Dziecko ma nazwać wszystkich uczniów, przy czym imię uczniów posiadających na głowie kapelusz jest zgodne z ich kształtem, natomiast w przypadku tych, którzy nie noszą kapelusza – z kolorem. W ostatnim warunku – D, poprzedzonym próbą demonstracyjną, uczniowie tej drugiej klasy będą mieli zajęcia ze sztuki, jednak nie wszyscy są do nich przygotowani (gotowi uczniowie mają radosne buzie, a nieprzygotowani – smutne). Zadaniem dziecka jest zawołanie tylko tych uczniów, którzy są gotowi do zajęć (mają radosne buzie), zachowując zasady – imiona uczniów w kapeluszach są zgodne z ich kształtem, a bez nich – z kolorem.

We wszystkich warunkach dziecku nie wolno przejść zadań właściwych, dopóki nie nazwą poprawnie postaci w próbach demonstracyjnych, co jest wskazówką, że dziecko odpowiednio zrozumiało reguły. Osoba badająca rejestruje liczbę poprawnie nazwanych przez dziecko bodźców, liczbę błędów oraz czas wykonania każdego z warunków (Espy, Bull, Martin, Stroup, 2006).

Badanie w każdym z warunków przeprowadza się z wykorzystaniem przesłony – tak, by dziecko widziało w danym momencie jedynie jeden rząd figur. Kolejność warunków i bodźców w poszczególnych warunkach taka sama dla każdego dziecka. Zadania w warunkach C i D przeznaczone są dla dzieci powyżej 4 roku życia (podobnie jak w *The Shape School*),

z uwagi na fakt, że te warunki wymagają przełączania się między dwoma zasadami (kolor i kształt) oraz jednoczesne przełączanie się i hamowanie reakcji, a procesy te u młodszych dzieci nie są jeszcze na tyle zautomatyzowane (Espy, 1997). Szacowany czas wykonania zadania: 3-5 minut.

Wskaźniki:

- czas wykonania zadania w warunkach A-D (PKK-AT, PKK-BT, PKK-CT, PKK-DT),
- liczba poprawnie nazwanych bodźców w warunkach A-D (PKK-AL, PKK-BL, PKK-CL, PKK-DL),
- wskaźnik wydajności = $\frac{\text{liczba poprawnych odp.} - \text{liczba błędnych odp.}}{\text{czas wykonania}}$ w warunkach A-D (PKK-WWA, PKK-WWB, PKK-WWC, PKK-WWD).

Próba Sortowania Kart dla Dzieci (PSK) – próba eksperymentalna opracowana na podstawie *Dimensional Change Card Sort* (DCCS) opisanego po raz pierwszy przez Zelazo (2006) oraz Testu Sortowania Kart dla Dzieci (TSKD) stosowanego w badaniach polskich, bazującego na DCCS (Jabłoński, Kaczmarek, Kaliszewska-Czeremska i Brzezińska, 2012; Jabłoński, Kaczmarek, Kaliszewska-Czeremska i Zakrzewska, 2013; Jankowski, 2012). TSKD różni się od DCCS obszarem zastosowania, rodzajem użytych bodźców i procedurą badania, ale zachowuje ogólny sens jego budowy (Jabłoński i in., 2012). DCCS i TSKD przeznaczone są do badania giętkości poznawczej i zdolności przełączania się u dzieci w wieku 3-8 lat (DCCS dla dzieci wieku 3-7 lat). Materiałem bodźcowym w DCCS są zalaminowane karty (demonstracyjne i testowe) o szerokości 7 cm i wysokości 10,75 cm. Zawierają umieszczony na białym tle prosty rysunek znanego dziecku obiektu (królika lub łodzi). Kolor obiektu jest jednolity i należy do barw podstawowych (niebieski lub czerwony). Każda karta ma zatem dwie jednoznaczne cechy, które pozwalają dokonać jej klasyfikacji w ramach dwóch wymiarów – koloru lub kształtu. Zadaniem dziecka jest przyporządkowanie każdej karty testowej do jednej z dwóch kart wzorcowych (jedna przedstawia niebieskiego królika, a druga czerwoną łódź) zgodnie z prezentowaną mu instrukcją. Dziecko podczas badania wkłada je do ustawionych przed sobą drewnianych pudełek o długości 11,5 cm, szerokości 9,5 cm i głębokości 2 cm, na których umieszczone są karty wzorcowe (Zelazo, 2006). W porównaniu do DCCS, w polskiej wersji – TSKD zwiększono liczbę prób do 7 w etapach: 2 i 3 (w DCCS było po 6 prób), ponumerowano karty i ustalono ich kolejność w próbach, zrezygnowano z laminowania kart, opracowano arkusz zapisu sposobu wykonania przez dziecko, zmieniono bodźce (w DCCS są: królik i łódź, a w TSKD: dom i kot oraz w wersji równoległej - but i pies), a także ustalono, że

jako pierwsza reguła zostanie wprowadzona zasada sortowania według koloru (2 etap), a następnie – według kształtu (3 etap). W TSKD dziecko jest informowane o aktualnie obowiązującej regule sortowania. Autorzy (Jabłoński i in., 2012; Jankowski, 2012; Jabłoński i in., 2013; Zelazo, 2006) w analizie stosują wskaźniki ilościowe (liczba poprawnych odpowiedzi na każdym etapie) i jakościowe (zaliczenie bądź niezaliczenie poszczególnych etapów).

W badaniach własnych zastosowano próbę eksperymentalną (PSK) opracowaną w oparciu o założenia i konstrukcję DCCS oraz polskiej wersji TSKD. Materiał do badania stanowią karty z rysunkami misia i cukierka w dwóch kolorach: żółtym i niebieskim (jednolite kolory należące do barw podstawowych), na białym tle. Każda z kart ma dwie jednoznaczne cechy, które pozwalają na dokonanie jej klasyfikacji w ramach dwóch wymiarów: koloru lub kształtu, jak również każda karta testowa jest podobna do jednej z kart wzorcowych tylko pod względem jednej cechy – np. koloru, a do drugiej – pod względem kształtu. Próba PSK składa się z 32 zalaminowanych kart (w tym 2 kart wzorcowych) o szerokości 8 cm i wysokości 8 cm oraz dwóch pudełek o długości 17,5 cm, szerokości 11 cm i głębokości 7 cm. Karty z ramką mają czarne obramowanie o szerokości 5 mm. Nazwy obiektów ukazanych na kartach są znane dziecku i łatwo odróżnialne. Wśród 32 kart są 2 karty wzorcowe: z niebieskim misiem i żółtym cukierkiem, 4 karty demonstracyjne: 1 karta z niebieskim cukierkiem, 2 karty z żółtym misiem i 1 karta z ramką z żółtym misiem, a także 26 kart testowych: 10 kart z niebieskim cukierkiem, 9 kart z żółtym misiem, 4 karty z ramką z niebieskim cukierkiem i 3 karty z ramką z żółtym misiem. Wszystkie karty są oznaczone i ponumerowane oraz prezentowane każdemu dziecku zawsze w tej samej kolejności. PSK składa się z etapu demonstracyjnego (etap 1) i trzech etapów właściwych (etapy 2-4), przy czym etap 4 przeznaczony jest dla dzieci, które zaliczyły etap 3, czyli uzyskały min. 5 punktów, co zgodnie z założeniami Zelazo (2006) oznacza, że zaliczyły daną próbę.

Zadaniem dziecka jest przyporządkowanie każdej karty testowej do jednej z dwóch kart wzorcowych zgodnie z podaną ustnie instrukcją. Zastosowano, tak jak w TSKD, 4-etapową procedurę badania:

- *Etap 1 (demonstracyjny)*- 2 próby demonstracyjne, sortowanie kart według koloru,
- *Etap 2 (przed zmianą reguły)* – 7 prób testowych, sortowanie kart według koloru, służy treningowi w stosowaniu reguły,
- *Etap 3 (po zmianie reguły)* – 7 prób testowych, sortowanie kart według kształtu; umożliwia ocenę czy i w jakim stopniu dziecko jest w stanie przestawić się na stosowanie nowej reguły wobec tego samego materiału,

- *Etap 4 (z ramkami)* – 2 próby demonstracyjne i 12 prób testowych (w tym 7 z ramką), sortowanie kart z ramką według koloru, a kart bez ramki według kształtu; umożliwia sprawdzenie czy i w jakim zakresie dziecko jest w stanie samodzielnie zmieniać rodzaj stosowanej reguły w zależności od wskazówek zawartych w samym materiale bodźcowym.

Podczas badania osoba badająca ustawia dwa pudełka obok siebie w odległości około 30–40 cm, tak by były zwrócone frontem do badanego dziecka i znajdowały się w zasięgu jego rąk. Karty wzorcowe umieszczane są przed każdym pudełkiem w taki sposób, aby w trakcie całego badania były widoczne (niebieski miś po lewej, a żółty cukierek po prawej stronie dziecka). Podczas demonstracji osoba badająca kładzie przed dzieckiem i w zasięgu jego ręki odpowiednie karty próbne obok siebie, po czym podaje nazwę widniejących na nich przedmiotów i informuje, że dziecko będzie grało w karty. Pierwsze zadanie polega na grze w kolory, w związku z czym rolą dziecka jest włożyć niebieskie obrazki do pudełka po jego lewej stronie, a żółte - do pudełka po jego prawej stronie. Dziecko jest proszone o dopasowanie dwóch kart demonstracyjnych, a następnie 7 kart wzorcowych z etapu 1, za każdym razem otrzymując informację o zasadzie dopasowywania według koloru. Osoba badająca pokazuje, by wkładać karty do pudełek obrazkiem do dołu (by dziecko nie miało podglądu do uprzednio posortowanych kart). W sytuacji, gdy dziecko poprawnie posortuje co najmniej 5 kart, zalicza próbę z etapu 2 i przechodzi do kolejnych etapów, a jeśli uzyska mniej niż 5 punktów – kończy na tym etapie badanie PSK i za pozostałe próby otrzymuje 0 punktów (ponieważ oznacza to, że dziecko nie potrafi sortować kart zgodnie z ustalonym kryterium). Po siedmiu próbach reguła sortowania ulega zmianie – dziecko jest informowane, że wprowadzone są nowe zasady, czyli gramy w kształty i teraz wszystkie misie należy wkładać do pudełka po lewej stronie, a cukierki – do pudełka po prawej stronie. Zadaniem dziecka jest dopasować 7 kolejnych kart testowych zgodnie z regułą dopasowania według kształtu, która jest przypominana dziecku przy każdej z kart. W sytuacji, kiedy dziecko zaliczy etap 3 (prawidłowo posortuje co najmniej 5 kart), wykonuje zadanie z etapu 4, natomiast gdy nie uzyska wymaganej liczby prawidłowych posortowań i nie zaliczy etapu 3, próba PSK jest przerywana na tym etapie i za 4 etap dziecko uzyskuje 0 punktów. W kolejnym, 4 etapie dziecko jest informowane, że będzie wykonywało trudniejszą grę, w której niektóre karty mają czarną ramkę. Karty z ramkami oznaczają grę w kolory, czyli karta z niebieskim obrazkiem pasuje do pudełka po lewej stronie, a karta z żółtym obrazkiem – do pudełka po prawej stronie. Karty bez ramek natomiast oznaczają grę w kształty, co znaczy, że karty z misiem należy wrzucić do pudełka po lewej stronie,

a z cukierkiem – po prawej stronie. Następnie dziecko jest proszone o wykonanie 2 prób demonstracyjnych, po czym kolejno - 12 prób testowych, przy czym przy każdej z nich przypominana jest reguła sortowania. Osoba badająca na bieżąco zaznacza sposób wykonania każdej próby w arkuszu odpowiedzi. Po zakończeniu obliczane są wyniki poprzez zsumowanie liczby poprawnie posortowanych kart w każdym z trzech etapów badania, a także jakościowy wskaźnik wykonania zadania (opisany poniżej). Podczas wszystkich etapów dziecko jest informowane o obowiązującej regule, natomiast nie udziela mu się informacji zwrotnych po każdej próbie na temat poprawności jej wykonania. Zelazo (2006) podaje, że dzięki powtarzaniu obowiązującej w każdej próbie reguły możliwe jest badanie małych dzieci, a także, że dzięki temu ogranicza to ewentualne trudności interpretacyjne związane z nieprawidłowym wykonaniem zadania. Dzięki takiej procedurze można założyć, że popełniane przez dziecko błędy nie wynikają z problemów z pamięcią czy z umiejętnością testowania hipotez, a zadania są bardziej bezpośrednią miarą umiejętności elastycznego stosowania reguł. Próba PSK służy do oceny funkcji wykonawczych – giętkości poznawczej i zdolności do przełączania się u dzieci. W tabeli 27 przedstawiono konstrukcję Próby Sortowania Kart.

Wskaźniki:

- liczba poprawnie posortowanych kart podczas każdego z etapów:
 - etap 2 i 3 – 0-7 punktów w każdym z etapów (PSK-L2, PSK-L3),
 - etap 4 – 0-12 punktów (PSK-L4).
- wskaźnik ogólny wykonania (PSK-WO) – wskaźnik jakościowy (wskazujący na kolejne rozwojowe poziomy wykonania PSK), gdzie:
 - 0 = brak zaliczenia etapów 2, 3 i 4,
 - 1 = zaliczenie etapu 2, brak zaliczenia etapów 3 i 4,
 - 2 = zaliczenie etapów 2 i 3, brak zaliczenia etapu 4,
 - 3 = zaliczenie etapów 2, 3 i 4.

Szacowny czas wykonania zadania: 5-8 minut.

Tabela 27

Konstrukcja Próby Sortowania Kart

	Numer karty według kolejności	Opis bodźca (rodzaj karty)	Zadanie (sposób sortowania)	Zmiana strategii
Wzór	Wzór L	NM	-	-
	Wzór P	ŻC	-	-
Etap 1	Demo 1	NC	kolor	-
	Demo 2	ŻM	kolor	-
	1	ŻM	kolor	-
	2	NC	kolor	-
	3	NC	kolor	-
	4	ŻM	kolor	-
	5	NC	kolor	-
	6	ŻM	kolor	-
	7	ŻM	kolor	-
	8	NC	kształt	KoKs
	9	ŻM	kształt	-
	10	NC	kształt	-
	11	NC	kształt	-
	12	ŻM	kształt	-
13	NC	kształt	-	
14	ŻM	kształt	-	
Etap 2	Demo 3	ŻM z ramką	kolor	-
	Demo 4	ŻM bez ramki	kształt	KoKs
	15	NC z ramką	kolor	KsKo
	16	NC bez ramki	kształt	KoKs
	17	ŻM z ramką	kolor	KsKo
	18	NC z ramką	kolor	-
	19	ŻM bez ramki	kształt	KoKs
	20	NC bez ramki	kształt	-
	21	NC z ramką	kolor	KsKo
	22	ŻM z ramką	kolor	-
	23	ŻM bez ramki	kształt	KoKs
	24	NC bez ramki	kształt	-
	25	NC z ramką	kolor	KsKo
	26	ŻM z ramką	kolor	-

Skróty: Obrazki przedstawione na kartach: NM – niebieski miś, ŻC – żółty cukierek, ŻM – żółty miś, NC – niebieski cukierek; KoKs – „przełączenie” z obowiązującej zasady „kolor” na „kształt”; KsKo - „przełączenie” z zasady „kształt” na „kolor”.

Próba Hazard – opracowana na podstawie *Children's Gambling Task* autorstwa Kerr i Zelazo (2004), którzy zmodyfikowali *Iowa Gambling Task*, dostosowując do potrzeb badania gorących funkcji wykonawczych u małych dzieci, czyli rozwoju umiejętności afektywnego podejmowania decyzji czy też podejmowania decyzji dotyczących sytuacji, które mają emocjonalnie istotne konsekwencje (tj. znaczące nagrody i/lub straty). W Polsce zaadaptowaną wersję tej metody wykorzystywał Putko (2011; 2013) w badaniach dotyczących powiązań między teorią umysłu a zimnymi i gorącymi funkcjami wykonawczymi u dzieci. W *Children's Gambling Task* materiał testowy stanowią dwa zestawy zalaminowanych kart (18 cm x 29 cm), każdy z nich zawiera dwie talie po 50 kart, natomiast w zadaniu Hazard wykorzystywanym przez Putko (2011; 2013) każda talia składa się z 42 kart. Każda karta jest oznaczona z tyłu – karty z jednej talii oznaczone są pionową linią, a karty z drugiej talii kropką.

W badaniu własnym zastosowano dwa zestawy kart (po 32 zalaminowane karty w zestawie – każda o wymiarach: 10cm x 7cm – ograniczono liczbę kart w stosunku do *Children's Gambling Task* w celu skrócenia czasu trwania badania). Przednia strona każdej karty podzielona jest na dwie części – górna część jest biała, a dolna jest czarna. W górnej części narysowane są wesołe buźki w kolorze czarnym: jedna lub dwie, natomiast dolna część jest pusta lub są narysowane smutne buźki w kolorze białym: jedna, cztery, pięć lub sześć, w zależności od karty. Dolna część każdej z kart jest zasłonięta zalaminowanym papierem przyklejonym taśmą dwustronną, tak, aby dziecko od razu nie koncentrowało się na tym, co znajduje się w tej części. Tylne części kart stanowią oznaczenie zestawu – pionowa kreska („korzystny”) lub koło („niekorzystny”). Karty obydwu zestawów znajdują się w dwóch pudełkach, ułożone są w ustalonej kolejności. Położone są w pudełku w taki sposób, by widoczny był symbol (tylna część karty). Pudełka ustawione są frontem do dziecka w odległości ok. 20-30 cm. Materiał testowy stanowi dodatkowo zestaw 50 nakrętek i plastikowe pudełko na nakrętki.

W każdym zestawie dwie pierwsze karty są kartami demonstracyjnymi. Dziecko decyduje, z którego zestawu chce wziąć kartę, a jego zadaniem jest zdobyć w trakcie gry jak największą liczbę nakrętek. Po wskazaniu karty przez dziecko, osoba badająca odwraca ją. Na odwrotnej stronie karty, na jej górnej połowie narysowana jest albo jedna wesoła buźka (karty z pierwszego zestawu - oznaczonego pionową kreską), albo dwie wesołe buźki (karty z drugiego zestawu – oznaczonego kropką). Liczba wesołych buziek oznacza liczbę zdobytych punktów (nakrętek). Dolna połowa każdej karty jest zasłonięta papierem. Po jego odchyleniu osoba badająca informuje, ile smutnych buziek znajduje się na dole karty. Na kartach z zestawu pierwszego (z kreską; pudełko po lewej stronie) na dole karty narysowana jest albo jedna

smutna buźka, albo nie ma żadnej, natomiast na kartach z zestawu drugiego (z kropką; pudełko po prawej stronie) znajdują się cztery, pięć lub sześć smutnych buziek albo również nie ma żadnej. Liczba smutnych buziek oznacza liczbę utraconych punktów (nakrętek). Badane dzieci informowane są, że w tej grze będą wskazywać, z którego zestawu chcą wziąć kartę. Za każdą wesołą buźkę na karcie otrzymują jedną nakrętkę, którą osoba badająca wrzuca do pudełka przed dzieckiem, a za każdą smutną buźkę tracą jedną nakrętkę. Na początku gry przydziela się dziecku 15 nakrętek, aby uniknąć sytuacji, w której dziecko w wyniku swoich niepomysłnych decyzji szybko doświadcza porażki, tracąc początkową pulę swoich nakrętek, co powoduje, że zniechęca się do kontynuowania gry. Gdy przydzielona zostaje początkowa pula nakrętek, dziecko jest informowane, że ma za zadanie zdobyć jak największą pulę nakrętek, żeby wygrać naklejki. Właściwa część badania składa się z 30 prób, które poprzedzone są dwiema próbami demonstracyjnymi, podczas których osoba badająca wyjaśnia, ile żetonów zdobywa dziecko po wybraniu danej karty. Z dwóch zestawów kart, spośród których dziecko wybiera, jeden zestaw zawiera karty, które prowadzą w większości prób do większej wygranej niż karty z drugiego zestawu. Ponieważ jednak co pewien czas w tym zestawie pojawia się karta, która oznacza dużą stratę, konsekwentne wybieranie kart z tego zestawu (zestaw „niekorzystny” oznaczony kropką) prowadzi w dłuższej serii prób do ujemnego końcowego wyniku. Wybieranie natomiast kart z drugiego zestawu prowadzi ostatecznie do niewielkiego, ale jednak pozytywnego wyniku końcowego (zestaw „korzystny” oznaczony kreską). Osoba badająca zaznacza w arkuszu zapisu, który zestaw wybrało dziecko. Próba jest przerywana po 30 kolejnych wskazaniach, a analizie poddanych zostaje 15 ostatnich wskazań. W tabeli 28 przedstawiono konstrukcję Próby Hazard.

Próba eksperymentalna pozwala na ocenę gorących funkcji wykonawczych, zaangażowanych w rozwiązywanie problemów związanych z regulacją afektu i motywacji.

Wskaźniki:

- H-LK - liczba wyborów korzystnych w ostatnich 15 próbach (0-15),
- H-LN - liczba wyborów niekorzystnych w ostatnich 15 próbach (0-15),
- H-R (główny wskaźnik poziomu gorących funkcji wykonawczych) - różnica liczby kart wybranych przez dziecko z zestawu korzystnego w porównaniu z niekorzystnym w ostatnich 15 próbach (zakres od -15 do 15).
- H-Z - liczba wprowadzonych przez dziecko zmian wyborów między zestawami.

Szacowny czas wykonania zadania: 5-7 minut.

Tabela 28

Konstrukcja Próby Hazard

L.p.	Zestaw „korzystny” oznaczony kreską		Zestaw „niekorzystny” oznaczony kropką	
	Liczba 😊	Liczba 😞	Liczba 😊	Liczba 😞
Demo 1	1	0	2	0
Demo 2	1	1	2	4
1	1	0	2	0
2	1	1	2	6
3	1	0	2	0
4	1	1	2	4
5	1	0	2	0
6	1	1	2	5
7	1	1	2	6
8	1	0	2	0
9	1	1	2	6
10	1	0	2	0
11	1	1	2	5
12	1	1	2	4
13	1	0	2	0
14	1	1	2	6
15	1	1	2	4
16	1	0	2	0
17	1	0	2	0
18	1	0	2	0
19	1	1	2	4
20	1	0	2	0
21	1	1	2	6
22	1	0	2	0
23	1	1	2	4
24	1	0	2	0
25	1	1	2	4
26	1	0	2	0
27	1	0	2	0
28	1	1	2	5
29	1	0	2	0
30	1	1	2	6

4.6. ORGANIZACJA I PRZEBIEG BADAŃ WŁASNYCH

Wszystkie badania, zarówno grupy klinicznej, jak i kontrolnej zostały przeprowadzone osobiście przez autorkę pracy, miały charakter indywidualny. Rodzice dzieci biorących udział w badaniach zostali poinformowani o naukowym charakterze badań oraz zapewnieni o anonimowości. Udział w badaniu był dobrowolny. Czas trwania badania każdego dziecka wynosił ok. 90 minut (zakres od ok. 60 minut do ok. 120 minut), a badanie poprzedzone było krótkim okresem adaptacji – rozmowa swobodna, zabawa (czas trwania dostosowany do

potrzeb dziecka). Badanie młodszych dzieci (poniżej 5 roku życia) w większości przypadków przeprowadzono w obecności rodzica (w zależności od poziomu adaptacji dziecka do sytuacji badania), jednak rodzic siedział wówczas na krześle/fotelu za plecami dziecka. Niezależnie od miejsca prowadzenia badania, było ono dostosowane do potrzeb dziecka – dziecięcy stół i krzesło w przypadku młodszych dzieci, stół/ławka/biurko i krzesło w przypadku starszych dzieci. Badanie dziecka w każdym przypadku przeprowadzono w ciągu jednego dnia, z zachowaniem procedury dla każdej z grup opisanej poniżej (przerwa po przeprowadzeniu 7 testów IDS/IDS-P). Ankieta danych medycznych wypełniana była w dniu badania dziecka lub w umówionym z personelem medycznym terminie późniejszym.

Badanie 39 pacjentów z grupy klinicznej przeprowadzono w okresie od 14 czerwca 2016 roku do 11 marca 2019 roku w trakcie pobytu dziecka w klinice/szpitalu (pobyt długoterminowy w oddziale lub wizyta kontrolna w poradni), w osobnym pomieszczeniu dostępnym dla dzieci będących w trakcie leczenia, znajdującym się w obrębie oddziału lub poradni, w zależności od kliniki/szpitala: w świetlicy, gabinecie psychologa/lekarza lub sali pacjenta (pod warunkiem, że dziecko posiadało własny, osobny pokój, w którym znajduje się stół i krzesło). Zachowane zostały warunki sterylności oraz bezpieczeństwa. Udział w badaniu nie zaburzał postępowania terapeutycznego w trakcie hospitalizacji. Osoby zakwalifikowane do badań nie cierpiały na inne schorzenia, które mogły wpływać na wyniki badań. Liczebność badanej grupy klinicznej ustalono na 39 osób (po 13 osób w każdej z grup w obrębie grupy klinicznej), a badania zakończono po skompletowaniu grupy o oczekiwanej liczebności. Badanie zostało przeprowadzone za zgodą nie tylko rodzica, ale również samego dziecka, w czasie jego względnie dobrego samopoczucia, a także w momencie, który nie kolidował z wykonywanymi zabiegami medycznymi (po konsultacji z personelem medycznym). Kwalifikacja pacjentów spełniających kryteria włączające do badań odbywała się w konsultacji z personelem medycznym i po analizie danych pochodzących z dokumentacji medycznej. W porozumieniu z lekarzem ustalano również termin badania tak, aby nie kolidował ze stosowanym leczeniem, a także, aby nie było przeciwwskazań medycznych (np. pogorszenie wyników i obniżona odporność, z czym wiąże się konieczność izolacji, gorsze samopoczucie dziecka). Po ustaleniu terminu badania, sprawdzono, czy osoby badane i ich rodzic/opiekun wyrażają gotowość do udziału w badaniu, a następnie ponownie konsultowano z personelem medycznym, czy aktualnie nie ma przeciwwskazań do przeprowadzenia badań u danego pacjenta. Po zakwalifikowaniu pacjenta do badania rozpoczynano procedurę zgodnie z kolejnością zaprezentowaną w tabeli 29.

Tabela 29

Procedura badania w grupie klinicznej

Kontakt z lekarzem prowadzącym lub personelem szpitala	Kwalifikacja do badań, udzielenie informacji na temat aktualnego stanu zdrowia badanego dziecka, ustalenie terminu badania.
Spotkanie z rodzicem	Udzielenie rodzicowi informacji na temat prowadzonych badań wraz z wyjaśnieniem wszelkich wątpliwości, wypełnienie formularzy (informacji dla rodzica/opiekuna prawnego pacjenta oraz formularza zgody rodzica/opiekuna prawnego na udział pacjenta w badaniu – <i>Załącznik 8</i> oraz przeprowadzenie wywiadu z rodzicem według schematu (ustrukturalizowany wywiad kliniczny - <i>Załącznik 7</i>).
Spotkanie z dzieckiem – część 1 (czas trwania: 30-60 min.)	Nawiązanie kontaktu oraz przeprowadzenie pierwszych 7 testów z IDS/IDS-P (w ramach Sfery: Zdolności poznawcze).
Przerwa (czas trwania dostosowany do indywidualnych możliwości dziecka: min. 30 minut)	
Spotkanie z dzieckiem – część 2 (czas trwania: 30-60 min.)	Przeprowadzenie 6/7 testów z IDS/IDS-P oraz prób eksperymentalnych w kolejności: PŁPD, PKK, PSK i Hazard.
Kontakt z lekarzem prowadzącym lub personelem szpitala	Wypełnienie ankiety danych medycznych (<i>Załącznik 6</i>) na podstawie udostępnionej przez personel medyczny dokumentacji z przebiegu leczenia dziecka lub informacji od lekarza prowadzącego udzielonych na podstawie dokumentacji medycznej.

Badania wśród 39 dzieci z grupy kontrolnej przeprowadzono w czasie od 6 października 2018 roku do 30 kwietnia 2019 roku. Badania były prowadzone indywidualnie w przedszkolach i szkole (gabinet psychologa/logopedy, klasa, świetlica) lub w prywatnym gabinecie psychologa. Kwalifikacja do badań odbywała się we współpracy z pracownikami placówek i rodzicami, zgodnie z opisanymi wyżej kryteriami włączającymi do grupy (dobór parami) – na podstawie ankiety wypełnianej przez rodziców. W przypadku grupy kontrolnej zastosowano ankietę dotyczącą sytuacji życiowej dziecka i przebiegu dotychczasowego rozwoju (a nie wywiad ustrukturyzowany) z uwagi na trudność w dłuższym bezpośrednim kontakcie z rodzicami w placówkach – nie wszyscy rodzice mogli być obecni w trakcie badania z uwagi na inne obowiązki, pracę zawodową, itp. Rodzice zostali jednak poinformowani, że istnieje możliwość towarzyszenia dziecku podczas badania, a także umówienia się na spotkanie w celu uzyskania od psychologa informacji zwrotnej na temat wyników badania. Przebieg badań w grupie kontrolnej zaprezentowano w tabeli 30.

Tabela 30

Procedura badania w grupie kontrolnej

Kontakt z dyrektorem przedszkola/szkoły, wychowawcy lub bezpośrednio z rodzicem	Kwalifikacja dzieci do badań na podstawie kryteriów włączających, przekazanie ankiet dla rodziców.
Wypełnienie przez rodzica ankiety	Kontakt z rodzicem, który otrzymał pisemną informację na temat prowadzonych badań wraz z wyjaśnieniem wszelkich wątpliwości, wypełnienie formularzy (informacji dla rodzica/opiekuna prawnego dziecka oraz formularza zgody rodzica/opiekuna prawnego na udział dziecka w badaniu (<i>Załącznik 9</i>) oraz ankiety (<i>Załącznik 10</i>).
Spotkanie z dzieckiem – część 1 (czas trwania: 30-60 min.)	Nawiązanie kontaktu oraz przeprowadzenie pierwszych 7 testów z IDS/IDS-P w ramach Sfery: Zdolności poznawcze).
Przerwa (czas trwania dostosowany do indywidualnych możliwości dziecka: min. 30 minut)	
Spotkanie z dzieckiem – część 2 (czas trwania: 30-60 min.)	Przeprowadzenie 6/7 testów z IDS/IDS-P oraz prób eksperymentalnych w kolejności: PŁPD, PKK, PSK i Hazard.

4.7. STATYSTYCZNA ANALIZA DANYCH

W statystycznej analizie danych wykorzystano oprogramowanie IBM SPSS 26. Na poszczególnych etapach analiz zastosowano następujące statystyki:

Etap I: Analizy wstępne, statystyki opisowe

Analiza obejmowała statystyki opisowe zmiennej zależnej - poziom funkcjonowania poznawczego w aspektach: poziom ogólnego funkcjonowania intelektualnego (iloraz inteligencji ogólnej, płynnej i skryzalizowanej), „zimnych” i „gorących” funkcji wykonawczych, uwagi selektywnej, pamięci, rozumowania przestrzennego i pojęciowego, szybkości psychomotorycznej, koordynacji wzrokowo-ruchowej, kompetencji matematycznych i językowych, a także wytrwałości i satysfakcji z osiągnięć. Na tym etapie wykorzystano miary tendencji centralnej oraz rozproszenia wyników (minimum, maximum, średnia, mediana, dominanta, odchylenie standardowe), a także test normalności rozkładu Shapiro-Wilka.

Etap II: Poziom funkcjonowania poznawczego a rozpoznanie ALL u dzieci

Na tym etapie weryfikowano, czy rozpoznanie ALL różnicuje poziom funkcjonowania poznawczego dzieci w wieku 3-8 lat. Wykorzystano testy istotności różnic dla grup niezależnych: test t-Studenta lub U Manna-Whitney’a.

Etap III: Zróźnicowanie poziomu funkcjonowania dzieci z ALL poprzez czynniki medyczne i socjodemograficzne

Analiza na tym etapie koncentrowała się na sprawdzeniu, które z czynników różnicują poziom funkcjonowania poznawczego dzieci z ALL (etap leczenia, grupa terapeutyczna, immunofenotyp, występowanie powikłań, wiek i płeć). W ramach analiz przeprowadzono trzyczynnikową analizę wariancji w schemacie międzygrupowym: 3 (etap leczenia) x 2 (grupa wiekowa) x 2 (płeć), a w przypadku zmiennych niespełniających założeń - jednoczynnikową analizę wariancji H Kruskalla-Walisa oraz nieparametryczny test U Manna-Whitney'a. W przypadku zmiennej niezależnej: występowanie komplikacji przeprowadzono test istotności różnic t-Studenta oraz jego nieparametryczny odpowiednik - test U Manna-Whitney'a. Dla zmiennych niezależnych: grupa terapeutyczna i immunofenotyp przeprowadzono analizę jakościową z uwagi na bardzo duże zróźnicowanie pod względem liczebności w grupach.

Etap IV: Determinacja poziomu funkcjonowania poznawczego dzieci z ALL poprzez czynniki medyczne i socjodemograficzne

Natomiast tym etapie analizy sprawdzano korelacje pomiędzy poziomem funkcjonowania poznawczego dzieci z ALL a czasem trwania leczenia, liczby wykonanych punkcji lędźwiowych z podaniem dokanałowo chemioterapii, wiekiem dziecka, a także wiekiem w momencie postawienia diagnozy. W tym celu obliczono współczynniki korelacji r-Pearsona lub rho-Spearmana.

ROZDZIAŁ 5. ANALIZA WYNIKÓW BADAŃ WŁASNYCH

Rozdział opisujący wyniki badań własnych zawiera statystyki opisowe wszystkich zmiennych oraz wyniki analiz weryfikujących sformułowane hipotezy badawcze. W ramach analiz testowano istotność różnic między grupami z wykorzystaniem testu t-Studenta (t) lub U Manna-Whitney'a (U), przeprowadzono trzyczynnikową i dwuczynnikową analizę wariancji w schemacie międzygrupowym, jednoczynnikową nieparametryczną analizę wariancji H Kruskala-Wallisa (H) i porównania parami U Manna-Whitney'a (U), obliczono także współczynniki korelacji r-Pearsona (r) lub rho-Spearmana (ρ). W ocenie wielkości efektu wyznaczono statystykę d-Cohena (d), współczynnik korelacji Glassa (r_g), η^2 (η^2) i ϵ^2 (ϵ^2).

W IDS-P/IDS analiza została przeprowadzona na wynikach przeliczonych (WP) i ilorazach inteligencji (IQ), w związku z czym wyniki stanowiły odniesienie do norm rozwojowych i w takim kontekście są interpretowane. Natomiast w próbach eksperymentalnych, w związku z brakiem ich normalizacji, analizę przeprowadzono na wynikach surowych – czas wykonania, liczba błędów/poprawnych odpowiedzi, wskaźnik wydajności, wskaźnik różnicy.

Dla zmiennych niezależnych, które nie były kontrolowane (nie stanowiły kryterium włączającego do grupy klinicznej) zamieszczone są statystyki opisowe dotyczące: wieku i wieku rozpoznania (z uwagi na czynnik rozwojowy), czasu od rozpoznania ALL oraz liczby dawek chemioterapii podanej dokanałowo.

5.1. OGÓLNA CHARAKTERYSTYKA UZYSKANYCH WYNIKÓW – STATYSTYKI OPISOWE

Początkowo sprawdzono rozkład wyników w zakresie zmiennej zależnej – funkcjonowania poznawczego dzieci z podziałem na grupy: kliniczną i kontrolną. W tym celu obliczono statystyki opisowe takie jak: średnią (M), odchylenie standardowe (SD), medianę (Me), dominantę (D), minimum ($Min.$) oraz maksimum ($Max.$). Zgodność rozkładów z krzywą Gaussa sprawdzono za pomocą testu Shapiro-Wilka, podając jego wartość ($Shapiro-Wilk$) oraz poziom istotności (p). W tabelach 31 - 42 zamieszczone zostały statystyki opisowe dla zmiennej zależnej w zakresie funkcjonowania poznawczego badanych dzieci z uwzględnieniem podziału na grupy: kliniczną i kontrolną.

Tabela 31 przedstawia statystyki opisowe dla wyników uzyskanych przez pacjentów z grupy klinicznej w Skalach Inteligencji i Rozwoju dla Dzieci w Wiekach Przedszkolnym (IDS-P) lub Skalach Inteligencji i Rozwoju dla Dzieci w wieku 5;0-10;11 lat (IDS). Uzyskane przez

dzieci z grupy klinicznej średnie Ilorazy inteligencji ogólnej, płynnej i skryzalizowanej w IDS-P lub IDS są na zbliżonym poziomie i mieszczą się w obszarze wyników przeciętnych. W zakresie poszczególnych testów wchodzących w skład sfery Zdolności poznawczych najwyższe średnie wyniki (wyniki przeliczone w testach) dzieci z rozpoznaniem ALL uzyskiwały w zakresie: Rozumowania pojęciowego, Percepcji, Rozumowania przestrzennego, Pamięci słuchowej, Pamięci wzrokowo-przestrzennej, nieco niższe w zakresie Pamięci fonologicznej i Uwagi selektywnej, przy czym średnie rezultaty wszystkich testów tej sfery plasują się na przeciętnym poziomie. Interpretacja odchylenia standardowego i rozstępu wyników osób z grupy klinicznej wskazuje na największe zróżnicowanie wyników w testach Uwaga selektywna i Pamięć fonologiczna, czyli tych, których wyniki są relatywnie niższe w stosunku do pozostałych rezultatów tej sfery. W zakresie Kompetencji wyniki grupy klinicznej są zróżnicowane w zależności od sfery. W zakresie sfery Zdolności psychomotorycznych w badaniu wykorzystano jedynie test Koordynacja wzrokowo-ruchowa – jego średnie wyniki w grupie klinicznej mieszczą się w obszarze wyników przeciętnych, jednak na podstawie odchylenia standardowego i rozstępu wyników można stwierdzić ich duże zróżnicowanie. Średnie rezultaty dzieci z grupy klinicznej w zakresie testów wchodzących w skład sfer: Matematyka (Rozumowanie logiczno-matematyczne) i Język (Słownik, Mowa czynna i Mowa bierna) plasują się w obszarze wyników przeciętnych, przy czym największe ich zróżnicowanie można zaobserwować w obszarze umiejętności matematycznych dzieci i mowy czynnej. W sferze motywacji osiągnięć pacjenci z ALL wykazują przeciętny poziom Satysfakcji z osiągnięć, przy niskim poziomie w zakresie Wytrwałości, przy czym zróżnicowanie wyników w tej grupie dzieci jest większe w zakresie wytrwałości.

Rozkłady wyników wśród dzieci z ALL w zakresie testów takich jak: Wytrwałość, Satysfakcja z osiągnięć, Słownik, Pamięć słuchowa i Uwaga selektywna istotnie odbiegały od rozkładu normalnego, natomiast rozkłady wyników w zakresie pozostałych testów były zbliżone do rozkładu normalnego (tabela 31).

Tabela 31

Statystyki opisowe dla wyników IDS i IDS-P w grupie klinicznej

Test	Grupa kliniczna								Shapiro-Wilk	p
	N	M	SD	Me	D	Min.	Max.			
Percepcja wzrokowa	39	12	2,66	12	9	6	19	0,956	0,133	
Pamięć słuchowa	39	11,41	2,2	11	14	7	15	0,932*	0,021	
Uwaga selektywna	39	9,31	3,66	9	6	4	19	0,923*	0,011	
Pamięć fonologiczna	39	9,72	3,43	10	10	3	19	0,953	0,1	
Pamięć wzrokowo-przestrzenna	39	11,13	2,7	11	10	3	16	0,957	0,146	
Rozumowanie przestrzenne	39	11,92	2,98	12	8	7	18	0,96	0,18	
Rozumowanie pojęciowe	39	12,74	2,64	13	10	7	19	0,974	0,479	
Koordinacja wzrokowo-ruchowa	39	9,97	4,05	10	12	2	19	0,983	0,822	
Rozumowanie logiczno-matematyczne	39	11,77	3,87	12	8	4	19	0,962	0,208	
Słownik	24	11,71	2,69	12	12	5	16	0,915*	0,045	
Mowa czynna	39	10,64	3,5	10	10	3	18	0,977	0,587	
Mowa bierna	39	10,77	2,75	11	8	4	16	0,971	0,405	
Wytrwałość	39	5,64	3,44	5	1	1	13	0,942*	0,045	
Satysfakcja osiągnięć	39	10,85	2,31	10	10	4	14	0,88***	<0,001	
IQ ogólna	39	109,87	15,75	111	102	80	143	0,983	0,799	
IQ płynna	39	109,9	14,32	108	92	82	141	0,965	0,262	
IQ skryształizowana	39	108,15	16,1	109	98	73	145	0,992	0,995	

*** $p < 0,001$; * $p < 0,05$

Statystyki opisowe dla wyników dzieci z grupy kontrolnej w Skalach Inteligencji i Rozwoju dla Dzieci w Wiekach Przedszkolnym (IDS-P) lub Skalach Inteligencji i Rozwoju dla Dzieci w wieku 5;0-10;11 lat (IDS) przedstawia tabela 32. Analiza średnich uzyskanych w zakresie ilorazów inteligencji dzieci zdrowych wskazuje na występowanie rozbieżności wyników w zakresie inteligencji płynnej i skryształizowanej – średnie dla Ilorazu inteligencji płynnej mieszczą się w obszarze wyników wysokich, natomiast dla Ilorazu inteligencji skryształizowanej – przeciętnych. Średni Iloraz inteligencji w grupie kontrolnej plasuje się na

poziomie przeciętnym. Zróznicowanie wyników w zakresie ilorazów inteligencji jest na zbliżonym poziomie. W obrębie testów wchodzących w zakres Zdolności poznawczych, dzieci z grupy kontrolnej uzyskały rezultaty mieszczące się w granicach wyników przeciętnych, przy czym najwyższe średnie wyniki stwierdzono dla testów: Pamięć wzrokowo-przestrzenna, Rozumowanie przestrzenne, Pamięć słuchowa i Percepcja wzrokowa, natomiast nieco niższe w stosunku do pozostałych zdolności (ale wciąż mieszczące się w górnych granicach wyników przeciętnych) w testach Uwaga selektywna, Pamięć fonologiczna i Rozumowanie pojęciowe. Największe zróznicowanie wyników z sferze zdolności poznawczych stwierdzono w zakresie Rozumowania przestrzennego, Percepcji wzrokowej i Pamięci fonologicznej, a najmniejsze w obrębie Pamięci wzrokowo-przestrzennej. Średni wynik dla grupy kontrolnej w teście Koordynacja wzrokowo-ruchowa mieści się w obszarze wyników przeciętnych, a rozkład rezultatów w tym zakresie wykazuje duże zróznicowanie. W sferach Matematyka (test Rozumowanie logiczno-matematyczne) i Język (testy Mowa czynna, Mowa bierna i Słownik), średnie wyniki testów wchodzących w ich skład mieszczą się w obszarze wyników przeciętnych, przy zbliżonym rozkładzie wyników. Średnie rezultaty w grupie kontrolnej dla testów wchodzących w skład Motywacji osiągnięć (Satysfakcja z osiągnięć i Wytrwałość) mieszczą się w obszarze wyników przeciętnych.

Rozkłady wyników wśród dzieci zdrowych (tabela 32) w zakresie testów takich jak: Wytrwałość, Satysfakcja z osiągnięć, Mowa czynna, Rozumowanie przestrzenne i Uwaga selektywna istotnie odbiegały od rozkładu normalnego, natomiast rozkłady wyników w zakresie pozostałych testów były zbliżone do rozkładu normalnego.

Tabela 32

Statystyki opisowe dla wyników IDS i IDS-P w grupie kontrolnej

Test	Grupa kontrolna								Shapiro-Wilk	p
	N	M	SD	Me	D	Min.	Max.			
Percepcja wzrokowa	39	12,28	3,18	12	12	5	19	0,961	0,196	
Pamięć słuchowa	39	12,64	2,46	13	14	6	17	0,967	0,296	
Uwaga selektywna	39	11,51	2,93	12	13	4	16	0,9**	0,002	
Pamięć fonologiczna	39	11,26	3,32	11	10	6	19	0,945	0,057	
Pamięć wzrokowo-przestrzenna	39	12,87	1,84	13	12	10	17	0,952	0,097	
Rozumowanie przestrzenne	39	12,59	3,23	13	14	1	19	0,923*	0,011	
Rozumowanie pojęciowe	39	11,46	2,66	11	10	7	19	0,956	0,131	
Koordinacja wzrokowo-ruchowa	39	10,13	3,96	9	9	3	18	0,944	0,052	
Rozumowanie logiczno-matematyczne	39	11,26	2,83	11	12	5	19	0,951	0,088	
Słownik	24	11,5	2,89	12	13	5	16	0,948	0,25	
Mowa czynna	39	10,23	3,09	11	11	2	15	0,931*	0,02	
Mowa bierna	39	9,54	2,57	9	7	4	14	0,964	0,244	
Wytrwałość	39	9,54	3,68	10	13	1	14	0,901**	0,002	
Satysfakcja osiągnięć	39	11,64	2,32	13	14	6	14	0,837***	<0,001	
IQ ogólna	39	111,36	14,91	109	106	78	145	0,973	0,472	
IQ płynna	39	116,92	14,53	115	127	88	145	0,971	0,417	
IQ skryształizowana	39	104,9	13,69	105	100	75	137	0,99	0,975	

*** $p < 0,001$; ** $p < 0,01$; * $p < 0,05$

W tabelach 33 - 42 zamieszczono wyniki grupy klinicznej i kontrolnej w próbach eksperymentalnych. Tabela 33 przedstawia statystyki opisowe dla wyników Próby Łączenia Punktów dla Dzieci w grupie klinicznej. Średni czas wykonania zadań w poszczególnych warunkach wskazuje, że najszybciej wykonywanym przez dzieci zadaniem, było zadanie w warunku A (kontrolnym), nieco wolniej pacjenci wykonywali zadanie w warunku B, wymagającym przełączania się, następnie – w warunku C, sprawdzającym hamowanie reakcji, a najwięcej czasu potrzebowali na wykonanie próby w warunku D, w wykonanie

którego zaangażowane było przełączenie w warunkach dystrakcji. Próba w warunku A okazała się najłatwiejszą dla pacjentów – popełnili w niej najmniejszą liczbę błędów. Poprawność wykonania zmniejszała się wraz z każdą kolejną próbą, przy czym największą liczbę błędów pacjenci popełnili w warunku D.

Rozkłady wszystkich wskaźników w przypadku dzieci z ALL w zakresie Próby Łączenia Punktów dla Dzieci, za wyjątkiem czasu wykonania w warunku B i liczby błędów w warunku D, istotnie różniły się od rozkładu normalnego (tabela 33).

Tabela 33

Statystyki opisowe dla wyników w Próbie Łączenia Punktów dla Dzieci w grupie klinicznej

Próba eksperymentalna	Próba	Grupa kliniczna								
		<i>N</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>Me</i>	<i>D</i>	<i>Min.</i>	<i>Max.</i>	<i>Shapiro-Wilk</i>	<i>p</i>
Próba Łączenia Punktów dla Dzieci	PŁPD-AT	39	16,44	11,9	9,78	8,79	5,18	52,28	0,799***	<0,001
	PŁPD-AB	39	0,49	0,82	0	0	0	3	0,64***	<0,001
	PŁPD-BT	39	30,9	13,79	29,43	36,03	10,45	68,42	0,953	0,102
	PŁPD-BB	39	1,85	1,89	1	0	0	7	0,867***	<0,001
	PŁPD-CT	39	23,72	17,61	19,81	19,81	5,21	98,81	0,806***	<0,001
	PŁPD-CB	39	2,72	2,06	2	2	0	7	0,922*	0,01
	PŁPD-DT	39	49,34	32,64	42,17	28,73	6	145,81	0,896**	0,002
	PŁPD-DB	39	3,36	2,31	3	1	0	8	0,946	0,061

*** $p < 0,001$; ** $p < 0,01$; * $p < 0,05$; skróty: PŁPD-AT, BT, CT i DT - czas wykonania w warunkach A-D, PŁPD-AB, BB, CB i DB – liczba błędów w warunkach A-D Próby Łączenia Punktów dla Dzieci.

W tabeli 34 przedstawiono statystyki opisowe dla wyników Próby Łączenia Punktów dla Dzieci w grupie kontrolnej. Zadanie w warunku A (kontrolnym) dzieci zdrowe wykonywały w najkrótszym czasie, przy czym próbę wymagającą hamowania reakcji (w warunku C) dzieci z grupy kontrolnej wykonywały w zbliżonym czasie. Nieco wolniej wykonały próbę w warunku B, umożliwiającym ocenę przełączania się, natomiast najdłużej zajęło dzieciom zdrowym wykonanie zadania w warunku D, które angażuje jednocześnie umiejętność przełączania w warunku dystrakcji. Średnia liczba popełnionych błędów przez dzieci z grupy kontrolnej wskazuje, że najtrudniejszym było dla dzieci zadanie w warunku D, nieco mniej błędów dzieci popełniały w warunkach B i C, a najłatwiejsze było dla nich zadanie w warunku A, w którym stwierdzono najmniejszą liczbę błędów.

Rozkłady wszystkich wskaźników w przypadku dzieci zdrowych w zakresie Próby Łączenia Punktów dla Dzieci, za wyjątkiem czasu wykonania w warunku B istotnie różniły się od rozkładu normalnego (tabela 34).

Tabela 34

Statystyki opisowe dla wyników w Próbie Łączenia Punktów dla Dzieci w grupie kontrolnej

Próba eksperymentalna	Grupa kontrolna									
	<i>N</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>Me</i>	<i>D</i>	<i>Min.</i>	<i>Max.</i>	<i>Shapiro-Wilk</i>	<i>p</i>	
Próba Łączenia Punktów dla Dzieci	PŁPD-AT	39	14,72	11,91	9,58	5,22	4,96	49,08	0,769***	<0,001
	PŁPD-AB	39	0,38	0,85	0	0	0	3	0,518***	<0,001
	PŁPD-BT	39	25,06	10,05	25,21	25,21	9,65	49,12	0,964	0,242
	PŁPD-BB	39	1,02	1,31	0	0	0	5	0,774***	<0,001
	PŁPD-CT	39	15,12	12,96	10,81	5,21	3,48	63,02	0,781***	<0,001
	PŁPD-CB	39	1,02	1,53	0	0	0	6	0,721***	<0,001
	PŁPD-DT	39	35,42	20,95	29,84	29,99	8,81	82,11	0,881**	0,001
	PŁPD-DB	39	1,61	1,95	1	0	0	7	0,81***	<0,001

*** $p < 0,001$; ** $p < 0,01$; skróty: PŁPD-AT, BT, CT i DT - czas wykonania w warunkach A-D, PŁPD-AB, BB, CB i DB – liczba błędów w warunkach A-D Próby Łączenia Punktów dla Dzieci.

Statystyki opisowe dla wyników Próby Kształtów i Kolorów w grupie klinicznej przedstawia tabela 35. Średni czas wykonania zadań w grupie klinicznej jest najkrótszy w warunku A (kontrolnym), nieco dłuższy w warunkach B (oceniającym poziom hamowania reakcji) i C (sprawdzającym umiejętność przełączania się), a najdłuższy w warunku D, angażującym zarówno hamowanie, jak i przełączanie. Największą poprawność wykonania przez pacjentów można stwierdzić w warunku A, przy czym z każdym kolejnym warunkiem jakość wykonania ulegała zmniejszeniu (dzieci popełniały coraz więcej błędów). Najwięcej błędów dzieci popełniły w warunku D. Również wskaźnik wydajności sugeruje, że zarówno jakość, jak i szybkość wykonania zadań w tej próbie przez pacjentów z ALL ulegała obniżeniu.

Rozkłady wyników we wszystkich warunkach Próby Kształtów i Kolorów w populacji klinicznej, za wyjątkiem wskaźnika wydajności dla warunku A istotnie różniły się od rozkładu normalnego (tabela 35).

Tabela 35

Statystyki opisowe dla wyników w Próbie Kształtów i Kolorów w grupie klinicznej

Próba eksperymentalna	Grupa kliniczna								Shapiro-Wilk	p
	N	M	SD	Me	D	Min.	Max.			
PKK-AT	39	28,04	17,21	21,82	19,62	9,21	75,82	0,876***	<0,001	
PKK-AL	39	14,87	0,41	15	15	13	15	0,355***	<0,001	
PKK-WWA	39	0,72	0,41	0,67	0,26	0,17	1,63	0,95	0,135	
PKK-BT	39	45,25	31,55	39,54	28,21	11,58	122,21	0,888**	0,001	
PKK-BL	39	13,26	1,87	13	15	8	15	0,802***	<0,001	
PKK-WWB	39	0,48	0,41	0,25	0,19	0,01	1,29	0,893**	0,003	
PKK-CT	33	44,64	25,59	44,07	39,3	14,61	102,31	0,892**	0,003	
PKK-CL	33	12	2,73	12	14	6	15	0,888**	0,003	
PKK-WWC	33	0,34	0,31	0,25	0,5	-0,05	1,02	0,914*	0,013	
PKK-DT	33	49,49	25,83	41,25	21,25	19,57	109,99	0,911*	0,011	
PKK-DL	33	11,67	2,64	12	14	5	15	0,895**	0,004	
PKK-WWD	33	0,27	0,23	0,18	0,17	-0,05	0,71	0,927*	0,029	

*** $p < 0,001$; ** $p < 0,01$; * $p < 0,05$; skróty: PKK-AT, BT, CT i DT - czas wykonania w warunkach A-D, PKK-AL, BL, CL i DL - liczba poprawnych odpowiedzi w warunkach A-D, PKK-WWA, WWB, WWC i WWD - wskaźnik wydajności w warunkach A-D Próby Kształtów i Kolorów.

W tabeli 36 zamieszczono statystyki opisowe dla wyników Próby Kształtów i Kolorów w grupie kontrolnej. Średni czas wykonania zadań przez dzieci zdrowe był zbliżony w warunkach B-D, jedynie warunek A (kontrolny) ta grupa dzieci wykonywała nieco szybciej. Poziom poprawności wykonania ulegał zmniejszeniu wraz z każdym warunkiem – największa liczba poprawnych odpowiedzi była w warunku A – kontrolnym, następnie nieco mniejsza w warunku B – wymagającym hamowania i warunku C sprawdzającym umiejętność przełączania się, a najmniejsza – w warunku D, w którym wymagane było zaangażowanie obydwu tych funkcji jednocześnie. Wskaźnik wydajności również był coraz niższy w każdym z warunków – najwyższy w warunku A, a najniższy w warunku D.

Rozkłady wszystkich wskaźników w populacji dzieci zdrowych w zakresie Próby Kształtów i Kolorów, za wyjątkiem wskaźnika wydajności dla warunku B i średniego czasu wykonania w warunkach: C i D istotnie różniły się od rozkładu normalnego (tabela 36).

Tabela 36

Statystyki opisowe dla wyników w Próbie Kształtów i Kolorów w grupie kontrolnej

Próba eksperymentalna	Grupa kontrolna									
	<i>N</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>Me</i>	<i>D</i>	<i>Min.</i>	<i>Max.</i>	Shapiro-Wilk	<i>p</i>	
Próba Kształtów i Kolorów	PKK-AT	39	24,15	13,71	22,17	8,18	8,18	61,75	0,895**	0,002
	PKK-AL	39	14,87	0,41	15	15	13	15	0,355***	<0,001
	PKK-WWA	39	0,83	0,44	0,68	0,59	0,21	1,83	0,913*	0,012
	PKK-BT	39	30,27	21,92	24,42	9,81	9,81	91,22	0,802***	<0,001
	PKK-BL	39	14,08	1,54	15	15	9	15	0,663***	<0,001
	PKK-WWB	39	0,7	0,45	0,58	0,18	0,04	1,53	0,940	0,068
	PKK-CT	33	32,08	12,68	33,45	39,72	12,51	62,6	0,952	0,148
	PKK-CL	33	13,51	1,48	14	15	10	15	0,867**	0,001
	PKK-WWC	33	0,49	0,31	0,34	0,36	0,08	1,11	0,863**	0,001
	PKK-DT	33	35,76	14,3	38,71	11,03	11,03	71,8	0,951	0,147
	PKK-DL	33	13,15	1,56	14	14	10	15	0,888**	0,003
	PKK-WWD	33	0,41	0,27	0,3	0,28	0,09	1,18	0,89**	0,003

*** $p < 0,001$; ** $p < 0,01$; * $p < 0,05$; skróty: PKK-AT, BT, CT i DT - czas wykonania w warunkach A-D, PKK-AL, BL, CL i DL - liczba poprawnych odpowiedzi w warunkach A-D, PKK-WWA, WWB, WWC i WWD - wskaźnik wydajności w warunkach A-D Próby Kształtów i Kolorów.

Tabela 37 przedstawia statystyki opisowe dla wyników Próby Sortowania Kart przez dzieci z grupy klinicznej. Uzyskane przez pacjentów średnie wyniki wskazują, że na etapie 2 (demonstracyjnym) dzieci z ALL posortowały zgodnie z ustaloną regułą sortowania niemal wszystkie karty. Na etapie 3 - po zmianie reguły, poprawność sortowania była nieco mniejsza, a najmniejsza była na etapie 4 - z ramkami, w którym wymagane było zastosowanie się do dwóch reguł jednocześnie. Rozkłady wyników we wszystkich etapach w populacji dzieci z ALL w zakresie Próby Sortowania Kart istotnie różniły się od rozkładu normalnego.

Tabela 37

Statystyki opisowe dla wyników Próbie Sortowania Kart w grupie klinicznej

Próba eksperymentalna	Grupa kliniczna									
	<i>N</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>Me</i>	<i>D</i>	<i>Min.</i>	<i>Max.</i>	Shapiro-Wilk	<i>p</i>	
Próba Sortowania Kart	PSK-L2	39	6,87	0,47	7	7	5	7	0,296***	<0,001
	PSK-L3	39	4,03	2,7	5	7	0	7	0,844***	<0,001
	PSK-L4	39	3,41	3,65	3	0	0	12	0,847***	<0,001

*** $p < 0,001$; skróty: PSK-L2, L3 i L4 - liczba poprawnie posortowanych kart na etapie 2, 3 i 4 Próby Sortowania Kart.

Wskaźnik ogólny w Próbie Sortowania Kart (tabela 38) pokazuje, że 41% badanych dzieci z grupy klinicznej zaliczyło jedynie etap 2 (przed zmianą reguły), 46% dzieci zaliczyło etapy: 2 i 3 (przed i po zmianie reguły), a jedynie 13% pacjentów z ALL zaliczyło wszystkie etapy (przed i po zmianie reguły oraz etap z ramkami).

Tabela 38

Liczebności w zakresie wskaźnika ogólnego w Próbie Sortowania Kart w grupie klinicznej

Ocena	Częstość	Procent
0	0	0%
1	16	41%
2	18	46,2%
3	5	12,8%
Razem	39	100%

W tabeli 39 zamieszczono statystyki opisowe dla wyników Próby Sortowania Kart w grupie kontrolnej. Uzyskane przez dzieci średnie świadczą o tym, że badane dzieci zdrowe posortowały zgodnie z ustaloną regułą sortowania na etapie 2 prawie wszystkie karty. W przypadku etapu 3, który wymagał od dzieci dostosowania się do zmiany reguły sortowania badani z grupy kontrolnej posortowali nieco mniej kart poprawnie w stosunku do etapu poprzedniego, natomiast na etapie 4 – z ramkami, dzieci zdrowe posortowały zgodnie z regułami podobną liczbę kart jak na etapie 3 (przy większej ogólnej liczbie kart do posortowania na tym etapie). Rozkłady wszystkich zmiennych w populacji dzieci zdrowych w zakresie Próby Sortowania Kart istotnie różniły się od rozkładu normalnego.

Tabela 39

Statystyki opisowe dla wyników w Próbie Sortowania Kart w grupie kontrolnej

Próba eksperymentalna	Próba	Grupa kontrolna								
		<i>N</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>Me</i>	<i>D</i>	<i>Min.</i>	<i>Max.</i>	<i>Shapiro-Wilk</i>	<i>P</i>
Próba Sortowania Kart	PSK-L2	39	6,95	0,32	7	7	5	7	0,150***	<0,001
	PSK-L3	39	5,31	2,08	5	7	0	7	0,776***	<0,001
	PSK-L4	39	5,36	3,95	5	0	0	12	0,915**	0,006

*** $p < 0,001$; ** $p < 0,01$; skróty: PSK-L2, L3 i L4 – liczba poprawnie posortowanych kart na etapie 2, 3 i 4 Próby Sortowania Kart.

Wskaźnik ogólny w Próbie Sortowania Kart dla grupy kontrolnej (tabela 40) pokazuje, że 23% badanych dzieci z grupy kontrolnej zaliczyło jedynie etap 2 (przed zmianą reguły), 49% dzieci zaliczyło etapy: 2 i 3 (przed i po zmianie reguły), a 28% zaliczyło wszystkie etapy (przed i po zmianie reguły oraz etap z ramkami).

Tabela 40

Liczebności w zakresie wskaźnika ogólnego w Próbie Sortowania Kart w grupie kontrolnej

Ocena	Częstość	Procent
0	0	0%
1	9	23,1%
2	19	48,7%
3	11	28,2%
Razem	39	100%

Statystyki opisowe dla wyników Próby Hazard w grupie klinicznej zamieszczono w tabeli 41. Uzyskane przez pacjentów średnie wyniki wskazują, że większość dokonywanych przez nich wyborów stanowią wskazania z zestawu „korzystnego” w porównaniu z zestawem „niekorzystnym”, czyli pacjenci z ALL preferowali zestaw, z którym wiązał się niewielki zysk, ale jednocześnie brak możliwości poniesienia straty. Można o tym wnioskować na podstawie wskaźników: większej liczby wyborów z zestawu „korzystnego”, a mniejszej liczby wyborów z zestawu „niekorzystnego”, a także na podstawie przekształconego wskaźnik różnicy pomiędzy „korzystnymi” i „niekorzystnymi”, który wskazuje na przewagę wyborów korzystnych⁴. Dzieci z grupy klinicznej, wykonując próbę dokonywały średnio około 4 zmian nastawienia pomiędzy wyborem zestawów.

Rozkład wyników Próby Hazard w populacji dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną w zakresie wskaźnika: liczba wprowadzonych przez dziecko zmian wyborów między zestawami istotnie odbiegał od rozkładu normalnego, natomiast rozkłady wyników w zakresie pozostałych wskaźników Próby Hazard wśród pacjentów z ALL były zgodne z rozkładem normalnym (tabela 41).

Tabela 41

Statystyki opisowe dla wyników w Próbie Hazard w grupie klinicznej

Próba eksperymentalna	Grupa kliniczna								Shapiro-Wilk	p
	N	M	SD	Me	D	Min.	Max.			
Hazard	HR-R	39	17,18	7,39	16	14	4	30	0,965	0,265
	H-LK	39	8,61	3,69	8	8	2	15	0,966	0,276
	H-LN	39	6,38	3,69	7	7	0	13	0,966	0,276
	H-Z	39	3,82	2,97	3	2	0	12	0,897**	0,002

** $p < 0,01$; skróty: HR-R – przekształcony wskaźnik różnicy między liczbą wyborów „korzystnych” a „niekorzystnych”, H-LK - liczba wyborów „korzystnych”, H-LN - liczba wyborów „niekorzystnych”, H-Z - liczba zmian nastawienia w Próbie Hazard.

⁴ Z uwagi, że wskaźnik H-R przyjmuje wartości ujemne, do analiz statystycznych przekształcono go w taki sposób, by wszystkie wartości były dodatnie, poprzez dodanie do każdego wyniku + 15 (LK-LN+15), dzięki czemu przyjmuje wartości od 0 do 30.

Tabela 42 przedstawia statystyki opisowe dla wyników Próby Hazard w grupie kontrolnej. Średnie uzyskane przez dzieci wskazują, że w dokonywanych przez nich wyborach zestawów dominowały wybory „niekorzystne”, wiążące się z możliwością większej wygranej, ale jednocześnie z ryzykiem poniesienia większej straty. Świadczą o tym wskaźniki: liczby wyborów z zestawu „niekorzystnego”, liczby wyborów z zestawu „korzystnego”, a także przekształcony wskaźnik różnicy pomiędzy „korzystnymi” i „niekorzystnymi”. Dzieci z grupy kontrolnej, wykonując próbę dokonywały również średnio około 4 zmian nastawienia pomiędzy wyborem zestawów.

Rozkłady wyników Próby Hazard wśród dzieci zdrowych w zakresie wszystkich wskaźników, za wyjątkiem liczby wprowadzonych przez dziecko zmian wyborów między zestawami, istotnie odbiegały od rozkładu normalnego (tabela 42).

Tabela 42

Statystyki opisowe dla wyników w Próbie Hazard w grupie kontrolnej

Próba eksperymentalna	Grupa kontrolna								
	<i>N</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>Me</i>	<i>D</i>	<i>Min.</i>	<i>Max.</i>	<i>Shapiro-Wilk</i>	<i>p</i>
Hazard HR-R	39	13,18	8,43	10	6	2	30	0,908**	0,004
H-LK	39	6,79	4,18	6	4	1	15	0,933*	0,022
H-LN	39	8,36	4,21	9	11	0	14	0,923*	0,011
H-Z	39	4,26	2,12	4	4	0	8	0,964	0,233

** $p < 0,01$; * $p < 0,05$; skróty: HR-R – przekształcony wskaźnik różnicy między liczbą wyborów „korzystnych” a „niekorzystnych”, H-LK - liczba wyborów „korzystnych”, H-LN - liczba wyborów „niekorzystnych”, H-Z - liczba zmian nastawienia w Próbie Hazard.

5.2. STATYSTYCZNA WERYFIKACJA HIPOTEZ

W niniejszym podrozdziale zaprezentowano statystyczną weryfikację hipotez, które zostały sformułowane w odniesieniu do wcześniej sformułowanych pytań badawczych.

5.2.1. Poziom funkcjonowania poznawczego a rozpoznanie ALL

Na tym etapie analizy sprawdzano czy rozpoznanie ostrej białaczki limfoblastycznej różnicuje poziom funkcjonowania poznawczego dzieci w wieku 3-8 lat. W tym celu przeprowadzono porównania międzygrupowe w zakresie poszczególnych wskaźników funkcjonowania poznawczego za pomocą testów istotności różnic. Ze względu na rozkłady wyników badanych zmiennych (wyniki testu zgodności z rozkładem normalnym dla obu grup zamieszczono w tabelach 31 - 42), wykorzystano odpowiednio: test *t*-Studenta (*t*) wraz z *d*-Cohena, określającym wielkość efektu dla zmiennych, których rozkład w obu grupach był

zbliżony do rozkładu normalnego, a test *U* Manna-Whitney'a (*U*) i rangowy współczynnik korelacji dwuseryjnej Glassa (r_g) dla zmiennych, których rozkład istotnie odbiegał od rozkładu normalnego.

Tabele 43 i 44 prezentują zestawienie wyników w Skalach Inteligencji i Rozwoju dla Dzieci w Wiekach Przedszkolnym (IDS-P) lub Skalach Inteligencji i Rozwoju dla Dzieci w wieku 5;0-10;11 lat (IDS) uzyskanych przez dzieci leczone z powodu ALL w porównaniu z dziećmi zdrowymi. Przeprowadzona statystyczna analiza wyników IDS-P lub IDS wykazała istotne różnice pomiędzy grupą kliniczną a kontrolną w zakresie ilorazu inteligencji płynnej, przy czym siła tego efektu jest niska. Średnie uzyskane przez dzieci w obydwu grupach wskazują, że badani pacjenci z rozpoznaniem ALL wykazują niższy w porównaniu ze zdrowymi rówieśnikami poziom inteligencji płynnej. W zakresie poszczególnych testów istotne różnice wykazane zostały w testach: Uwaga selektywna, Pamięć słuchowa, Pamięć fonologiczna, Pamięć wzrokowo-przestrzenna, Rozumowanie pojęciowe, Mowa bierna oraz Wytrwałość. Analiza średnich wskazuje, że dzieci z rozpoznaniem białaczki słabiej niż ich zdrowi rówieśnicy poradziły sobie w zakresie Uwagi selektywnej, Pamięci słuchowej, Pamięci fonologicznej, Pamięci wzrokowo-przestrzennej oraz Wytrwałości. Natomiast wyższe rezultaty dzieci z ALL w porównaniu z dziećmi zdrowymi uzyskały w zakresie: Rozumowania pojęciowego i Mowy biernej. Interpretacja poszczególnych wskaźników siły efektu świadczy o tym, że związek pomiędzy poziomem funkcjonowania w zakresie zdolności mierzonych przez wymienione testy a obecnością choroby nowotworowej jest słaby, za wyjątkiem wyników w testach Pamięć wzrokowo-przestrzenna i Wytrwałość, w zakresie których wykazano związki z występowaniem ALL o umiarkowanej sile. Iloraz inteligencji ogólnej oraz inteligencji skryzalizowanej w obydwu grupach są na zbliżonym poziomie (różnice pomiędzy grupami są nieistotne statystycznie). W zakresie wyników w testach: Percepcja wzrokowa, Koordynacja wzrokowo-ruchowa, Rozumowanie logiczno-matematyczne, Rozumowanie przestrzenne, Słownik, Mowa czynna i Satysfakcja z osiągnięć nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupą kliniczną a grupą kontrolną.

Tabela 43

Porównanie wyników grupy klinicznej i kontrolnej w IDS i IDS-P (test t-Studenta)

Wskaźnik	Grupa kliniczna N=39		Grupa kontrolna N=39		t	p	d
	M	SD	M	SD			
Percepcja wzrokowa	12	2,66	12,28	3,18	-0,425	0,672	-
Pamięć fonologiczna	9,72	3,43	11,26	3,32	-2,011*	0,048	0,45
Pamięć wzrokowo-przestrzenna	11,13	2,7	12,87	1,84	-3,337**	0,001	0,71
Rozumowanie pojęciowe	12,74	2,64	11,46	2,66	2,134*	0,036	0,47
Koordinacja wzrokowo-ruchowa	9,97	4,05	10,13	3,96	-0,169	0,866	-
Rozumowanie logiczno-matematyczne	11,77	3,87	11,26	2,83	0,668	0,507	-
Mowa bierna	10,77	2,75	9,54	2,57	2,042*	0,045	0,45
IQ ogólna	109,87	15,75	111,36	14,91	-0,428	0,67	-
IQ płynna	109,9	14,32	116,92	14,53	-2,151*	0,035	0,47
IQ skryształizowana	108,15	16,1	104,9	13,69	0,962	0,339	-

** $p < 0,01$; * $p < 0,05$

Tabela 44

Porównanie wyników grupy klinicznej i kontrolnej w IDS i IDS-P (test U Manna-Whitney'a - podano statystykę Z z uwagi na liczebności porównywanych grup)

Wskaźnik	Grupa kliniczna N=39		Grupa kontrolna N=39		U	Z	p	r _g
	M	SD	M	SD				
Pamięć słuchowa	11,41	2,2	12,64	2,46	972	-2,135*	0,033	0,28
Uwaga selektywna	9,31	3,66	11,51	2,93	1069,5	-3,106**	0,002	0,41
Rozumowanie przestrzenne	11,92	2,98	12,59	3,23	880,5	-1,207	0,228	-
Słownik	11,71	2,69	11,5	2,89	272,5	-0,171	0,746	-
Mowa czynna	10,64	3,5	10,23	3,09	743,5	-0,324	0,864	-
Wytrwałość	5,64	3,44	9,54	3,68	1191	-4,32***	<0,001	0,57
Satysfakcja z osiągnięć	10,85	2,31	11,64	2,32	903	-1,467	0,142	-

*** $p < 0,001$; ** $p < 0,01$; * $p < 0,05$

Tabele 45 i 46 prezentują zestawienie wyników uzyskanych w Próbie Łączenia Punktów dla Dzieci przez dzieci leczone z powodu ALL w porównaniu z dziećmi zdrowymi. Analiza wyników PŁPD wykazała występowanie istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą dzieci z rozpoznaniem ostrej białaczki limfoblastycznej oraz dzieci zdrowych w zakresie: czasu wykonania zadań w warunkach B (przełączanie), C (hamowanie) i D (dystrakcja), a także liczby błędów w warunkach B, C i D. Siła efektu w zakresie wskaźników: czas wykonania w warunkach B i D oraz liczba błędów w warunkach B i C jest słaba, natomiast w przypadku czasu wykonania w warunku C i liczby błędów w warunku D jest umiarkowana. Wyniki wskazują, że pacjenci z ALL wolniej niż ich zdrowi rówieśnicy wykonują zadania w warunkach B, C i D, jak również popełniają w tych warunkach więcej błędów. W warunku A, oceniającym szybkość psychomotoryczną, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami kliniczną i kontrolną zarówno w zakresie czasu wykonania, jak i liczby błędów.

Tabela 45

Porównanie grupy klinicznej i kontrolnej dla wyników Próby Łączenia Punktów dla Dzieci (test *t*-Studenta)

Wskaźnik	Grupa kliniczna N=39		Grupa kontrolna N=39		<i>t</i>	<i>p</i>	<i>d</i>
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>			
PŁPD-BT	30,9	13,79	25,06	10,05	2,138*	0,036	0,47

**p*<0,05; skrót: PŁPD-BT- czas wykonania w warunku B Próby Łączenia Punktów dla Dzieci.

Tabela 46

Porównanie grupy klinicznej i kontrolnej dla wyników Próby Łączenia Punktów dla Dzieci (test *U* Manna-Whitney'a - podano statystykę *Z* z uwagi na liczebności porównywanych grup)

Wskaźnik	Grupa kliniczna N=39		Grupa kontrolna N=39		<i>U</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>	<i>r_g</i>
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>				
PŁPD-AT	16,44	11,9	14,72	11,91	651	-1,094	0,274	-
PŁPD-AB	0,49	0,82	0,38	0,85	678,5	-1,053	0,292	-
PŁPD-BB	1,85	1,89	1,02	1,31	565,5	-2,035*	0,042	0,26
PŁPD-CT	23,72	17,61	15,12	12,96	469,5	-2,908**	0,004	0,38
PŁPD-CB	2,72	2,06	1,02	1,53	373,5	-3,983***	<0,001	0,25
PŁPD-DT	49,34	32,64	35,42	20,95	558,5	-2,019*	0,044	0,26
PŁPD-DB	3,36	2,31	1,61	1,95	414	-3,516***	<0,001	0,45

****p*<0,001; ***p*<0,01; **p*<0,05; skróty: PŁPD-AT, CT i DT - czas wykonania w warunkach A, C i D, PŁPD-AB, BB, CB i DB - liczba błędów w warunkach A-D Próby Łączenia Punktów dla Dzieci.

Tabela 47 prezentuje zestawienie wyników uzyskanych w Próbie Kształtów i Kolorów przez dzieci leczone z powodu ALL w porównaniu z ich zdrowymi rówieśnikami. Przeprowadzona analiza wyników Próby Kształtów i Kolorów wskazuje na istotne statystycznie różnice między grupami w zakresie: czasu wykonania, liczby poprawnie nazwanych obiektów, a także wskaźnika wydajności w warunkach B, C i D. Siła związku pomiędzy rozpoznaniem ALL u dzieci a czasem wykonania i liczbą poprawnie nazwanych przez nich postaci w warunku B, a także wskaźnikiem wydajności w warunkach B i C jest słaba, natomiast w przypadku czasu wykonania i liczby poprawnych odpowiedzi w warunkach C i D oraz wskaźnikiem wydajności w warunku D a diagnozą białaczki siła efektu jest umiarkowana. Wyniki wskazują, że dzieci z grupy klinicznej wolniej niż dzieci zdrowe wykonują zadania w warunkach B, C i D, a także nazywają mniej niż ich zdrowi rówieśnicy postaci w tych warunkach. Wskaźnik wydajności w warunkach: B, C i D jest również niższy u dzieci z ALL niż w przypadku dzieci zdrowych. W warunku A, sprawdzającym szybkość psychomotoryczną, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą kliniczną a kontrolną, zarówno w aspekcie czasu wykonania, liczby poprawnie nazwanych bodźców, jak i wskaźnika wydajności.

Tabela 47

Porównanie grupy klinicznej i kontrolnej dla wyników Próby Kształtów i Kolorów (test U Manna-Whitney'a - podano statystykę Z z uwagi na liczebności porównywanych grup)

Wskaźnik	Grupa kliniczna		Grupa kontrolna		U	Z	p	r _g
	N=39		N=39					
	M	SD	M	SD				
PKK-AT	28,04	17,21	24,15	13,71	673	-0,874	0,382	-
PKK-AL	14,87	0,41	14,87	0,41	760,5	0	1	-
PKK-WWA	0,72	0,41	0,83	0,44	865,5	-1,05	0,294	-
PKK-BT	45,25	31,55	30,27	21,92	550,5	-2,099*	0,036	0,28
PKK-BL	13,26	1,87	14,08	1,54	957,5	-2,124*	0,034	0,26
PKK-WWB	0,48	0,41	0,7	0,45	965	-2,044*	0,041	0,27
PKK-CT	44,64	25,59	32,08	12,68	381,5	-2,09*	0,037	0,3
PKK-CL	12	2,73	13,51	1,48	718	-2,267*	0,023	0,32
PKK-WWC	0,34	0,31	0,49	0,31	704	-2,046*	0,041	0,29
PKK-DT	49,49	25,83	35,76	14,3	381	-2,097*	0,036	0,3
PKK-DL	11,67	2,64	13,15	1,56	726	-2,366*	0,018	0,33
PKK-WWD	0,27	0,23	0,41	0,27	721,5	-2,27*	0,023	0,32

* $p < 0,05$; skróty: PKK-AT, BT, CT i DT - czas wykonania w warunkach A-D, PKK-AL, BL, CL i DL - liczba poprawnych odpowiedzi w warunkach A-D, PKK-WWA, WWB, WWC i WWD - wskaźnik wydajności w warunkach A-D Próby Kształtów i Kolorów; dla wskaźników PKK-CT, PKK-CL, PKK-WWC, PKK-DT, PKK-DL i PKK-WWC $N=33$ w obydwu grupach.

Tabela 48 prezentują zestawienie wyników uzyskanych w Próbie Sortowania Kart przez dzieci z grupy klinicznej w porównaniu z dziećmi z grupy kontrolnej. Analiza tych rezultatów wskazuje, że pacjenci z ALL istotnie różnią się od swoich zdrowych rówieśników w zakresie liczby posortowanych kart na etapie 3 - po zmianie reguły (niska siła efektu) i etapie 4 – z ramkami (umiarkowana siła efektu). Dzieci z grupy klinicznej sortują mniej kart zgodnie z nową regułą sortowania na etapie 3, a także na etapie 4, wymagającym od dziecka elastyczności w dostosowywaniu się do zmieniającej się reguły. Na etapie 2 – kontrolnym nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami.

Tabela 48

Porównanie grupy klinicznej i kontrolnej dla wyników Próby Sortowania Kart (test U Manna-Whitney'a - podano statystykę Z z uwagi na liczebności porównywanych grup)

Wskaźnik	Grupa kliniczna N=39		Grupa kontrolna N=39		U	Z	p	r _g
	M	SD	M	SD				
PSK-L2	6,87	0,47	6,95	0,32	799	-1,007	0,314	-
PSK-L3	4,03	2,7	5,31	2,08	955,5	-2,022*	0,043	0,26
PSK-L4	3,41	3,65	5,36	3,95	986	-2,297*	0,022	0,3

*p<0,05; skróty: PSK-L2, L3 i L4 – liczba poprawnie posortowanych kart na etapie 2, 3 i 4 w Próbie Sortowania Kart.

W Próbie Sortowania Kart wszystkie dzieci zarówno z grupy kontrolnej, jak i klinicznej zaliczyły 1 etap sortowania, co było podstawą kwalifikacji do badania. Ponadto 41% dzieci z grupy klinicznej i 23% dzieci z grupy kontrolnej zaliczyło jedynie etap przed zmianą reguły, co oznacza, że persewerowały regułą sortowania w etapie „po zmianie reguły” z etapu „przed zmianą reguły”, a 46% dzieci z ALL i 49% dzieci zdrowych zaliczyło etap przed, jak i po zmianie reguły, ale nie zaliczyło etapu z ramkami. Najwyższy poziom wykonania próby, czyli zaliczenie etapów poprzednie i etapu z ramkami osiągnęło 13% dzieci z białaczką i 28% dzieci zdrowych. Brak zależności między liczbą zaliczonych etapów w próbie PSK a obecnością choroby nowotworowej (statystyki w tabeli 49).

Tabela 49

Rozkład częstości w grupach: klinicznej i kontrolnej ze względu na poziom wykonania Próby Sortowania Kart (Chi²)

Ocena	Grupa kliniczna		Grupa kontrolna		chi ²	p
	N	%	N	%		
1	16	41%	9	23,1%		
2	18	46,2%	19	48,7%	4,237	0,12
3	5	12,8%	11	28,2%		
RAZEM	39	100%	39	100%	-	-

Tabela 50 przedstawia zestawienie wyników uzyskanych w Próbie Hazard przez pacjentów leczonych z powodu ALL w porównaniu z dziećmi zdrowymi. Analiza wyników Próby Hazard wykazała istotne statystycznie różnice w zakresie większości wskaźników, przy czym siła uzyskanych efektów jest niska. Wyniki wskazują, że dzieci będące w trakcie leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej w porównaniu z dziećmi zdrowymi wykazały istotnie wyższe rezultaty w zakresie: liczby wyborów korzystnych oraz różnicy pomiędzy liczbą wyborów korzystnych i niekorzystnych (wskaźnik przekształcony). Istotnie niższe rezultaty pacjenci z ALL w porównaniu z dziećmi zdrowymi uzyskali w zakresie liczby wyborów niekorzystnych. Różnice nieistotne statystycznie uzyskano w zakresie liczby wprowadzonych przez dziecko zmian wyborów między zestawami.

Tabela 50

Porównanie grupy klinicznej i kontrolnej dla wyników Próby Hazard (test *U* Manna-Whitney'a – podano statystykę *Z* z uwagi na liczebności porównywanych grup)

Wskaźnik	Grupa kliniczna N=39		Grupa kontrolna N=39		<i>U</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>	<i>r_g</i>
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>				
HR-R	17,18	7,39	13,18	8,43	537	-2,241*	0,025	0,29
H-LK	8,61	3,69	6,79	4,18	561,5	-1,995*	0,046	0,26
H-LN	6,38	3,69	8,36	4,21	978,5	-2,185*	0,029	0,29
H-Z	3,82	2,97	4,26	2,12	888	-1,284	0,199	-

* $p < 0,05$; skróty: HR-R – przekształcony wskaźnik różnicy między liczbą wyborów „korzystnych” a „niekorzystnych”, H-LK - liczba wyborów „korzystnych”, H-LN - liczba wyborów „niekorzystnych”, H-Z - liczba zmian nastawienia w Próbie Hazard.

W tabeli 51 zamieszczono zestawienie wyników uzyskanych przez grupę kliniczną i kontrolną, stanowiące podsumowanie przeprowadzonych analiz statystycznych w zakresie różnic w poziomie funkcjonowania poznawczego pomiędzy grupą pacjentów z ALL a dziećmi zdrowymi.

Tabela 51

Zestawienie wyników uzyskanych przez grupę kliniczną i kontrolną

Niższe wyniki w grupie klinicznej w porównaniu z grupą kontrolną	Zbliżone wyniki w grupie klinicznej i kontrolnej	Wyższe wyniki w grupie klinicznej w porównaniu z grupą kontrolną
<ul style="list-style-type: none"> – Uwaga selektywna; – Krótkotrwała pamięć fonologiczna; – Krótkotrwała pamięć wzrokowo-przestrzenna; – Pamięć długotrwała słuchowa; – Wytrwałość; – IQ płynna; – „Zimne” funkcje wykonawcze (pamięć robocza, hamowanie i przełączanie). 	<ul style="list-style-type: none"> – Percepcja wzrokowa; – Koordynacja wzrokowo-ruchowa; – Rozumowanie logiczno-matematyczne; – Rozumowanie przestrzenne; – Mowa czynna; – IQ płynna i IQ skryształizowana. 	<ul style="list-style-type: none"> – Mowa bierna; – Rozumowanie pojęciowe; – „Gorące” funkcje wykonawcze.

5.2.2. Poziom funkcjonowania poznawczego dzieci z ALL z uwzględnieniem etapu leczenia, a także wieku oraz płci

Na tym etapie analizy sprawdzano, czy etap prowadzonego leczenia różnicuje poziom funkcjonowania poznawczego dzieci z ALL, przy jednoczesnym uwzględnieniu wieku oraz płci. W tym celu przeprowadzono w obrębie **grupy klinicznej** trzyczynnikową analizę wariancji w schemacie międzygrupowym: 3 (etap leczenia: terapia indukcyjna/wczesna intensyfikacja, terapia red indukcyjna, leczenie podtrzymujące) x 2 (grupa wiekowa: 3-5 lat, 6-8 lat) x 2 (płeć: dziewczynki, chłopcy). Zmiennymi zależnymi był poziom funkcjonowania poznawczego rozumianego jako: poziom ogólnego funkcjonowania intelektualnego (iloraz inteligencji ogólnej, płynnej i skryształizowanej), zimnych i gorących funkcji wykonawczych, uwagi selektywnej, pamięci, rozumowania przestrzennego i pojęciowego, szybkości psychomotorycznej, koordynacji wzrokowo-ruchowej, kompetencji matematycznych i językowych, a także wytrwałości i satysfakcji z osiągnięć. Natomiast czynnikami (zmiennymi niezależnymi) były: etap leczenia, wiek i płeć. Przeprowadzona analiza umożliwiła sprawdzenie samodzielnego wpływu poszczególnych czynników oraz ich interakcji.

Przeprowadzony test niezależności Chi-kwadrat wykazał, że grupy są podobne do siebie pod względem liczebności (tabela 52), co pozwoliło na zastosowanie tej analizy pomimo złamania założenia o normalności rozkładów zmiennych (Krejtz i Krejtz, 2007). Wariancje wyników w zakresie: Uwagi selektywnej, Rozumowania pojęciowego, Mowy czynnej, Mowy biernej, IQ ogólnej; Próby Łączenia Punktów: czas wykonania w warunkach A i D (PŁPD-AT

i PŁPD-DT), liczba błędów w warunkach A i B (PŁPD-AB i PŁPD-BB); Próby Kształtów i Kolorów: czas wykonania w warunku A (PKK-AT), liczba poprawnych odpowiedzi w warunku A i B (PKK-AL i PKK-BL) i wskaźnik wydajności w warunku B (PKK-WBB); Próby Sortowania Kart: liczba posortowanych kart na etapie 2, 3 i 4 (PSK-L2, PSK-L3, PSK-L4) oraz Próby Hazard: liczba zmian nastawienia (HZ) były niejednorodne, w związku z czym zmienne te zostały wykluczone z trzyczynnikowej analizy wariancji i przeprowadzono dla nich analizy nieparametryczne, wykorzystując: jednoczynnikową analizę wariancji H Kruskalla-Walisa oraz porównania parami U Manna-Whitney'a w podziale na etap leczenia, a w przypadku zmiennych: grupa wiekowa i płeć zastosowano nieparametryczny test U Manna-Whitney'a.

Dla wskaźników w Próbie Kształtów i Kolorów: czas wykonania w warunkach C i D (PKK-CT, PKK-DT), liczba poprawnych odpowiedzi w warunkach C i D (PKK-CL, PKK-DL), wskaźnik wydajności w warunkach C i D (PKK-WWC i PKK-WWD) przeprowadzono osobno (z uwzględnieniem wyłącznie dzieci powyżej 4. roku życia z grupy klinicznej; $N=33$), nieparametryczne analizy: jednoczynnikową analizę wariancji (test H Kruskalla-Wallisa) oraz porównania parami U Manna-Whitney'a w podziale na etap leczenia, a także dla czynników grupa wiekowa i płeć – test U Manna-Whitney'a. Warunki C (przełączanie) i D (przełączanie i hamowanie) Próby Kształtów i Kolorów przeznaczone są dla dzieci powyżej 4. roku życia, w związku z czym wśród dzieci 3-letnich występowały braki danych, co uniemożliwiało włączenie tych zmiennych do trzyczynnikowej analizy wariancji.

Test Słownik został wykluczony z trzyczynnikowej analizy wariancji z uwagi na fakt, że zawarty jest jedynie w Skalach Inteligencji i Rozwoju dla Dzieci w Wieku Przedszkolnym IDS-P, w związku z czym wykonywany był jedynie przez grupę dzieci w wieku 3-5 lat. Niemożliwe byłoby przeprowadzenie trzyczynnikowej analizy wariancji z uwzględnieniem czynnika: grupa wiekowa (3-5 lat vs 6-8 lat), dlatego dla wyników testu Słownik przeprowadzono dwuczynnikową analizę wariancji w schemacie międzygrupowym (3 x 2). Zmienną zależną był wynik w teście: Słownik, a czynnikami (zmiennymi niezależnymi): etap leczenia i płeć. Przeprowadzona analiza umożliwiła sprawdzenie samodzielnego wpływu poszczególnych czynników oraz ich interakcji.

W celu zwiększenia przejrzystości prezentacji wyników analiz ich opis podzielono na cztery etapy:

- Etap 1 – grupa kliniczna: trzyczynnikowa analiza wariancji w schemacie międzygrupowym dla aspektów funkcjonowania poznawczego w zależności od etapu leczenia, grupy wiekowej i płci oraz porównania parami testem Scheffego.
- Etap 2 – grupa kliniczna: jednoczynnikowe nieparametryczne analiz wariancji H Kruskala-Wallisa i porównania parami U Manna-Whitney’a, test U Manna-Whitney’a dla zmiennych, których nie można było włączyć do trzyczynnikowej analizy wariancji z uwagi na niejednorodność wariancji, a także – w niektórych przypadkach z powodu braków danych (wskaźniki Próby Kształtów i Kolorów w warunkach C i D dla dzieci powyżej 4. roku życia).
- Etap 3 – grupa kliniczna: dwuczynnikowa analiza wariancji w schemacie międzygrupowym dla wyników testu: Słownik oraz czynników etap leczenia i płć.

W tabeli 52 przedstawiono liczebności podgrup wyodrębnionych w obrębie grupy klinicznej ze względu na czynniki: etap leczenia, grupa wiekowa i płć. Podgrupy wyodrębnione ze względu na etap leczenia są równoliczne ($G1=G2=G3$), a także dobrane parami z uwagi na wiek i płć. $G1$ – pacjenci z ALL w trakcie protokołu IA lub IB, $G2$ – pacjenci w trakcie protokołu II i $G3$ – pacjenci w czasie leczenia podtrzymującego. Wynik testu Chi^2 wskazuje, że różnice w liczebnościach pomiędzy podgrupami są nieistotne statystycznie.

Tabela 52

Liczebności grup w trzyczynnikowej analizie wariancji w schemacie międzygrupowym dla czynników: etap leczenia, wiek, płć; wynik testu Chi^2

Zmienna niezależna		N	Razem	Chi^2	p
Grupa wiekowa	3-5 lat	24	39	2,077	0,15
	6-8 lat	15			
Płć	dziewczynka	19	39	0,26	0,873
	chłopiec	20			

Etap 1 - grupa kliniczna

W tabelach 53 i 54 zamieszczono wyniki trzyczynnikowej analizy wariancji w schemacie międzygrupowym (testy efektów międzyobiektowych) dla aspektów funkcjonowania poznawczego w zależności od etapu leczenia, grupy wiekowej i płci.

Przeprowadzone testy efektów międzyobiektowych w zakresie aspektów funkcjonowania poznawczego dzieci z ALL wykazały, że etap leczenia w istotny sposób różnicuje funkcjonowanie pacjentów w zakresie wyników w Próbie Hazard dla wskaźników:

liczba wyborów korzystnych (H-LK) i niekorzystnych (H-LN) oraz różnica między wyborami korzystnymi i niekorzystnymi (HR-R – wskaźnik przekształcony) - wartości testów podane w tabeli 53. Wielkość siły efektu dla tych zmiennych wskazuje, że etap leczenia wyjaśnia od 47% do 48% zmienności wyników w ich zakresie, co uznaje się za efekt o dużej sile. Zastosowane porównania parami testem Scheffego (tabela 55) w zakresie wskaźniki Próby Hazard wykazały, że dzieci z grupy G1 uzyskują istotnie niższy wskaźnik różnicy między wyborami „korzystnymi” i „niekorzystnymi” (HR-R) niż dzieci z grup G2 i G3, jednocześnie wykazując istotnie mniejszą liczbę wyborów „korzystnych” (H-LK) i większą liczbę wyborów „niekorzystnych” (H-LK) – wartości średniej (*M*) i odchylenia standardowego (*SD*) dla każdego z tych wskaźników zamieszczono w tabeli 56. Ponadto wykazano brak istotnych różnic w zakresie wyników Próby Hazard między grupą G2 i G3. Na podstawie przeprowadzonych analiz można stwierdzić, że dzieci będące w trakcie I protokołu leczenia w porównaniu z dziećmi będącymi w trakcie II protokołu leczenia i podczas leczenia podtrzymującego wybierają mniej kart z zestawu zawierającego karty, które prowadziły w większości prób do większej wygranej niż karty z drugiego zestawu, a więcej z tego, który wiązał się z możliwością większej wygranej, a długofalowo prowadził do większej straty. Jednocześnie poziom wykonania Próby Hazard (w zakresie wszystkich wskaźników) przez dzieci, które są leczone protokołem II jest na zbliżonym poziomie do dzieci, które są na ostatnim etapie leczenia.

Analiza wskazuje, że wiek w sposób istotny różnicuje wyniki dzieci z rozpoznaniem ostrej białaczki limfoblastycznej w zakresie Percepcji wzrokowej, Koordynacji wzrokowo-ruchowej, Rozumowania logiczno-matematycznego, a także Ilorazu inteligencji skryzalizowanej (tabela 53). Wiek wyjaśnia 51% zmienności wyników w zakresie Percepcji wzrokowej, 31% wariacji wyników Koordynacji wzrokowo-ruchowej, 30% wariacji Ilorazu inteligencji skryzalizowanej, a także 24% zmienności wyników w obszarze Rozumowania logiczno-matematycznego, co można uznać za efekty o dużej sile. Analiza średnich (tabela 57) wskazuje, że starsi pacjenci (6-8 lat) wykazują wyższy poziom zdolności do różnicowania bodźców o charakterze wzrokowym, koordynacji wzrokowo-ruchowej, umiejętności matematycznych, a także posiadają wyższy niż młodsi pacjenci (3-5 lat) iloraz inteligencji skryzalizowanej.

Ponadto, według przeprowadzonej analizy (tabela 53) wiek w sposób istotny różnicuje wyniki pacjentów z rozpoznaniem ALL w zakresie funkcji wykonawczych. Poziom istotności statystycznej osiągnęły wszystkie włączone do trzyczynnikowej analizy wariacji wskaźniki: czas wykonania w warunkach B i C (PŁPD-BT, PŁPD-CT) i liczba błędów w warunkach C

i D (PŁPD-CB i PŁPD-DB) w Próbie Łączenia Punktów dla Dzieci; wskaźnik wydajności w warunku A (PKK-WWA) i czas wykonania w warunku B (PKK-BT) Próby Kształtów i Kolorów; liczba wyborów „korzystnych” i „niekorzystnych (H-LK i H-LN), a także różnica między liczbą wyborów „korzystnych” i „niekorzystnych” (wskaźnik przekształcony; HR-R) Próby Hazard. Wielkość siły efektu wskazuje, że związek pomiędzy grupą wiekową pacjentów a wynikami we wszystkich wskaźnikach jest silny - wiek wyjaśnia od 33% do 55% zmienności wyników pacjentów z ALL w zakresie analizowanych wskaźników Próby Łączenia Punktów dla Dzieci (PŁPD-BT, PŁPD-CT, PŁPD-CB i PŁPD-DB), od 53% do 71% wariancji wyników Próby Kształtów i Kolorów (PKK-WWA i PKK-BT) oraz po 81% zmienności wyników Próby Hazard (H-LK, H-LN i HR-R). Analiza średnich (tabela 58) wskazuje, że starsze dzieci z ALL wykonują szybciej niż dzieci młodsze zadania w warunkach B i C, popełniając przy tym mniej błędów w warunkach C i D w Próbie Łączenia Punktów dla Dzieci, a w zakresie Próby Kształtów i Kolorów wskaźnik wydajności w warunku A jest wyższy u dzieci starszych, natomiast czas wykonania w warunku B Próby Kształtów i Kolorów – niższy. Pacjenci ze starszej grupy wiekowej dokonują większej liczby wyborów „korzystnych”, a mniej „niekorzystnych w Próbie Hazard, przy czym wskaźnik różnicy jest wyższy u starszych dzieci.

Tabela 53 Testy efektów międzyobiektowych (aspekty funkcjonowania poznawczego) dla efektów głównych: etap leczenia, grupa wiekowa oraz płeć

Wskaźnik	Etap leczenia			Grupa wiekowa			Płeć		
	F^a	p	η^2	F^b	p	η^2	F^b	p	η^2
Percepcja wzrokowa	0,551	0,583	0,039	27,810***	<0,001	0,507	0,000	0,990	0,000
Pamięć słuchowa	1,266	0,298	0,086	0,244	0,626	0,009	0,484	0,493	0,018
Pamięć fonologiczna	0,119	0,888	0,009	2,265	0,144	0,077	0,167	0,686	0,006
Pamięć wzrokowo-przestrzenna	0,940	0,403	0,065	0,043	0,837	0,002	0,005	0,942	0,000
Rozumowanie przestrzenne	0,039	0,962	0,003	1,448	0,239	0,051	0,704	0,409	0,025
Koordinacja wzrokowo-ruchowa	1,600	0,220	0,106	12,394**	0,002	0,315	0,427	0,519	0,016
Rozumowanie logiczno-matematyczne	0,226	0,799	0,016	8,659**	0,007	0,243	0,253	0,619	0,009
Wytrwałość	0,098	0,907	0,007	0,050	0,825	0,002	0,453	0,507	0,016
Satysfakcja osiągnięć	0,158	0,854	0,012	0,889	0,354	0,032	0,710	0,407	0,026
IQ płynna	0,024	0,977	0,002	3,968	0,057	0,128	0,240	0,628	0,009
IQ skryształizowana	1,548	0,231	0,103	11,344**	0,002	0,296	0,970	0,334	0,035
PŁPD-BT	0,058	0,943	0,004	28,766***	<0,001	0,516	0,624	0,436	0,023
PŁPD-CT	0,366	0,697	0,026	13,263**	0,001	0,329	0,792	0,381	0,028
PŁPD-CB	0,295	0,747	0,021	29,366***	<0,001	0,521	0,877	0,357	0,031
PŁPD-DB	1,507	0,240	0,100	32,755***	<0,001	0,548	0,683	0,416	0,025
PKK-WWA	0,047	0,955	0,003	67,562***	<0,001	0,714	0,449	0,508	0,016
PKK-BT	0,488	0,619	0,035	30,398***	<0,001	0,530	0,407	0,529	0,015
H-LK	12,356***	<0,001	0,478	112,026***	<0,001	0,806	0,458	0,504	0,017
H-LN	12,356***	<0,001	0,478	112,026***	<0,001	0,806	0,458	0,504	0,017
HR-R	11,901***	<0,001	0,469	113,223***	<0,001	0,807	0,561	0,460	0,020

^a df1=2, df2=27; ^b df1=1, df2=27; *** $p<0,001$; ** $p<0,01$; skróty: PŁPD-BT i CT- czas wykonania w warunkach B i C, PŁPD-CB i DB – liczba błędów w warunkach C i D Próby Łączenia Punktów dla Dzieci; PKK- BT - czas wykonania w warunku B, PKK-WWA – wskaźnik wydajności w warunku A Próby Kształtów i Kolorów; HR-R – przekształcony wskaźnik różnicy między liczbą wyborów „korzystnych” a „niekorzystnych”, H-LK - liczba wyborów „korzystnych”, H-LN - liczba wyborów „niekorzystnych” w Próbie Hazard.

Tabela 54 Testy efektów międzyobiektowych (aspekty funkcjonowania poznawczego) dla efektów interakcji czynników

Wskaźnik	Etap leczenia * grupa wiekowa			Etap leczenia * płeć			Grupa wiekowa * płeć			Etap leczenia * grupa wiekowa * płeć		
	<i>F</i> ^a	<i>p</i>	η^2	<i>F</i> ^a	<i>p</i>	η^2	<i>F</i> ^b	<i>p</i>	η^2	<i>F</i> ^a	<i>p</i>	η^2
Percepcja wzrokowa	0,088	0,916	0,006	2,422	0,108	0,152	2,773	0,107	0,093	7,307	0,003	0,351
Pamięć słuchowa	0,626	0,542	0,044	0,642	0,534	0,045	0,036	0,850	0,001	0,355	0,704	0,026
Pamięć fonologiczna	1,103	0,346	0,076	0,14	0,87	0,01	0,102	0,752	0,004	0,097	0,908	0,007
Pamięć wzrokowo-przestrzenna	0,484	0,621	0,035	3,884*	0,033	0,223	6,150*	0,02	0,186	0,281	0,757	0,020
Rozumowanie przestrzenne	0,212	0,81	0,015	1,649	0,211	0,109	1,318	0,261	0,047	2,032	0,151	0,131
Koordinacja wzrokowo-ruchowa	0,769	0,474	0,054	0,554	0,581	0,039	0,222	0,641	0,008	0,069	0,933	0,005
Rozumowanie logiczno-matematyczne	0,061	0,941	0,004	0,125	0,883	0,009	0,965	0,335	0,035	0,367	0,696	0,026
Wytrwałość	1,838	0,179	0,12	0,445	0,646	0,032	0,009	0,927	0	0,475	0,627	0,034
Satysfakcja osiągnięć	0,09	0,915	0,007	0,705	0,503	0,05	0,504	0,484	0,018	0,255	0,776	0,019
IQ płynna	0,037	0,964	0,003	1,319	0,284	0,089	3,478	0,073	0,114	0,298	0,745	0,022
IQ skryształizowana	0,157	0,855	0,012	0,325	0,725	0,023	1,309	0,263	0,046	0,398	0,675	0,029
PŁPD-BT	0,490	0,618	0,035	0,419	0,662	0,03	0,015	0,904	0,001	0,147	0,864	0,011
PŁPD-CT	0,232	0,795	0,017	0,095	0,91	0,007	0,262	0,613	0,01	0,706	0,502	0,05
PŁPD-CB	1,768	0,19	0,116	1,000	0,381	0,069	0,233	0,633	0,009	3,191	0,057	0,191
PŁPD-DB	1,330	0,281	0,09	1,155	0,330	0,079	0	0,992	0	1,568	0,227	0,104
PKK-WWA	0,236	0,791	0,017	0,647	0,531	0,046	0,309	0,583	0,011	1,993	0,156	0,129
PKK-BT	1,092	0,35	0,075	0,261	0,772	0,019	0,831	0,37	0,030	0,294	0,748	0,021
H-LK	0,559	0,579	0,04	1,139	0,335	0,078	0,162	0,691	0,006	0,139	0,870	0,01
H-LN	0,559	0,579	0,04	1,139	0,335	0,078	0,162	0,691	0,006	0,139	0,870	0,01
HR-R	0,605	0,553	0,043	1,168	0,326	0,08	0,108	0,745	0,004	0,098	0,907	0,007

^a df1=2, df2=27; ^b df1=1, df2=27; **p*<0,05; skróty: PŁPD-BT i CT- czas wykonania w warunkach B i C, PŁPD-CB i DB – liczba błędów w warunkach C i D Próby Łączenia Punktów dla Dzieci; PKK- BT - czas wykonania w warunku B, PKK-WWA – wskaźnik wydajności w warunku A Próby Kształtów i Kolorów; HR-R – przekształcony wskaźnik różnicy między liczbą wyborów „korzystnych” a „niekorzystnych”, H-LK - liczba wyborów „korzystnych”, H-LN - liczba wyborów „niekorzystnych” w Próbie Hazard.

Tabela 55

Porównania parami średnich wartości (Test Scheffego) w zakresie aspektów funkcjonowania poznawczego pomiędzy dziećmi z ALL będącymi na różnym etapie leczenia – wyniki istotne statystycznie

Wskaźnik	Porównywane grupy		Różnice średnich	p
H-LK	G1	G2	-2,077*	0,015
	G1	G3	-3,461***	<0,001
	G2	G3	-1,385	0,133
H-LN	G1	G2	2,077*	0,015
	G1	G3	3,461***	<0,001
	G2	G3	1,385	0,133
HR-R	G1	G2	-4,154*	0,016
	G1	G3	-6,769***	<0,001
	G2	G3	-2,615	0,164

*** $p < 0,001$; * $p < 0,05$; skróty: G1 – pacjenci z ALL w trakcie protokołu IA lub IB, G2 – pacjenci w trakcie protokołu II i G3 – pacjenci w czasie leczenia podtrzymującego; HR-R – przekształcony wskaźnik różnicy między liczbą wyborów „korzystnych” a „niekorzystnych”, H-LK - liczba wyborów „korzystnych”, H-LN - liczba wyborów „niekorzystnych” w Próbie Hazard.

Tabela 56

Statystyki opisowe dla zmiennych: różnica między wyborami „korzystnymi” i „niekorzystnymi”, liczba wyborów „korzystnych” i „niekorzystnych” w grupach wyodrębnionych z uwagi na etap leczenia

Wskaźnik	G1 N=13		G2 N=13		G3 N=13	
	M	SD	M	SD	M	SD
H-LK	6,77	3,68	8,85	3,24	10,23	3,54
H-LN	8,23	3,68	6,15	3,24	4,77	3,54
HR-R	13,54	7,35	17,69	6,47	20,31	7,2

skróty: G1 – pacjenci z ALL w trakcie protokołu IA lub IB, G2 – pacjenci w trakcie protokołu II i G3 – pacjenci w czasie leczenia podtrzymującego; HR-R – przekształcony wskaźnik różnicy między liczbą wyborów „korzystnych” a „niekorzystnych”, H-LK - liczba wyborów „korzystnych”, H-LN - liczba wyborów „niekorzystnych” w Próbie Hazard.

Tabela 57

Statystyki opisowe dla zmiennych: Percepcja wzrokowa, Koordynacja wzrokowo-ruchowa, Rozumowanie logiczno-matematyczne i IQ skryzalizowana w grupach wyodrębnionych z uwagi na wiek

Wskaźnik	Dzieci w wieku 3-5 lat N=24		Dzieci w wieku 6-8 lat N=15	
	M	SD	M	SD
Percepcja wzrokowa	10,79	1,84	13,93	1,84
Koordynacja wzrokowo-ruchowa	8,33	3,17	12,6	4,01
Rozumowanie logiczno-matematyczne	10,33	3,2	14,07	3,83
IQ skryzalizowana	101,96	13,98	118,07	14,53

Tabela 58

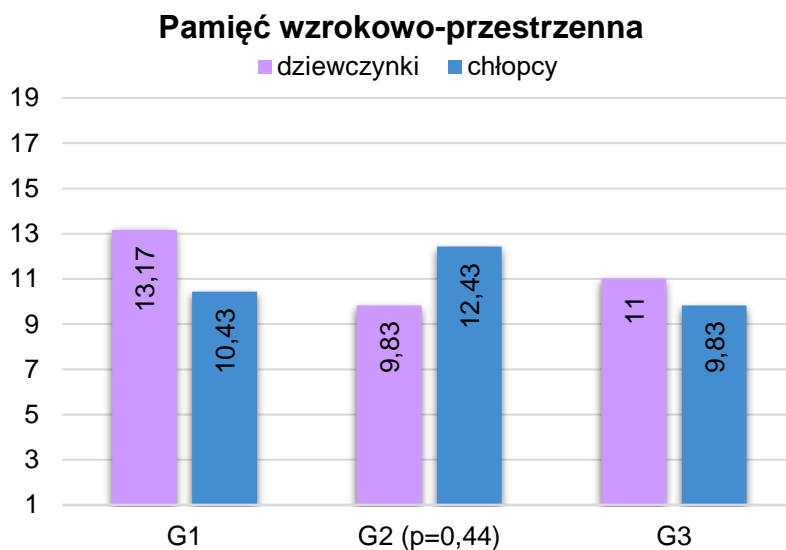
Statystyki opisowe dla wybranych wskaźników prób eksperymentalnych włączonych do analizy trzyczynnikowej, przedstawione w grupach wyodrębnionych z uwagi na wiek

Wskaźnik	Dzieci w wieku 3-5 lat N=24		Dzieci w wieku 6-8 lat N=15	
	M	SD	M	SD
PŁPD-BT	38,61	11,82	18,57	4,56
PŁPD-CT	31,46	18,13	11,33	5,89
PŁPD-CB	3,79	1,86	1	0,84
PŁPD-DB	4,62	1,88	1,33	1,23
PKK-WWA	0,45	0,21	1,15	0,27
PKK-BT	62,69	28,11	17,35	6,89
H-LK	6,25	2,27	12,4	1,88
H-LN	8,75	2,27	2,6	1,88
HR-R	12,42	4,49	24,8	3,76

skrót: PŁPD-BT i CT- czas wykonania w warunkach B i C, PŁPD-CB i DB – liczba błędów w warunkach C i D Próby Łączenia Punktów dla Dzieci; PKK- BT - czas wykonania w warunkach B, PKK-WWA – wskaźnik wydajności w warunkach A Próby Kształtów i Kolorów; HR-R – przekształcony wskaźnik różnicy między liczbą wyborów „korzystnych” a „niekorzystnych”, H-LK - liczba wyborów „korzystnych”, H-LN - liczba wyborów „niekorzystnych” w Próbie Hazard.

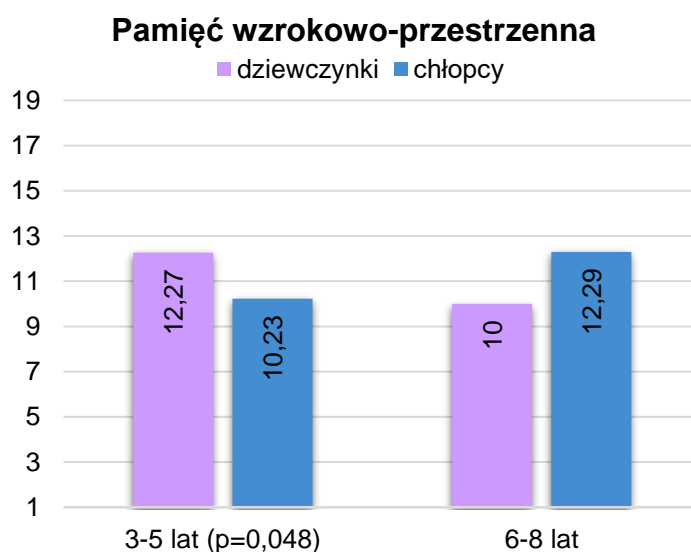
Analiza wykazała również istotny efekt interakcji czynników: etap leczenia i płeć oraz wiek i płeć w przypadku wskaźnika Pamięć wzrokowo-przestrzenna (tabela 54). Siła efektu wskazuje, że efekt interakcji jest silny (interakcja czynników etap leczenia i płeć odpowiada za 22% zmienności wyników w teście Pamięci wzrokowo-przestrzennej, a interakcja czynników wiek i płeć – za 19% wariacji wyników w tym obszarze).

Przeprowadzone porównania parami w zakresie efektu interakcji czynników etap leczenia i płeć wskazują na istotne statystycznie różnice w zakresie zdolności pamięci wzrokowo-przestrzennej. Przeprowadzone porównania parami, wykres interakcji czynników etap leczenia i płeć (rysynek 12) oraz analiza statystyk opisowych (w tekście) pozwalają stwierdzić, że w zakresie zdolności pamięci wzrokowo-przestrzennej w grupie dzieci będących w trakcie protokołu II chłopcy (♂G2 : $M=12,43$; $SD=1,9$) uzyskali istotnie wyższe rezultaty (dla $p<0,05$) niż dziewczęta (♀G2 : $M=9,83$; $SD=2,48$). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy dziewczynkami (♀G1 : $M=13,17$; $SD=2,48$) a chłopcami (♂G1 : $M=10,43$; $SD=2,82$), którzy są w trakcie leczenia protokołem II, ani pomiędzy dziewczynkami (♀G3 : $M=11$; $SD=1,91$) a chłopcami (♂G3 : $M=9,83$; $SD=3,54$), będącymi w trakcie leczenia podtrzymującego. Różnice w poziomie wykonania testu Pamięć wzrokowo-przestrzenna pomiędzy dziewczynkami będącymi na różnych etapach leczenia, jak i chłopcami, którzy są w różnym momencie leczenia również są nieistotne statystycznie.



Rysunek 12. Zestawienie wyników (M) w zakresie testu IDS-P/IDS – Pamięć wzrokowo-przestrzenna z podziałem na grupy według etapu leczenia (G1, G2 i G3) i płci (dziewczynki, chłopcy) jednocześnie.

Natomiast przeprowadzone porównania parami w zakresie efektu interakcji czynników wiek i płeć w Pamięci wzrokowo-przestrzennej wskazują na istotne różnice pomiędzy dziewczynkami (♀ 3-5 lat: $M=12,27$; $SD=2,1$) i chłopcami (♂ 3-5 lat: $M=10,23$; $SD=3$) z młodszej grupy wiekowej (3-5 lat). Przeprowadzone porównania parami, wykres interakcji czynników wiek i płeć dla grupy klinicznej (rysunek 13) oraz analiza statystyk opisowych (w tekście) wskazują, że wśród dzieci młodszych dziewczynki prezentowały wyższy poziom funkcjonowania pod względem pamięci wzrokowo-przestrzennej. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic płciowych w grupie dzieci starszych (♀ 6-8 lat: $M=10$; $SD=2,67$; ♂ 6-8 lat: $M=12,29$; $SD=2,21$), ani też różnic między grupami wiekowymi wśród dziewczynek, jak i wśród chłopców.



Rysunek 13. Zestawienie wyników (M) w zakresie testu IDS-P/IDS – Pamięć wzrokowo-przestrzenna z podziałem na grupy według wieku (3-5lat, 6-8 lat) i płci (dziewczynka i chłopcy) jednocześnie.

Etap 2 - grupa kliniczna

Dla zmiennych, których wariancje w grupie dzieci z ALL były niejednorodne przeprowadzono analizy nieparametryczne, z wykorzystaniem jednoczynnikowej analizy wariancji H Kruskalla-Walisa, gdzie zmienną grupującą był etap leczenia, a dla zmiennych dwukategoryjnych: wiek i płeć – test U Manna-Whitney’a (analizy przedstawione zostały w tabeli 59). Przeprowadzona nieparametryczna analiza wariancji wskazuje, że etap leczenia w istotny sposób różnicuje wyniki dzieci z rozpoznaniem ALL w zakresie Mowy biernej. Dokładnych informacji na temat występujących między grupami różnic dostarczają porównania parami za pomocą testu U Manna-Whitney’a (tabela 60), które to wskazują, że istotne różnice zachodzą pomiędzy wynikami Mowy biernej dzieci z grupy G3 ($M=12,46$; $SD=1,9$) a dziećmi zarówno z grupy G1 ($M=9,23$; $SD=2,8$), jak i grupy G2 ($M=10,61$; $SD=2,6$). Średnie wskazują na to, że dzieci będące na ostatnim etapie leczenia (leczenie podtrzymujące) wykazują najwyższy poziom kompetencji językowych w zakresie mowy biernej w porównaniu z dziećmi będącymi w trakcie protokołu I, jak i protokołu II. Nie wykazano istotnych różnic w zakresie w zakresie mowy biernej pomiędzy dziećmi z protokołu I i II.

Kolejne istotne różnice stwierdzone zostały u pacjentów z ALL w zakresie Mowy biernej i Ilorazu inteligencji ogólnej pomiędzy grupami wyodrębnionymi ze względu na wiek (tabela 59). Średnie wyniki uzyskiwane przez dzieci wskazują, że starsi pacjenci posiadają wyższy niż dzieci młodsze Iloraz inteligencji ogólnej (3-5 lat: $M=104,33$; $SD=14,29$; 6-8 lat: $M=118,73$; $SD=14,16$), jak również poziom kompetencji językowych w zakresie mowy biernej (3-5 lat: $M=9,96$; $SD=2,94$; 6-8 lat: $M=12,07$; $SD=1,83$).

Ponadto przeprowadzona analiza wykazała, że wiek w sposób istotny różnicuje wyniki w zakresie testowanych wskaźników Próby Łączenia Punktów dla Dzieci, Próby Kształtów i Kolorów (za wyjątkiem PKK-AL), Próby Sortowania Kart (za wyjątkiem PSK-L2) i Próby Hazard – tabela 59. Z uwagi na dużą liczbę wskaźników funkcjonowania poznawczego dla poszczególnych prób eksperymentalnych, w zakresie których stwierdzono istotne różnice – statystyki opisowe grupy klinicznej w tym obszarze w podziale na wiek zaprezentowano w tabeli 61. Porównanie średnich wykazało, że w Próbie Łączenia Punktów dla Dzieci starsi pacjenci wykonali zadania w warunkach A i D szybciej niż grupa młodszych pacjentów, a także popełnili mniej błędów w warunkach A i B. W Próbie Kształtów i Kolorów młodsze dzieci potrzebowały więcej czasu niż dzieci starsze na wykonanie zadań w warunkach A (kontrolnym), C (przełączanie) i D (przełączanie i hamowanie), natomiast w warunkach B (hamowanie), C i D grupa dzieci młodszych nazywała poprawnie mniej obiektów niż grupa starszych, jak również uzyskała niższy wskaźnik wydajności w warunkach B-D. Ponadto dzieci

starsze sortowały poprawnie istotnie więcej kart niż młodsi pacjenci na etapie 3 i 4 w Próbie Sortowania Kart, a także wykazali znacznie mniej niż młodsze dzieci zmian nastawienia w Próbie Hazard. W zakresie pozostałych aspektów funkcjonowania poznawczego przeprowadzone nieparametryczne analizy nie wykazały istotnych różnic między dziećmi młodszymi a starszymi (tabela 59).

Ponadto zastosowana nieparametryczna analiza wykazała, że płeć istotnie różnicuje wyniki pacjentów w Uwadze selektywnej (tabela 59). Zestawienie średnich wyników dla dziewcząt i chłopców w tym zakresie wskazuje, że dziewczynki z ALL ($M=10,58$; $SD=3,32$) posiadają wyższy poziom Uwagi selektywnej niż chłopcy ($M=8,1$; $SD=3,64$) z taką diagnozą. W zakresie pozostałych poddanych nieparametrycznej analizie aspektów funkcjonowania poznawczego pacjentów z ALL nie wykazano istotnych różnic między dziewczynkami i chłopcami.

Tabela 59 Porównanie wybranych aspektów funkcjonowania poznawczego w grupie klinicznej - analizy nieparametryczne – jednoczynnikowa analiza wariancji Kruskala-Wallisa, zmienna grupująca: etap leczenia; test U Manna-Whitney'a dla zmiennych: wiek i płeć

Metoda/próba	Wskaźnik	Etap leczenia (N=39)			Wiek (N=39)			Płeć (N=39)		
		H ^a	p	ε ²	U	p	r _g	U	p	r _g
IDS-P / IDS	Uwaga selektywna	0,213	0,899	-	143,5	0,289	-	102*	0,013	0,46
	Rozumowanie pojęc.	1,556	0,459	-	166,5	0,693	-	175	0,67	-
	Mowa czynna	5,729	0,057	-	118,5	0,074	-	123	0,058	-
	Mowa bierna	9,302*	0,01	0,24	100,5*	0,021	0,44	178,5	0,744	-
	IQ ogólna	1,071	0,585	-	83,5**	0,005	0,54	131,5	0,1	-
Próba Łączenia Punktów	PŁPD-AT	0,164	0,921	-	18***	<0,001	0,9	246	0,116	-
	PŁPD-AB	0,166	0,921	-	82,5**	0,001	0,54	243,5	0,071	-
	PŁPD-BB	0,562	0,755	-	48***	<0,001	0,73	233	0,216	-
	PŁPD-DT	0,536	0,765	-	30***	<0,001	1,35	240,5	0,156	-
Próba Kształtów i Kolorów	PKK-AT	0,101	0,951	-	10***	<0,001	0,94	229	0,273	-
	PKK-AL	2,171	0,338	-	150	0,1	-	171	0,31	-
	PKK-BL	0,696	0,706	-	60***	<0,001	0,67	125,5	0,059	-
	PKK-WWB	0,022	0,989	-	14,5***	<0,001	0,92	125	0,068	-
	PKK-CT	0,558	0,757	-	3***	<0,001	0,83	111	0,382	-
	PKK-CL	0,137	0,934	-	20***	<0,001	0,72	92	0,108	-
	PKK-WWC	0,17	0,919	-	3***	<0,001	0,83	101	0,207	-
	PKK-DT	1,017	0,601	-	0***	<0,001	0,85	157	0,449	-
	PKK-DL	0,123	0,940	-	8***	<0,001	0,79	96,5	0,15	-
	PKK-WWD	0,149	0,928	-	0***	<0,001	0,85	97,5	0,165	-
Próba Sortowania Kart	PSK-L2	0,004	0,998	-	157,5	0,16	-	180	0,543	-
	PSK-L3	0,211	0,9	-	28,5***	<0,001	0,84	128	0,075	-
	PSK-L4	1,154	0,562	-	23,5***	<0,001	0,87	131,5	0,088	-
Hazard	H-Z	2,463	0,292	-	27***	<0,001	0,85	247,5	0,107	-

^a df1=2; ***p<0,001; **p<0,01; *p<0,05; skróty: PŁPD-AT i DT- czas wykonania w warunkach A i D, PŁPD-AB i BB – liczba błędów w warunkach A i B Próby Łączenia Punktów dla Dzieci; PKK-AT, CT i DT - czas wykonania w warunkach A, C i D, PKK-AL, BL, CL i DL – liczba poprawnych odpowiedzi w warunkach A-D, PKK-WWB, WWC i WWD – wskaźnik wydajności w warunkach B-D Próby Kształtów i Kolorów; PSK-L2, L3 i L4 – liczba posortowanych kart na etapach 2, 3 i 4 Próby Sortowania Kart; H-Z –liczba zmian nastawienia w Próbie Hazard; dla wskaźników PKK-CT, CL, WWC, DT, DL i WWD N=33.

Tabela 60

Porównania parami średnich wartości (analiza nieparametryczna – U Manna-Whitney'a) w zakresie Mowy biernej pomiędzy dziećmi z ALL będącymi na różnym etapie leczenia – wyniki istotne statystycznie

Wskaźnik	Porównywane grupy		U	p
Mowa bierna	G1	G2	65	0,312
	G1	G3	27,5**	0,003
	G2	G3	45,5*	0,042

*** $p < 0,001$; ** $p < 0,01$; * $p < 0,05$

Tabela 61

Statystyki opisowe dla wybranych wskaźników prób eksperymentalnych włączonych do analiz nieparametrycznych w grupach wyodrębnionych z uwagi na wiek

Próba	Wskaźnik	Dzieci w wieku 3-5 lat N=24		Dzieci w wieku 6-8 lat N=15	
		M	SD	M	SD
Próba Łączenia Punktów	PŁPD-AT	21,89	12,34	7,73	1,4
	PŁPD-AB	0,79	0,93	0	0
	PŁPD-BB	2,7	1,9	0,47	0,64
	PŁPD-DT	64,28	34,08	25,44	10,02
Próba Kształtów i Kolorów	PKK-AT	36,98	16,28	13,73	3,53
	PKK-BL	12,46	1,84	14,53	1,06
	PKK-WWB	0,22	0,2	0,9	0,28
	PKK-CT	62,39	21	23,34	8,38
	PKK-CL	10,28	2,49	14,07	1,03
	PKK-WWC	0,11	0,11	0,62	0,23
	PKK-DT	68,63	19,38	26,51	5,7
	PKK-DL	9,44	2,39	13,73	0,8
Próba Sortowania Kart	PKK-WWD	0,08	0,08	0,49	0,12
	PSK-L3	2,58	2,36	6,33	1,17
	PSK-L4	1,21	1,64	6,93	3,17
Hazard	H-Z	5,29	2,79	1,47	1,25

skrótów: PŁPD-AT i DT- czas wykonania w warunkach A i D, PŁPD-AB i BB – liczba błędów w warunkach A i B Próby Łączenia Punktów dla Dzieci; PKK-AT - czas wykonania w warunkach A, PKK-BL – liczba poprawnych odpowiedzi w warunkach B, PKK-WWB – wskaźnik wydajności w warunkach B Próby Kształtów i Kolorów; PSK-L3 i L4 – liczba posortowanych kart na etapach 3 i 4 Próby Sortowania Kart; H-Z – liczba zmian nastawienia w Próbie Hazard; dla wskaźników PKK-CT, CL, WWC, DT, DL i WWD $N(3-5 \text{ lat})=18$, a $N(6-8 \text{ lat})=15$.

Etap 3 - grupa kliniczna

Dla wyników testu Słownik – test ze Skali Inteligencji i Rozwoju dla Dzieci w Wiekach Przedszkolnym (IDS-P) wykonywany przez dzieci do 5. roku życia (co wyklucza możliwość

dokonania porównań międzygrupowych ze względu na wiek) – przeprowadzono dwuczynnikową analizę wariancji dla jednej zmiennej. Zmienną zależną był wynik w teście Słownik z IDS-P, a czynnikami: etap leczenia i płeć.

Przeprowadzona dwuczynnikowa analiza wariancji w schemacie międzygrupowym nie wykazała istotnych statystycznie efektów głównych ani efektu interakcji czynników (tabela 62), co oznacza, że etap leczenia, płeć ani interakcja tych czynników nie różnicują w sposób istotny wyników w zakresie zasobu słownika czynnego pacjentów w wieku 3-5 lat z rozpoznaniem ostrej białaczki limfoblastycznej.

Tabela 62

Testy efektów międzyobiektowych (Słownik) dla efektów głównych: etap leczenia i płeć oraz efektu interakcji czynników (N=24)

Efekty (Słownik)	F	df1	df2	p	η^2
Etap leczenia	1,518	2	18	0,246	0,144
Płeć	3,859	1	18	0,065	0,177
Etap leczenia * płeć	0,634	2	18	0,542	0,066

*** $p < 0,001$; ** $p < 0,01$; * $p < 0,05$

Następnie przeprowadzono analizy umożliwiające sprawdzenie, czy wiek i płeć różnicują wyniki w zakresie funkcjonowania poznawczego dzieci zdrowych, co stanowić będzie podstawę do wnioskowania na temat specyfiki funkcjonowania dzieci z rozpoznaniem ostrej białaczki limfoblastycznej. W tym celu przeprowadzono w obrębie **grupy kontrolnej** dwuczynnikową analizę wariancji w schemacie międzygrupowym: 2 (grupa wiekowa: 3-5 lat, 6-8 lat) x 2 (płeć: dziewczynki, chłopcy). Zmiennymi zależnymi był poziom funkcjonowania poznawczego rozumianego jako: poziom funkcjonowania intelektualnego (iloraz inteligencji ogólnej, płynnej i skryzalizowanej), zimnych i gorących funkcji wykonawczych, uwagi selektywnej, pamięci, rozumowania przestrzennego i pojęciowego, szybkości psychomotorycznej, koordynacji wzrokowo-ruchowej, kompetencji matematycznych i językowych, a także wytrwałości i satysfakcji z osiągnięć. Natomiast czynnikami (zmiennymi niezależnymi) były: wiek i płeć. Przeprowadzona analiza umożliwiła sprawdzenie samodzielnego wpływu poszczególnych czynników oraz ich wpływu interakcyjnego.

Przeprowadzony test niezależności Chi-kwadrat wykazał, że grupy są podobne do siebie pod względem liczebności (tabela 63). Wariacje wyników w zakresie: Rozumowania logiczno-matematycznego, Wytrwałości, Ilorazu inteligencji skryzalizowanej, Ilorazu inteligencji ogólnej; Próby Łączenia Punktów: czas wykonania w warunkach A, C i D (PŁPD-

AT, PŁPD-CT i PŁPD-DT), liczba błędów w warunkach A, B i C (PŁPD-AB, PŁPD-BB i PŁPD-CB); Próby Kształtów i Kolorów: czas wykonania w warunku A i B (PKK-AT, PKK-BT), liczba poprawnych odpowiedzi w warunku A i B (PKK-AL i PKK-BL) oraz Próby Sortowania Kart: liczba posortowanych kart na etapie 2 i 3 (PSK-L2, PSK-L3) były niejednorodne, w związku z czym zmienne te zostały wykluczone z dwuczynnikowej analizy wariancji i przeprowadzono dla nich analizy nieparametryczne, wykorzystując test U Manna-Whitney'a. Zmiennymi grupującymi były: grupa wiekowa i płeć. Podobnie jak w przypadku analiz prowadzonych w obrębie grupy klinicznej wskaźniki w warunkach C i D Próby Kształtów i Kolorów wyłączono z dwuczynnikowej analizy wariancji z uwagi na występowanie braków danych wśród dzieci poniżej 4. roku życia i przeprowadzono dla nich nieparametryczne analizy testem U Manna-Whitney'a.

Wyniki testu Słownik zostały wykluczone z dwuczynnikowej analizy wariancji podobnie jak w analizach dla grupy klinicznej. Dla testu Słownik przeprowadzono test t-Studenta (rozkłady zmiennej zależnej w obydwu grupach były zbliżone do rozkładu normalnego). Zmienną zależną był wynik w teście: Słownik, a zmienną grupującą: płeć.

Opisane powyżej analizy wyników dla grupy kontrolnej przedstawione zostaną w trzech etapach:

- Etap 1 – grupa kontrolna: dwuczynnikowa analiza wariancji w schemacie międzygrupowym 2 (wiek) x 2 (płeć),
- Etap 2 – grupa kontrolna: test U Manna-Whitney'a (zmienne grupujące: wiek i płeć) dla zmiennych, których nie można było włączyć do dwuczynnikowej analizy wariancji z uwagi na niejednorodność wariancji, a także w niektórych przypadkach z powodu braków danych (wskaźniki Próby Kształtów i Kolorów w warunkach C i D dla dzieci powyżej 4. roku życia).
- Etap 3 – grupa kontrolna: test t-Studenta dla wyników testu Słownik, zmienna grupująca: płeć.

Tabela 63

Liczebności grup w dwuczynnikowej analizie wariancji w schemacie międzygrupowym dla czynników: wiek, płeć; wynik testu χ^2

Zmienna niezależna		N	Razem	χ^2	p
Grupa wiekowa	3-5	24	39	2,077	0,15
	6-8	15			
Płeć	dziewczynka	19	39	0,26	0,873
	chłopiec	20			

Etap 1 – grupa kontrolna

Przeprowadzone testy efektów międzyobiektywnych w zakresie aspektów funkcjonowania poznawczego dzieci z grupy kontrolnej (wyniki analiz zamieszczone w tabeli 64) wykazały, że wiek w sposób istotny różnicuje wyniki dzieci zdrowych w zakresie Percepcji wzrokowej, Pamięci fonologicznej, Koordynacji wzrokowo-ruchowej i Mowy biernej. Wiek wyjaśnia 25% wariacji wyników w zakresie Percepcji wzrokowej, 28% wariacji wyników Koordynacji wzrokowo-ruchowej, 24% wariacji wyników Mowy biernej, a także 14% zmienności w zakresie wyników Pamięci fonologicznej. Wskazuje to na występowanie między tymi wskaźnikami funkcjonowania poznawczego a wiekiem związków o dużej sile. Analiza średnich (tabela 65) wskazuje, że starsze dzieci (6-8 lat) wykazują wyższy niż ich młodszy koledzy poziom zdolności do różnicowania bodźców o charakterze wzrokowym, koordynacji wzrokowo-ruchowej, krótkotrwałej pamięci słuchowej, a także posiadają wyższy niż młodsze dzieci (3-5 lat) poziom umiejętności w zakresie mowy biernej.

Ponadto według przeprowadzonej analizy (tabela 64) wiek w sposób istotny różnicuje wyniki dzieci z grupy kontrolnej w zakresie funkcji wykonawczych – poziom istotności statystycznej osiągnęły wszystkie włączone do dwuczynnikowej analizy wariacji wskaźniki prób eksperymentalnych za wyjątkiem H-Z. Siła efektu wskazuje na związki wskaźników funkcji wykonawczych z wiekiem o dużej sile - wiek wyjaśnia od 29% do 41% zmienności wyników dzieci zdrowych w zakresie analizowanych wskaźników Próby Łączenia Punktów dla Dzieci (PŁPD-BT i PŁPD-DB), od 62% do 64% wariacji wyników Próby Kształtów i Kolorów (PKK-WWA i PKK-WWB), 56% wariacji wyników Próby Sortowania Kart (PSK-L4) oraz od 54% do 59% zmienności wyników Próby Hazard (H-LK, H-LN i HR-R). Analiza średnich (tabela 66) wskazuje, że starsze dzieci z ALL wykazują wyższy poziom szybkości i poprawności wykonania w zadaniach wymagających hamowania reakcji, przełączania się i dystrakcji w porównaniu z grupą dzieci młodszych. Ponadto wśród dzieci ze starszej grupy wiekowej z grupy kontrolnej w dokonywanych wyborach w Próbie Hazard przeważają te, które wiążą się z niewielkim ryzykiem, a długofalowo prowadzą do większego zysku, natomiast w młodszej grupie wiekowej dominują wybory, wiążące się z możliwością wysokiej wygranej, ale w dłuższej perspektywie prowadzą do większej straty.

Tabela 64 Testy efektów międzybiodkowych (aspekty funkcjonowania poznawczego) dla efektów głównych: grupa wiekowa, płeć i efekt interakcji

Wskaźnik	Grupa wiekowa			Płeć			Grupa wiekowa * płeć		
	F^a	p	η^2	F^a	p	η^2	F^a	p	η^2
Percepcja wzrokowa	11,832**	0,002	0,253	0,002	0,967	0	0,731	0,398	0,02
Pamięć słuchowa	0,178	0,676	0,005	0,876	0,356	0,024	0,721	0,401	0,02
Uwaga selektywna	0,099	0,755	0,003	0,304	0,585	0,009	0,618	0,437	0,017
Pamięć fonologiczna	5,688*	0,023	0,14	0,101	0,753	0,003	4,145*	0,049	0,106
Pamięć wzrokowo-przestrzenna	1,502	0,229	0,041	0,002	0,964	0	1,502	0,229	0,041
Rozumowanie przestrzenne	0,028	0,868	0,001	2,866	0,099	0,076	0,387	0,538	0,011
Rozumowanie pojęciowe	0,834	0,367	0,023	3,313	0,077	0,086	5,616*	0,023	0,138
Koordinacja wzrokowo-ruchowa	13,649**	0,001	0,281	1,559	0,22	0,043	1,378	0,248	0,038
Mowa czynna	3,88	0,057	0,100	0,505	0,482	0,014	0,408	0,527	0,012
Mowa bierna	11,355**	0,002	0,245	0,168	0,685	0,005	0,384	0,539	0,011
Satysfakcja osiągnięć	0,495	0,486	0,014	0,386	0,539	0,011	0,556	0,461	0,016
IQ płynna	2,688	0,110	0,071	0,035	0,852	0,001	2,918	0,096	0,077
PŁPD-BT	24,735***	<0,001	0,414	2,65	0,113	0,07	0	0,993	0
PŁPD-DB	14,416**	0,001	0,292	1,021	0,319	0,028	2,812	0,102	0,074
PKK-WWA	63,059***	<0,001	0,643	0,739	0,396	0,021	0,37	0,547	0,01
PKK-WWB	57,223***	<0,001	0,620	3,829	0,058	0,099	0,223	0,640	0,006
PSK-L4	45,57***	<0,001	0,566	1,322	0,258	0,036	0,009	0,924	0
H-LK	41,38***	<0,001	0,542	0	0,983	0	1,738	0,196	0,047
H-LN	47,387***	<0,001	0,575	0,098	0,756	0,003	1,123	0,297	0,031
H-Z	0,154	0,698	0,004	2,321	0,137	0,062	0,533	0,47	0,015
HR-R	49,826	<0,001	0,587	0,172	0,681	0,005	0,948	0,337	0,026

^a df1=2, df2=35; *** $p<0,001$; ** $p<0,01$; * $p<0,05$; skróty: PŁPD-BT - czas wykonania w warunku B, PŁPD-DB - liczba błędów w warunku D Próby Łączenia Punktów dla Dzieci; PKK-WWA i WWB - wskaźnik wydajności w warunkach A i B Próby Kształtów i Kolorów; PSK-L4 - liczba posortowanych kart na etapie 4 Próby Sortowania Kart; HR-R - przekształcony wskaźnik różnicy między liczbą wyborów „korzystnych” a „niekorzystnych”, H-LK - liczba wyborów „korzystnych”, H-LN - liczba wyborów „niekorzystnych”, H-Z - liczba zmian nastawienia w Próbie Hazard.

Tabela 65

Statystyki opisowe dla zmiennych: Percepcja wzrokowa, Pamięć fonologiczna, Koordynacja wzrokowo-ruchowa i Mowa bierna IDS-P/IDS w grupach wyodrębnionych z uwagi na wiek

Wskaźnik	Dzieci w wieku 3-5 lat N=24		Dzieci w wieku 6-8 lat N=15	
	M	SD	M	SD
Percepcja wzrokowa	11,04	2,74	14,27	2,86
Pamięć fonologiczna	10,33	2,46	12,73	4,03
Koordynacja wzrokowo-ruchowa	8,5	2,32	12,73	4,68
Mowa bierna	8,54	2,23	11,13	2,33

Tabela 66

Statystyki opisowe dla zmiennych w grupie kontrolnej: PŁPD-BT, PŁPD-DB, PKK-WWA, PKK-WWB, PSK-L4, H-LK, H-LN, HR-R w grupach wyodrębnionych z uwagi na wiek

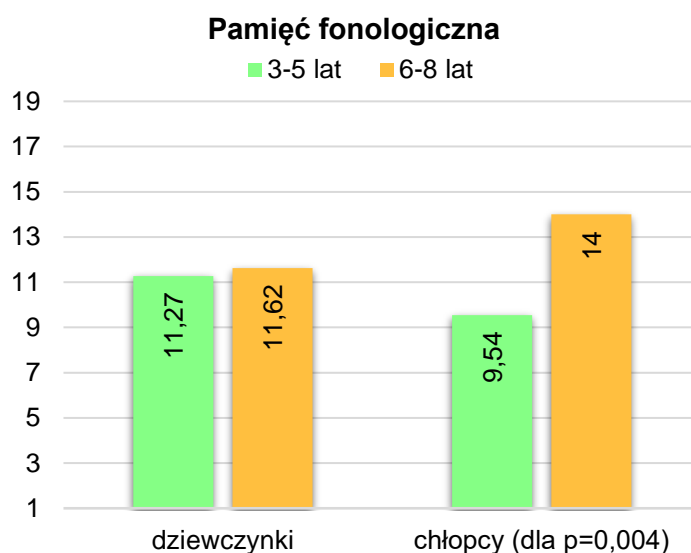
Wskaźnik	Dzieci w wieku 3-5 lat N=24		Dzieci w wieku 6-8 lat N=15	
	M	SD	M	SD
PŁPD-BT	30,08	8,88	17,04	5,71
PŁPD-DB	2,42	2,08	0,33	0,62
PKK-WWA	0,55	0,22	1,27	0,33
PKK-WWB	0,43	0,27	1,13	0,31
PSK-L4	3,04	2,61	9,07	2,71
H-LK	4,42	2,8	10,6	3,07
H-LN	10,83	2,63	4,4	3,07
HR-R	8,17	5,14	21,2	6,13

skrótów: PŁPD-BT - czas wykonania w warunku B, PŁPD-DB – liczba błędów w warunku D Próby Łączenia Punktów dla Dzieci; PKK-WWA i WWB – wskaźnik wydajności w warunkach A i B Próby Kształtów i Kolorów; PSK-L4 – liczba posortowanych kart na etapie 4 Próby Sortowania Kart; HR-R – przekształcony wskaźnik różnicy między liczbą wyborów „korzystnych” a „niekorzystnych”, H-LK - liczba wyborów „korzystnych”, H-LN - liczba wyborów „niekorzystnych” w Próbie Hazard.

Dwuczynnikowa analiza wariancji przeprowadzona dla grup kontrolnej wykazała również istotny efekt interakcji czynników wiek i płeć w przypadku zmiennych Pamięć fonologiczna i Rozumowanie pojęciowe (tabela 64). Wartość wskaźnika siły efektu wskazuje, że są one umiarkowane (interakcja czynników wiek i płeć odpowiada za 11% zmienności wyników Pamięci fonologicznej oraz za 14% wariancji wyników w zakresie Rozumowania pojęciowego).

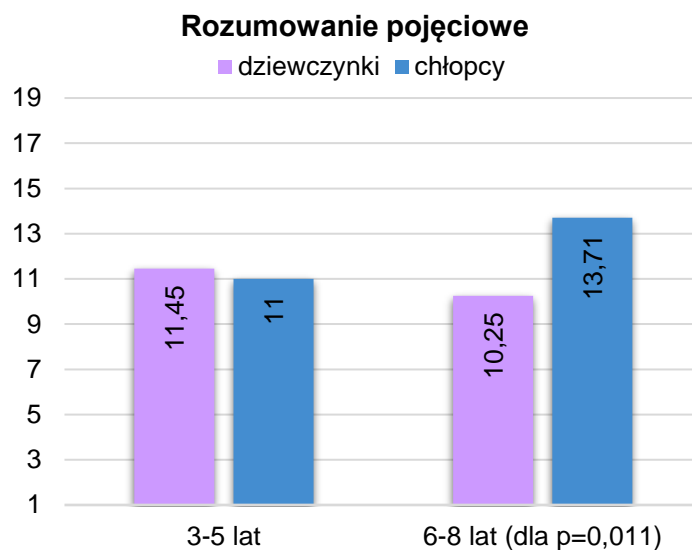
Przeprowadzone porównania parami w zakresie efektu interakcji czynników wiek i płeć wskazują, że w wynikach Pamięci fonologicznej wykazano istotne statystycznie różnice ($p < 0,01$) pomiędzy chłopcami z grupy młodszej (♂ 3-5 lat: $M=9,54$; $SD=1,85$) a chłopcami z grupy starszej (♂ 6-8 lat: $M=14$; $SD=4,62$). Wykres interakcji czynników wiek i płeć dla grupy

kontrolnej (rysunek 14) oraz analiza statystyk opisowych (w tekście) wskazują, że starsi chłopcy posiadają wyższy poziom pamięci fonologicznej niż młodsi chłopcy. Wyniki Pamięci fonologicznej dziewczynek z grupy młodszej (♀3-5 lat: $M=11,27$; $SD=2,83$) są na zbliżonym poziomie do wyników dziewczynek z grupy starszej (♀6-8 lat: $M=11,62$; $SD=3,33$) – różnice nieistotne statystycznie. Nie wykazano również istotnych statystycznie różnic pomiędzy dziewczynkami i chłopcami w obrębie grup wiekowych.

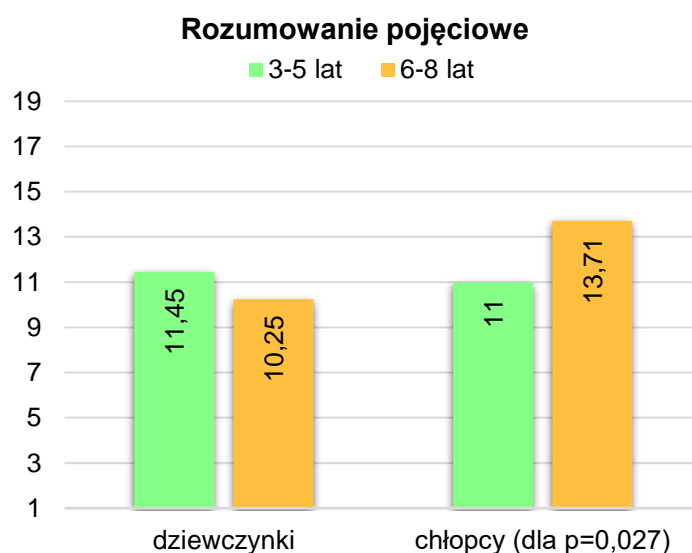


Rysunek 14. Zestawienie wyników (M) w zakresie testu IDS-P/IDS – Pamięć fonologiczna z podziałem na grupy według wieku i płci jednocześnie – grupa kontrolna.

Natomiast przeprowadzone porównania parami w zakresie efektu interakcji czynników wiek i płeć w obrębie wyników Rozumowania pojęciowego w grupie kontrolnej wskazują na istotne różnice (dla $p<0,05$) pomiędzy: dziewczynkami (♀6-8 lat: $M=10,25$; $SD=1,75$) i chłopcami (♂6-8 lat: $M=13,71$; $SD=3,82$) w starszej grupie wiekowej oraz pomiędzy chłopcami z młodszej grupy wiekowej (♂3-5 lat: $M=11$; $SD=1,91$) i chłopcami ze starszej grupy wiekowej. Wykresy interakcji czynników wiek i płeć dla grupy kontrolnej (rysunki 15 i 16) oraz analiza statystyk opisowych (w tekście) wskazują, że w starszej grupie wiekowej chłopcy wykazywali wyższy poziom Rozumowania pojęciowego niż dziewczynki, a także chłopcy ze starszej grupy wiekowej uzyskiwali wyższy wynik w tym aspekcie niż chłopcy z młodszej grupy wiekowej. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między dziewczynkami a chłopcami w młodszej grupie wiekowej, ani pomiędzy dziewczynkami ze starszej i młodszej grupy wiekowej.



Rysunek 15. Zestawienie wyników (M) w zakresie testu IDS-P/IDS – Rozumowanie pojęciowe z podziałem na grupy według wieku i płci jednocześnie – grupa kontrolna.



Rysunek 16. Zestawienie wyników (M) w zakresie testu IDS-P/IDS – Rozumowanie pojęciowe z podziałem na grupy według płci i wieku jednocześnie – grupa kontrolna.

Etap 2 – grupa kontrolna

Dla wskaźników, których wariancje wyników uzyskanych przez dzieci z grupy kontrolnej były niejednorodne przeprowadzono analizy nieparametryczne, z wykorzystaniem testu U Manna-Whitney'a (tabela 67). Zmiennymi grupującymi były: wiek i płeć.

Przeprowadzony nieparametryczny test istotności różnic wykazał, że wiek w istotny sposób różnicuje wyniki dzieci zdrowych w zakresie Wytrwałości i Ilorazu inteligencji skryzalizowanej (tabela 67) – siła otrzymanych efektów jest umiarkowana. Średnie wyniki uzyskiwane przez dzieci z grupy kontrolnej (tabela 68) wskazują, że starsze dzieci posiadają wyższy niż dzieci młodsze Iloraz inteligencji skryzalizowanej (3-5 lat: $M=101,04$; $SD=10,74$;

6-8 lat: $M=111,07$; $SD=15,91$), jak również wyższy poziom w zakresie Wytrwałości (3-5 lat: $M=8,67$; $SD=3,51$; 6-8 lat: $M=10,33$; $SD=3,63$).

Dodatkowo przeprowadzona analiza wykazała, że wiek w sposób istotny różnicuje wyniki dzieci zdrowych w zakresie testowanych wskaźników Próby Łączenia Punktów dla Dzieci, Próby Kształtów i Kolorów (za wyjątkiem PKK-AL) i Próby Sortowania Kart (za wyjątkiem PSK-L2) – tabela 67. Siła uzyskanych efektów jest bardzo wysoka dla wskaźników: czas wykonania Próby Łączenia Punktów w warunkach A, C i D oraz Próby Kształtów i Kolorów w warunkach A i B, umiarkowana dla liczby błędów w Próbie Łączenia Punktów w warunku A, a wysoka w zakresie pozostałych analizowanych aspektów. Z uwagi na dużą liczbę wskaźników funkcjonowania poznawczego dla poszczególnych prób eksperymentalnych, w zakresie których stwierdzono istotne różnice – statystyki opisowe grupy kontrolnej w tym obszarze w podziale na wiek zaprezentowano w tabeli 68. Porównanie średnich wykazało, że w Próbie Łączenia Punktów dla Dzieci starsi pacjenci wykonują zadania w warunkach A, C i D szybciej niż młodsi pacjenci, a także popełniają mniej błędów w warunkach A-C. W Próbie Kształtów i Kolorów młodsze dzieci potrzebują więcej czasu niż starsi na wykonanie zadań w warunkach A-D, natomiast w warunkach B-D grupa dzieci młodszych nazywa poprawnie istotnie mniej obiektów niż grupa starszych. Wskaźnik wydajności w warunkach C i D Próby Kształtów i Kolorów również jest znacznie niższy u dzieci młodszych w porównaniu z grupą dzieci starszych. Ponadto dzieci starsze sortują poprawnie istotnie więcej kart niż młodsi pacjenci na etapie 3 (po zmianie reguły) w Próbie Sortowania Kart.

Ponadto zastosowana nieparametryczna analiza wykazała, że płeć istotnie różnicuje wyniki pacjentów we wskaźniku Próby Łączenia Punktów: liczba błędów w warunku A (tabela 67). Porównanie średnich wyników dla dziewcząt i chłopców z grupy kontrolnej w tym zakresie wskazuje, że dziewczynki ($M=0,05$; $SD=0,23$) popełniają mniej błędów niż chłopcy ($M=0,7$; $SD=1,08$) w warunku umożliwiającym ocenę sprawności psychomotorycznej. W zakresie pozostałych aspektów funkcjonowania poznawczego przeprowadzone nieparametryczne analizy nie wykazały istotnych różnic między dziewczynkami i chłopcami z grupy kontrolnej.

Tabela 67

Porównanie wybranych aspektów funkcjonowania poznawczego w grupie kontrolnej - analizy nieparametryczne – U Manna-Whitney'a, zmienne grupujące wiek i płeć

Metoda / próba	Wskaźnik	Wiek (N=39)			Płeć (N=39)		
		U	p	r _g	U	p	r _g
IDS-P lub IDS	Rozumowanie logiczno-mat.	246	0,053	-	170	0,569	-
	Wytrwałość	256*	0,027	-0,42	151,5	0,275	-
	IQ skryształizowana	250,5*	0,042	-0,39	152	0,285	-
	IQ ogólna	237,5	0,097	-	152	0,292	-
Próba Łączenia Punktów	PŁPD-AT	21***	<0,001	0,88	151,5	0,279	-
	PŁPD-AB	120*	0,014	0,33	131	0,019*	0,31
	PŁPD-BB	84**	0,003	0,53	158,5	0,338	-
	PŁPD-CT	32,5***	<0,001	0,82	151	0,273	-
	PŁPD-CB	66,5***	<0,001	0,63	172	0,575	-
Próba Kształtów i Kolorów	PŁPD-DT	30***	<0,001	0,83	173	0,633	-
	PKK-AT	15***	<0,001	0,92	149	0,249	-
	PKK-AL	210	0,1	-	171	0,31	-
	PKK-BT	18***	<0,001	0,9	131	0,097	-
	PKK-BL	277**	0,001	0,54	157,5	0,295	-
	PKK-CT	20,5***	<0,001	0,72	127,5	0,759	-
	PKK-CL	225,5**	0,001	0,58	107,5	0,288	-
	PKK-WWC	257***	<0,001	0,76	97,5	0,165	-
Próba Sortowania Kart	PKK-DT	10***	<0,001	0,78	131	0,857	-
	PKK-DL	237,5***	<0,001	0,64	94	0,121	-
	PKK-WWD	263***	<0,001	0,79	112	0,387	-
	PSK-L2	187,5	0,429	-	180,5	0,33	-
	PSK-L3	312,5***	<0,001	0,74	150	0,231	-

** $p < 0,01$; * $p < 0,05$; skróty: PŁPD-AT, CT i DT- czas wykonania w warunkach A, C i D, PŁPD-AB, BB i CB – liczba błędów w warunkach A, B i C Próby Łączenia Punktów dla Dzieci; PKK-AT, BT, CT i DT- czas wykonania w warunkach A-D, PKK-AL, BL, CL i DL – liczba poprawnych odpowiedzi w warunkach A-D, PKK-WWC i WWD – wskaźnik wydajności w warunkach C i D Próby Kształtów i Kolorów; PSK-L2, L3 – liczba posortowanych kart na etapach 2 i 3 Próby Sortowania Kart; dla wskaźników PKK-CT, CL, WWC, DT, DL i WWD $N(3-5 \text{ lat})=18$, a $N(6-8 \text{ lat})=15$.

Tabela 68

Statystyki opisowe dla zmiennych w grupie kontrolnej dla wybranych wskaźników prób eksperymentalnych w grupach wyodrębnionych z uwagi na wiek

Próba	Wskaźnik	Dzieci w wieku 3-5 lat N=24		Dzieci w wieku 6-8 lat N=15	
		M	SD	M	SD
Próba Łączenia Punktów	PŁPD-AT	19,8	12,75	6,59	1,81
	PŁPD-AB	0,62	1,01	0	0
	PŁPD-BB	1,5	1,41	0,27	0,59
	PŁPD-CT	20,63	13,98	6,58	2,03
	PŁPD-CB	1,62	1,69	0,07	0,26
	PŁPD-DT	45,3	20,66	19,6	7,41
Próba Kształtów i Kolorów	PKK-AT	31,28	12,77	12,74	3,99
	PKK-BT	40,18	22,62	14,42	5,11
	PKK-BL	13,54	1,77	14,93	0,26
	PKK-CT	40,31	8,37	22,2	9,51
	PKK-CL	12,72	1,49	14,47	0,74
	PKK-WWC	0,27	0,09	0,73	0,28
	PKK-DT	45,77	9,89	23,74	8,08
	PKK-DL	12,22	1,48	14,27	0,7
Próba Sortowania Kart	PSK-L3	4,37	2,14	6,8	0,56

skrót: PŁPD-AT, CT i DT - czas wykonania w warunkach A, C i D, PŁPD-AB, BB i CB - liczba błędów w warunkach A, B i C Próby Łączenia Punktów dla Dzieci; PKK-AT, BT, CT i DT - czas wykonania w warunkach A-D, PKK-BL, CL i DL - liczba poprawnych odpowiedzi w warunkach B-D, PKK-WWB, WWC i WWD - wskaźnik wydajności w warunkach B-D Próby Kształtów i Kolorów; PSK-L3 - liczba posortowanych kart na etapie 3 Próby Sortowania Kart; dla wskaźników PKK-CT, CL, WWC, DT, DL i WWD $N(3-5 \text{ lat})=18$, a $N(6-8 \text{ lat})=15$.

Etap 3 – grupa kontrolna

W celu sprawdzenia czy płeć różnicuje wyniki testu Słownik w grupie kontrolnej przeprowadzono test t-Studenta (rozkłady wyników w obydwu grupach były zbliżone do rozkładu normalnego). Zmienną zależną był wynik w teście Słownik z IDS-P, a zmienną grupującą płeć. Przeprowadzone analizy w obrębie grupy kontrolnej wykazały istotne różnice w zakresie testu Słownik między grupą dziewczynek a grupą chłopców (tabela 69). Jest to efekt o dużej sile. Średnie wyniki wskazują, że dziewczynki z grupy kontrolnej uzyskały w Słowniku wyższe wyniki niż chłopcy.

Tabela 69

Porównanie wyników dziewczynek i chłopców z kontrolnej w teście Słownik (test t-Studenta)

Wskaźnik	Dziewczynki N=11		Chłopcy N=13		t	p	d
	M	SD	M	SD			
Słownik	12,82	2,48	10,83	2,81	2,226	0,037*	0,84

* $p < 0,05$;

W tabeli 70 zamieszczono zestawienie podsumowujące przeprowadzone analizy w obrębie grupy klinicznej w zakresie zróżnicowania poziomu funkcjonowania poznawczego dzieci z ALL ze względu na: etap leczenia, wiek i płeć, natomiast w tabeli 71 analogiczne podsumowanie analiz zastosowanych w obrębie grupy kontrolnej w zakresie zróżnicowania poziomu funkcjonowania poznawczego dzieci zdrowych ze względu na: wiek i płeć.

Tabela 70

Zestawienie istotnych statystycznie różnic w zakresie funkcjonowania poznawczego dzieci z grupy klinicznej z uwagi na: etap leczenia, wiek i płeć oraz interakcje między tymi czynnikami

Metoda / próba	Wskaźnik	Wykazane różnice
ETAP LECZENIA		
Hazard	– Różnica: „korzystne”-„niekorzystne”	G1 < G2; G1 < G3; G2 = G3
	– Liczba wyborów „korzystnych”	G1 < G2; G1 < G3; G2 = G3
	– Liczba wyborów „niekorzystnych”	G1 > G2; G1 > G3; G2 = G3
IDS-P/IDS	– Mowa bierna	G1 = G2; G1 < G3; G2 < G3
WIEK		
IDS-P/IDS	– Percepcja wzrokowa	3-5 lat < 6-8 lat
	– Koordynacja wzrokowo-ruchowa	3-5 lat < 6-8 lat
	– Rozumowanie logiczno-mat.	3-5 lat < 6-8 lat
	– Mowa bierna	3-5 lat < 6-8 lat
	– IQ skrytalizowana	3-5 lat < 6-8 lat
	– IQ ogólna	3-5 lat < 6-8 lat
Próba Łączenia Punktów dla Dzieci	– Czas w warunkach A-D	3-5 lat > 6-8 lat
	– Liczba błędów w warunkach A-D	3-5 lat > 6-8 lat
Próba Kształtów i Kolorów	– Czas w warunkach A-D	3-5 lat > 6-8 lat
	– Liczba poprawnych odp. w warunkach B-D	3-5 lat < 6-8 lat
	– Wskaźnik wydajności	3-5 lat < 6-8 lat
Próba Sortowania Kart	– Liczba posortowanych kart na etapie 3 i 4	3-5 lat < 6-8 lat
Hazard	– Różnica: „korzystne”-„niekorzystne”	3-5 lat < 6-8 lat
	– Liczba wyborów „korzystnych”	3-5 lat < 6-8 lat
	– Liczba wyborów „niekorzystnych”	3-5 lat > 6-8 lat
	– Liczba zmian	3-5 lat > 6-8 lat
PŁEĆ		
IDS-P/IDS	– Uwaga selektywna	Dziewczynki > chłopcy
ETAP LECZENIA i PŁEĆ		
IDS-P/IDS	– Pamięć wzrokowo-przestrzenna	W grupie G2 dziewczynki < chłopcy
WIEK i PŁEĆ		
IDS-P/IDS	– Pamięć wzrokowo-przestrzenna	W grupie 3-5 lat dziewczynki > chłopcy

Tabela 71

Zestawienie istotnych statystycznie różnic w zakresie funkcjonowania poznawczego dzieci z grupy kontrolnej z uwagi na: wiek i płeć oraz interakcje między tymi czynnikami

Metoda / próba	Wskaźnik	Wykazane różnice
WIEK		
IDS-P/IDS	– Percepcja wzrokowa	3-5 lat < 6-8 lat
	– Pamięć fonologiczna	3-5 lat < 6-8 lat
	– Koordynacja wzrokowo-ruchowa	3-5 lat < 6-8 lat
	– Mowa bierna	3-5 lat < 6-8 lat
	– Wytrwałość	3-5 lat < 6-8 lat
	– IQ skryształizowana	3-5 lat < 6-8 lat
Próba Łączenia Punktów dla Dzieci	– Czas w warunkach A-D	3-5 lat > 6-8 lat
Próba Kształtów i Kolorów	– Liczba błędów w warunkach A-D	3-5 lat > 6-8 lat
	– Czas w warunkach A-D	3-5 lat > 6-8 lat
	– Liczba poprawnych odp. w warunkach B-D	3-5 lat < 6-8 lat
Próba Sortowania Kart	– Wskaźnik wydajności	3-5 lat < 6-8 lat
	– Liczba posortowanych kart na etapie 3 i 4	3-5 lat < 6-8 lat
Hazard	– Różnica: „korzystne”-„niekorzystne”	3-5 lat < 6-8 lat
	– Liczba wyborów „korzystnych”	3-5 lat < 6-8 lat
	– Liczba wyborów „niekorzystnych”	3-5 lat > 6-8 lat
PŁEĆ		
Próba Łączenia Punktów dla Dzieci	– Liczba błędów w warunku A	Dziewczynki < chłopcy
WIEK i PŁEĆ		
IDS-P/IDS	– Pamięć fonologiczna	W grupie chłopców: 3-5 lat < 6-8 lat
	– Rozumowanie pojęciowe	W grupie 6-8 lat: dziewczynki < chłopcy
		W grupie chłopców: 3-5 lat < 6-8 lat

5.2.3. Czynniki medyczne (grupa terapeutyczna i immunofenotyp ALL) a poziom funkcjonowania poznawczego

Przeprowadzenie statystycznych analiz w zakresie różnic między grupami pacjentów z ALL wyodrębnionymi na podstawie czynników medycznych, jak: grupa terapeutyczna i immunofenotyp ALL było niemożliwe z uwagi na znaczne różnice w liczebnościach poszczególnych grup. Różnice w liczebnościach między analizowanymi grupami były istotne statystycznie (tabela 72), w związku z czym przeprowadzono jakościową analizę uzyskanych wyników – na podstawie statystyk opisowych uzyskanych przez dzieci w poszczególnych grupach. Wybrane statystyki opisowe (*M*, *SD*, *Min.*, *Max.*) dla wszystkich analizowanych aspektów funkcjonowania poznawczego pacjentów z ALL w podziale ze względu na grupę terapeutyczną i immunofenotyp ALL zamieszczono w tabelach 73 - 76. Należy jednak zaznaczyć, że statystyki wyznaczone zostały dla bardzo małych grup (np. średnie dla 4 osób) są tylko orientacyjne i trzeba do nich odnosić się ostrożnie.

Tabela 72

Liczebności grup wyodrębnionych na podstawie zmiennych niezależnych: grupa terapeutyczna; wynik testu Chi²

Zmienna niezależna		N	Razem	Chi ²	p
Grupa terapeutyczna	SR	4	39	26,308***	<0,001
	IR	28			
	HR	7			
Immunofenotyp ALL	BCP-ALL	37	39	31,41***	<0,001
	T-ALL	2			

****p*<0,001; skróty: BCP-ALL – ALL z linii limfocytu B, T-ALL – ALL z linii limfocytu T; SR – grupa standardowego ryzyka wznowy, IR – grupa pośredniego ryzyka wznowy, HR – grupa wysokiego ryzyka wznowy.

Ze względu na brak możliwości przeprowadzenia statystycznych analiz, poniższy opis jest jedynie informacją o możliwości wystąpienia pewnych tendencji w układzie wyników. Analiza średnich wyników w zakresie funkcjonowania poznawczego uzyskiwanych przez pacjentów z ALL należących do różnych grup terapeutycznych (SR, IR i HR – tabela 73) wskazuje, że pacjenci z grupy HR uzyskali relatywnie wyższy średni rezultat w zakresie Percepcji wzrokowej (wysoki wynik w odniesieniu do norm), Rozumowania logiczno-matematycznego (wysoki wynik), Koordynacji wzrokowo-ruchowej (przeciętny wynik), Mowy biernej (przeciętny wynik) oraz Słownika (wysoki wynik) niż dzieci z dwóch pozostałych grup, których to rezultaty plasują się w tych obszarach na zbliżonym poziomie (mieszczą się w obszarze wyników przeciętnych). Wyniki Rozumowania logiczno-matematycznego w grupie pacjentów HR cechują się większym zróżnicowaniem w stosunku

do dwóch pozostałych grup, natomiast rezultaty Mowy biernej w tej grupie dzieci są w niewielkim stopniu zróżnicowane w odniesieniu do pacjentów SR i IR. Na średni wynik testu Słownik w grupie HR składa się rezultat jednego dziecka (1 pacjent w wieku 3-5 lat został zaliczony do tej grupy wiekowej), a zróżnicowanie wyniku w tym zakresie w pozostałych grupach jest zbliżone. Ponadto pacjenci z grupy SR relatywnie najlepiej radzą sobie w teście Mowa czynna (przeciętny rezultat), w porównaniu z dziećmi z grup IR i HR, których poziom funkcjonowania w tym zakresie jest podobny, przy czym najbardziej zróżnicowane wyniki uzyskiwały dzieci z grupy IR. Zbliżony poziom funkcjonowania we wszystkich grupach pacjentów i przeciętny w odniesieniu do norm można zaobserwować w zakresie Pamięci słuchowej i Rozumowania pojęciowego, a dodatkowo zróżnicowanie wyników tych testów we wszystkich grupach jest podobne. Grupa pacjentów IR relatywnie najslabiej w stosunku do dwóch pozostałych grup funkcjonuje w zakresie: Uwagi selektywnej, Pamięci fonologicznej, Pamięci wzrokowo-przestrzennej oraz Rozumowania przestrzennego, przy czym rezultaty mieszczą się w granicach wyników przeciętnych. W zakresie Wytrwałości stosunkowo najslabiej zostali ocenieni pacjenci z grupy HR, uzyskali niski wynik w odniesieniu do norm. Zróżnicowanie wyników w Uwadze selektywnej i Pamięci fonologicznej jest najmniejsze wśród pacjentów standardowego ryzyka wznowy, a największe – u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, natomiast w Pamięci wzrokowo-przestrzennej i Rozumowania przestrzennego zróżnicowanie wyników w grupach jest na zbliżone. Ponadto pacjenci z grupy IR uzyskali relatywnie najniższe, w porównaniu z dwoma pozostałymi grupami Ilorazy inteligencji ogólnej, płynnej i skryzalizowanej, mieszczące się jednak w granicach wyników przeciętnych. Największe zróżnicowanie w zakresie ilorazów inteligencji stwierdzono w grupie SR w zakresie Ilorazu inteligencji skryzalizowanej, a w grupie HR – w zakresie Ilorazu inteligencji płynnej.

W tabeli 74 zestawiono statystyki opisowe dla wyników w poszczególnych próbach eksperymentalnych. Analiza wyników uzyskanych w Próbie Łączenia Punktów dla Dzieci przez grupy pacjentów wyodrębnione ze względu na grupę terapeutyczną wskazują, że dzieci z grupy IR wykonywały zadania w warunkach A-D w najdłuższym czasie w stosunku do dwóch pozostałych grup, popełniając przy tym relatywnie najwięcej błędów w porównaniu z dziećmi z grup SR i HR. W przypadku pacjentów z grupy HR, zarówno czas wykonania we wszystkich warunkach jest najkrótszy, jak i liczba błędów najmniejsza w porównaniu z pozostałymi grupami. W Próbie Kształtów i Kolorów w warunku A dzieci z grupy IR osiągnęły relatywnie najslabsze rezultaty w zakresie zarówno czasu wykonania, jak i liczby poprawnych odpowiedzi, natomiast w kolejnych warunkach B-D pacjenci z grup SR i IR

uzyskali porównywalne wyniki w zakresie czasu wykonania, jak i liczby poprawnych odpowiedzi, a jednocześnie wyniki obydwu grup są słabsze od rezultatów pacjentów z grupy HR – dłuższy czas wykonania, jak i mniejsza liczba poprawnych odpowiedzi w grupach pacjentów z grup SR i IR w zestawieniu z pacjentami z grupy HR. W Próbie Sortowania Kart dla Dzieci wszyscy pacjenci z ALL na etapie 2 (kontrolnym) sortują w sposób prawidłowy niemal wszystkie karty z zestawu. Różnice zaznaczają się na kolejnych etapach 2 i 3, na których dzieci z grup SR i IR sortują w sposób zgodny z ustalonym kryterium relatywnie mniej kart niż dzieci z grupy HR. Wyniki w Próbie Hazard dla poszczególnych grup wskazują, że pacjenci z grup SR i IR uzyskują relatywnie niższe wyniki we wskaźniku różnicy w liczbie wyborów „korzystnych” i „niekorzystnych”, jak również mniejszą liczbę wyborów „korzystnych”, a większą „niekorzystnych” w porównaniu do pacjentów z grupy HR.

Tabela 73

Statystyki opisowe dla wyników IDS i IDS-P (WP i IQ) w grupie klinicznej w podziale na grupę terapeutyczną

Wskaźnik	SR (N=4)				IR (N=28)				HR (N=7)			
	M	SD	Min.	Max.	M	SD	Min.	Max.	M	SD	Min.	Max.
Percepcja wzrokowa	11,25	2,87	9	15	11,71	2,49	6	18	13,57	3,04	9	19
Pamięć słuchowa	11,75	2,21	9	14	11,25	2,1	7	14	11,86	2,79	5	15
Uwaga selektywna	12	1,41	10	13	8,36	3,26	4	18	11,57	4,61	6	19
Pamięć fonologiczna	11,75	2,06	10	14	8,86	2,91	3	16	12	4,69	7	19
Pamięć wzrokowo-przestrzenna	13	2,16	11	16	10,67	2,64	3	16	11,86	2,91	8	15
Rozumowanie przestrzenne	13,25	2,63	11	16	11,5	3	7	18	12,86	3,02	8	16
Rozumowanie pojęciowe	12,5	3	10	16	12,71	2,76	7	19	13	2,31	10	17
Koordinacja wzrokowo-ruchowa	10,75	2,87	7	14	9,29	3,88	2	18	12,29	4,86	4	19
Rozumowanie logiczno-matematyczne	12	2,83	8	14	10,82	3,49	4	18	15,43	4,04	8	19
Słownik	12	3,61	8	15	11,45	2,52	5	15	WP _d =16	-	-	-
Mowa czynna	13	2,94	10	16	10,18	3,65	3	18	11,14	2,85	8	16
Mowa bierna	10	3,56	6	13	10,54	2,79	4	16	12,14	1,86	10	14
Wytrwałość	6,25	3,86	2	10	5,71	3,47	1	13	5	3,51	1	10
Satysfakcja z osiągnięć	12,75	2,5	9	14	10,32	2,18	4	14	11,86	2,12	9	14
IQ ogólna	116,75	15,88	90	129	104,96	15,83	73	145	118,29	12,58	96	137
IQ płynna	118,25	13,05	107	137	106,14	12,36	82	130	120,14	17,08	95	141
IQ skryształizowana	112,75	18,67	90	129	104,96	15,83	73	145	118,29	12,58	96	137

Skróty: SR – standardowe ryzyko wznowy; IR – pośrednie ryzyko wznowy; HR – wysokie ryzyko wznowy; dla testu Słownik w grupie SR N=3, w grupie IR N=20, a w grupie HR N=1 (podano w tabeli wynik przeliczony dla tego dziecka - WP_d).

Tabela 74 Statystyki opisowe dla wyników prób eksperymentalnych w grupie klinicznej w podziale na grupę terapeutyczną

Wskaźnik	SR (N=4)				IR (N=28)				HR (N=7)			
	M	SD	Min.	Max.	M	SD	Min.	Max.	M	SD	Min.	Max.
PŁPD-AT	10,85	5,7	6,54	19,25	18,67	12,7	5,85	52,28	10,74	8,5	5,18	29,81
PŁPD-AB	0	0	0	0	0,64	0,91	0	3	0,14	0,38	0	1
PŁPD-BT	24,37	11,78	12,43	36,03	34,62	13,52	15,18	68,42	19,75	8,47	10,45	34,77
PŁPD-BB	0,75	0,96	0	2	2,32	1,89	0	7	0,57	1,51	0	4
PŁPD-CT	23,1	14,73	5,21	39,25	26,92	18,57	8,89	98,81	11,25	8,62	5,81	30,51
PŁPD-CB	2,5	2,38	0	5	3,14	2,01	0	7	1,14	1,46	0	4
PŁPD-DT	30,3	26,96	6	62,1	57,3	32,71	18,31	145,81	28,4	22,81	9,15	78,04
PŁPD-DB	2	1,63	0	4	4,11	2,09	1	8	1,14	1,77	0	5
PKK-AT	20,6	3,01	17,01	24,12	32,82	17,96	10,71	75,82	13,17	4,4	9,21	22,23
PKK-AL	15	0	15	15	14,82	0,47	13	15	15	0	15	15
PKK-WWA	0,62	0,25	0,23	0,88	0,61	0,36	0,17	1,4	1,23	0,32	0,67	1,63
PKK-BT	46,29	15,38	28,21	59,32	51,88	33,41	11,92	122,21	18,12	9,79	11,58	39,54
PKK-BL	13,25	1,26	12	15	13	2,02	8	15	14,28	1,25	12	15
PKK-WWB	0,28	0,17	0,18	0,53	0,41	0,39	0,01	1,26	0,89	0,35	0,28	1,29
PKK-CT	46,59	3,21	39,3	54,47	50,44	27,83	15,81	102,31	25,29	13,46	14,61	53,12
PKK-CL	11,75	1,71	10	14	11,41	2,94	6	15	14	1,41	12	15
PKK-WWC	0,19	0,09	0,11	0,33	0,28	0,29	-0,005	0,95	0,62	0,28	0,17	1,02
PKK-DT	49,69	11,42	41,02	65,28	54,92	28,08	19,57	109,99	32,28	16,7	19,95	69,2
PKK-DL	11,75	0,96	11	13	11,09	2,96	5	15	13,43	1,13	12	15
PKK-WWD	0,18	0,07	0,11	0,27	0,23	0,24	-0,05	0,71	0,43	0,16	13	0,65
PSK-L2	7	0	7	7	6,82	0,55	5	7	7	0	7	7
PSK-L3	4,25	2,99	0	7	3,43	2,66	0	7	6,28	1,5	3	7
PSK-L4	3,75	3,3	0	8	2,43	2,9	0	9	7,14	4,49	0	12
HR-R	14	5,89	6	20	15,93	7,25	4	30	24	4,9	18	30
H-LK	7	2,94	3	10	8	3,62	2	15	12	2,45	9	15
H-LN	8	2,94	5	12	7	3,62	0	13	3	2,45	0	6
H-Z	4,25	3,2	1	7	4,29	3,03	0	12	1,71	1,8	0	5

Skróty: SR – standardowe ryzyko wznowy; IR – pośrednie ryzyko wznowy; HR – wysokie ryzyko wznowy; dla wskaźników Próby Kształtów i Kolorów w warunkach C i D w grupie SR N=4, w grupie IR N=22, a w grupie HR N=7.

W przypadku zróżnicowania wyników z uwagi na immunofenotyp przedstawiony zostanie opis funkcjonowania pacjentów z BCP-ALL, a na ich tle pokazane zostaną indywidualne rezultaty dzieci z T-ALL. Z uwagi na niewielką liczebność dzieci z tej grupy ($N=2$) niemożliwe jest przedstawienie ich rezultatów z wykorzystaniem statystyk opisowych. Statystyki dla obu grup przedstawiono w tabelach 75 i 76.

Statystyki opisowe dla wyników przeliczonych w IDS-P i IDS (tabela 75) wskazują, że u dzieci z grupy BCP-ALL stwierdzono Ilorazy inteligencji ogólnej, płynnej i skryzalizowanej mieszczące się w obszarze wyników przeciętnych. Również przeciętny poziom funkcjonowania stwierdzono w zakresie Zdolności poznawczych: Percepcji Wzrokowej, Pamięci słuchowej, Uwagi selektywnej, Pamięci fonologicznej i wzrokowo-przestrzennej i Rozumowania pojęciowego, a także Kompetencji: Koordynacja wzrokowo-ruchowa, Rozumowanie logiczno-matematyczne, Słownik, Mowa czynna i bierna, Satysfakcja z osiągnięć. Niski poziom funkcjonowania stwierdzono w teście Wytrwałość.

W przypadku dzieci z T-ALL (tabela 75) zróżnicowanie wyników zostanie opisane osobno dla każdego dziecka. Dziecko 1 wykazało przeciętny poziom w zakresie Ilorazów inteligencji ogólnej, płynnej i skryzalizowanej, a także przeciętny poziom w zakresie Kompetencji i Zdolności poznawczych, za wyjątkiem Uwagi selektywnej, w zakresie której stwierdzono niski poziom funkcjonowania. Natomiast w przypadku Dziecka 2 stwierdzono również przeciętne Ilorazy inteligencji ogólnej, płynnej i skryzalizowanej, przeciętny poziom funkcjonowania w zakresie Zdolności poznawczych i Kompetencji, za wyjątkiem testu Wytrwałość, w zakresie którego stwierdzono niski poziom funkcjonowania.

Rezultaty dzieci z BCP-ALL (tabela 76) w zakresie Próby Łączenia Punktów wskazują, że pacjenci w najkrótszym czasie wykonali zadanie kontrolne, więcej czasu potrzebowali na wykonanie zadania w warunku przełączania się, ale uległ on skróceniu w warunku hamowania. Najdłużej wykonywali zadanie w warunku przełączania się i dystrakcji. W warunku kontrolnym popełnili najmniej błędów, przy czym ich liczba wzrastała kolejno w warunkach angażujących przełączanie, hamowanie i przełączanie w warunkach dystrakcji. W Próbie Kształtów i Kolorów najmniej czasu pacjenci z BCP-ALL potrzebowali na wykonanie zadania w warunku kontrolnym, natomiast czas wykonania w kolejnych warunkach był zbliżony do siebie, ale jednocześnie dłuższy od uzyskanego w warunku kontrolnym. Poprawność wykonania zadania również ulegała osłabieniu kolejno w warunkach: kontrolnym, wymagającym hamowania, przełączania i jednoczesnego hamowania i przełączania. W Próbie Sortowania Kart badani poprawnie posortowali niemal wszystkie karty na etapie przed zmianą reguły, natomiast po wprowadzeniu zmiany reguły, zmniejszyła się liczba poprawnych

posortowań, a najmniejsza była na ostatnim etapie – z ramkami. W Próbie Hazard stwierdzono delikatną przewagę wyborów „korzystnych” w stosunku do „niekorzystnych”.

W przypadku Dziecka 1 z T-ALL (tabela 76) w Próbie Łączenia Punktów wykazano zwiększanie się czasu potrzebnego na wykonanie zadań wraz ze wzrostem złożoności procesów zaangażowanych w jego wykonanie (najkrótszy w przypadku zadania kontrolnego, a najdłuższy w wypadku zadania angażującego przełączanie się w warunkach dystrykcji. Tendencję wzrostową stwierdzono również w zakresie liczby błędów. W Próbie Kształtów i Kolorów dziecko wykonywało jedynie dwa pierwsze warunki (z uwagi na wiek poniżej 4 lat) – większą sprawność i poprawność stwierdzono w warunku kontrolnym w porównaniu do warunku oceniającego hamowanie. W Próbie Sortowania Kart Dziecko 1 poprawnie posortowało karty na etapie przed zmianą reguły, natomiast po wprowadzeniu zmiany reguły, nie przestawiło się na nową regułę sortowania, sortując karty persewerując regułę z poprzedniego etapu. W Próbie Hazard u Dziecka 1 stwierdzono znaczną przewagę wyborów „niekorzystnych” w stosunku do „korzystnych”.

Natomiast Dziecko 2 również najszybciej wykonało zadanie w warunku kontrolnym, w nieco dłuższym czasie wykonało warunki: przełączania i hamowania, a najwięcej czasu na wykonanie potrzebowało w przypadku wymagającym przełączania w warunkach dystrykcji. Warunek kontrolny i wymagający przełączania wykonało bezbłędnie, natomiast pojedyncze błędy wystąpiły w warunku hamowania i angażującego przełączanie w obecności dystryktorów. Rezultaty Próby Kształtów i Kolorów wskazują, że zadanie kontrolne wykonane było przez Dziecko 2 najszybciej i z największą dokładnością, natomiast w kolejnych warunkach angażujących hamowanie, przełączanie i oba procesy jednocześnie stwierdzono zbliżony czas wykonania, dłuższy od warunku kontrolnego, a także mniejszą dokładność w zakresie wykonania. W Próbie Sortowania Kart, Dziecko 2 na etapie przed zmianą reguły posortowało poprawnie wszystkie karty, po wprowadzeniu nowej reguły posortowało poprawnie minimalną liczbę kart do zaliczenia tego etapu, a na etapie z ramkami poprawność uległa osłabieniu. W Próbie Hazard stwierdzono nieznaczną przewagę wyborów „korzystnych” w stosunku do „niekorzystnych”.

Tabela 75

Statystyki opisowe dla wyników IDS i IDS-P w grupie klinicznej w podziale na immunofenotyp ALL

Wskaźnik	BCP-ALL (N=37)				T-ALL (N=2)	
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>Min.</i>	<i>Max.</i>	Dz. 1	Dz. 2
Percepcja wzrokowa	12,05	2,72	6	19	10	12
Pamięć słuchowa	11,49	2,22	7	15	11	9
Uwaga selektywna	9,35	3,61	5	19	4	13
Pamięć fonologiczna	9,78	3,5	3	19	7	10
Pamięć wzr.-prz.	11,13	2,77	3	16	11	11
Rozumowanie przestrz.	11,92	3,05	7	18	13	11
Rozumowanie pojęc.	12,81	2,67	7	19	13	10
Koordinacja wzr.-ruch.	9,95	4,16	2	19	10	11
Rozumowanie log.-mat.	11,97	3,87	4	19	8	8
Słownik	10,65	3,59	3	18	13	8
Mowa czynna	11,82	2,68	5	16	10	11
Mowa bierna	10,92	2,74	4	16	8	8
Wytrwałość	5,65	3,51	1	13	7	4
Satysfakcja z osiągnięć	10,89	2,35	4	14	11	9
IQ ogólna	110,57	15,87	80	143	96	98
IQ płynna	110,27	14,59	82	141	99	107
IQ skryształizowana	109	16,09	73	145	95	90

Skróty: BCP-ALL – ALL z linii limfocyту B, T-ALL – ALL z linii limfocyту T; dla testu Słownik w grupie BCP-ALL N=22, w grupie T-ALL N=2.

Tabela 76

Statystyki opisowe dla wyników prób eksperymentalnych w grupie klinicznej w podziale na immunofenotyp ALL

Próba	Wskaźnik	BCP-ALL (N=37)				T-ALL (N=2)	
		M	SD	Min.	Max.	Dz. 1	Dz. 2
Próba Łączenia Punktów	PŁPD-AT	16,23	11,88	5,18	52,28	31,79	8,81
	PŁPD-AB	0,46	0,8	0	3	2	0
	PŁPD-BT	31,16	13,91	10,45	68,42	36,21	16,22
	PŁPD-BB	1,76	1,71	0	6	7	0
	PŁPD-CT	21,83	12,89	5,21	58,21	98,81	18,13
	PŁPD-CB	2,65	1,97	0	6	7	1
	PŁPD-DT	46,9	29,31	6	128,88	145,81	43,15
	PŁPD-DB	3,27	2,23	0	8	8	2
Próba Kształtów i Kolorów	PKK-AT	27,63	17,28	9,21	75,82	49,51	21,65
	PKK-AL	14,89	0,39	13	15	14	15
	PKK-WWA	0,75	0,41	0,17	1,63	0,26	0,23
	PKK-BT	43,89	31,72	11,58	122,21	81,52	59,32
	PKK-BL	13,29	1,91	8	15	12	13
	PKK-WWB	0,5	0,41	0,01	1,29	0,11	0,18
	PKK-CT	44,57	26	14,61	102,31	-	46,78
	PKK-CL	12,06	2,75	6	15	-	10
	PKK-WWC	0,35	0,31	-0,05	1,02	-	0,11
	PKK-DT	49,43	26,24	19,57	109,99	-	51,2
	PKK-DL	11,65	2,68	5	15	-	12
PKK-WWD	0,27	0,23	-0,05	0,71	-	0,18	
Próba Sortowania Kart	PSK-L2	6,86	0,48	5	7	7	7
	PSK-L3	4,11	2,68	0	7	0	5
	PSK-L4	3,51	3,7	0	12	0	3
Hazard	HR-R	17,51	7,35	4	30	6	16
	H-LK	8,78	3,67	2	15	3	8
	H-LN	6,21	3,67	0	13	12	7
	H-Z	3,73	3	0	12	4	7

skrót: BCP-ALL – ALL z linii limfocytu B, T-ALL – ALL z linii limfocytu T; PŁPD-AT, BT, CT i DT - czas wykonania w warunkach A-D, PŁPD-AB, BB, CB i DB – liczba błędów w warunkach A-D Próby Łączenia Punktów dla Dzieci; PKK-AT, BT, CT i DT - czas wykonania w warunkach A-D, PKK-AB, BB, CB i DB – liczba poprawnych odpowiedzi w warunkach A-D, PKK-WWA, WWB, WWC i WWD – wskaźnik wydajności w warunkach A-D Próby Kształtów i Kolorów; PSK-L2, L3 i L4 – liczba poprawnie posortowanych kart na etapie 2, 3 i 4 Próby Sortowania Kart; HR-R – przekształcony wskaźnik różnicy między liczbą wyborów „korzystnych” a „niekorzystnych”, H-LK - liczba wyborów „korzystnych”, H-LN - liczba wyborów „niekorzystnych”, H-Z -liczba zmian nastawienia w Próbie Hazard; dla wskaźników Próby Kształtów i Kolorów w warunkach C i D w grupie BCP-ALL N=32, w grupie T-ALL N=1.

W tabeli 77 przedstawiono statystyki opisowe i dane dla zmiennych: wiek, wiek rozpoznania, czas od rozpoznania i liczba dawek chemioterapii podanej dokanałowo w analizowanych grupach.

Analiza średnich wieku i wieku rozpoznania wśród pacjentów należących do grupy terapeutycznej SR, IR i HR wskazuje, że pacjenci z grupy HR w momencie badania, jak i rozpoznania byli najstarsi (w przybliżeniu o około 2 lata w stosunku do dwóch pozostałych grup). Pacjenci z pozostałych dwóch grup byli w zbliżonym wieku w chwili badania i rozpoznania. Również czas od rozpoznania jest relatywnie najdłuższy w grupie pacjentów HR, przyjęli również najwięcej dawek chemioterapii dokanałowo. Dzieci z grupy SR były leczone najkrócej i przyjęły najmniej dawek chemioterapii dokanałowej w porównaniu z pozostałymi grupami pacjentów.

Natomiast średni wiek pacjentów z grupy BCP-ALL wynosił około 5 lat i 6 miesięcy, a wiek w momencie rozpoznania około 4 lata i 10 miesięcy. Pacjenci z BCP-ALL leczeni byli średnio 244 dni i przyjęli w tym czasie około 9 dawek chemioterapii dokanałowo. W przypadku pacjentów z T-ALL wiek Dziecka 1 w momencie badania wynosił około 3 lata i 3 miesiące, diagnozę ALL postawiono przed ukończeniem 3. roku życia. Dziecko 2 zostało zdiagnozowane w wieku 4 lata i 6 miesięcy, zbadane zostało w wieku 5 lat. Czas trwania leczenia i liczba podanych punkcji lędźwiowych jest zbliżona u dwójki dzieci z T-ALL, a jednocześnie można zauważyć, że leczenie u dzieci z T-ALL było bardziej intensywne, ponieważ w krótszym czasie trwania leczenia otrzymali więcej dawek chemioterapii dokanałowo.

Tabela 77

Statystyki opisowe dla zmiennych niezależnych: wiek, wiek rozpoznania, czas od rozpoznania, liczba dawek MTX dla grup wyodrębnionych z uwagi na grupę terapeutyczną i immunofenotyp

Wskaźnik	Grupa terapeutyczna						Immunofenotyp			
	SR		IR		HR		BCP-ALL		T-ALL	
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	Dz. 1	Dz. 2
Wiek	4,94	0,8	5,1	1,43	7,33	1,52	5,55	1,63	3,33	5
Wiek rozpoznania	4,62	0,89	4,46	1,47	6,49	1,9	4,9	1,68	2,92	4,5
Czas od rozpoznania	172	184,36	231,61	170,11	306,29	291,21	243,68	199,07	143	158
Liczba dawek MTX	6,75	3,86	8,79	3,9	11,29	8,26	8,97	5,05	11	9

SR – standardowe ryzyko wznowy; IR – pośrednie ryzyko wznowy; HR – wysokie ryzyko wznowy; BCP-ALL – ALL z linii limfocytu B, T-ALL – ALL z linii limfocytu T; Dz. 1 – dane dla dziecka pierwszego, Dz. 2 – dane dla dziecka drugiego.

5.2.4. Występowanie powikłań podczas leczenia a poziom funkcjonowania poznawczego

Na tym etapie analizy sprawdzono, czy występowanie powikłań podczas prowadzonego leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej różnicuje poziom funkcjonowania poznawczego badanych dzieci. W tym celu dokonano porównań międzygrupowych w zakresie poszczególnych wskaźników funkcjonowania poznawczego za pomocą testów istotności różnic. Ze względu na rozkłady wyników badanych zmiennych, wykorzystano odpowiednio: test *t*-Studenta (*t*) dla zmiennych, których rozkład w obu grupach był zbliżony do rozkładu normalnego, a test *U* Manna-Whitney'a (*U*) dla zmiennych, których rozkład istotnie odbiegał od rozkładu normalnego (wartość statystyki *U* w tabeli oznaczona kursywą i #).

Tabela 78 prezentuje zestawienie wyników uzyskanych w Skalach Inteligencji i Rozwoju dla Dzieci w Wiekach Przedszkolnym (IDS-P) lub Skalach Inteligencji i Rozwoju dla Dzieci w wieku 5;0-10;11 lat (IDS) przez dzieci leczone z powodu ALL, u których wystąpiły powikłania podczas leczenia w porównaniu z tymi, u których powikłania nie wystąpiły. Przeprowadzone porównania wykazały, że występowanie u pacjentów powikłań w toku leczenia różnicuje wyniki w zakresie Percepcji wzrokowej, Mowy czynnej i biernej oraz Wytrwałości. Siła efektu tych efektów jest umiarkowana, za wyjątkiem Mowy biernej, gdzie wykazano występowanie silnego związku pomiędzy wystąpieniem powikłań w toku leczenia a poziomem funkcjonowania w tym obszarze. Dzieci, u których pojawiły się w toku leczenia powikłania, wykazują wyższy niż pacjenci, u których nie było powikłań, poziom funkcjonowania w zakresie umiejętności różnicowania bodźców o charakterze wzrokowym, a także kompetencji językowych w zakresie zasobu słownictwa czynnego i biernego. Natomiast wystąpienie powikłań podczas leczenia wiązało się z niższym poziomem wytrwałości niż w przypadku dzieci, które jeszcze nie doświadczyły poważniejszych efektów ubocznych prowadzonego leczenia przeciwnowotworowego.

Tabela 78

Porównanie wśród grupy klinicznej w zakresie wyników IDS i IDS-P u dzieci, u których występowały powikłania oraz tych, u których nie występowały (test t-Studenta lub U Manna-Whitney'a)

Wskaźnik	Powikłania N=20			Brak powikłań N=19			t / U [#]	d / r _g [#]
	M	SD	Shapiro-Wilk	M	SD	Shapiro-Wilk		
Percepcja wzrokowa	12,95	2,52	0,925	11	2,49	0,937	2.42*	0,73
Pamięć słuchowa	11,85	2,32	0,878*	10,95	2,01	0,92	142 [#]	-
Uwaga selektywna	9,85	3,92	0,921	8,73	3,38	0,911	0,947	-
Pamięć fonologiczna	10,4	3,75	0,911	9	3	0,955	1,28	-
Pamięć wzrokowo-przestrzenna	11,15	2,21	0,94	11,15	3,19	0,944	0,05	-
Rozumowanie przestrzenne	11,95	2,95	0,971	11,89	3,09	0,903	0,57	-
Rozumowanie pojęciowe	11,95	3,07	0,946	13,58	1,83	0,949	-2	-
Koordinacja wzrok.-ruchowa	11	4,29	0,969	8,89	3,59	0,98	1,66	-
Rozumowanie logiczno-matemat.	12,6	4,05	0,916	10,89	3,56	0,969	1,39	-
Słownik	11,44	3,09	0,894	11,87	2,53	0,822**	73 [#]	-
Mowa czynna	11,95	3,23	0,976	9,26	3,3	0,948	2,57*	0,77
Mowa bierna	11,85	2,13	0,917	9,63	3,91	0,979	2,72*	0,81
Wytrwałość	4,75	3,68	0,866*	6,58	2,97	0,968	262**	0,38[#]
Satysfakcja z osiągnięć	11	1,91	0,812**	10,68	2,71	0,887*	194,5 [#]	-
IQ ogólna	112,1	14,15	0,973	107,58	14,51	0,973	1,61	-
IQ płynna	112,65	16,05	0,946	103,42	15,13	0,966	0,98	-
IQ skryzalizowana	113,75	15,69	0,98	105,79	15,14	0,955	1,84	-

**p<0,01; *p<0,05; #oznaczono wartość statystyki U oraz r_g; skróty: w teście Słownik dla grupy powikłania N=9, brak powikłań N=15.

Przeprowadzone porównania w zakresie prób eksperymentalnych (tabela 79) wykazały, że wystąpienie powikłań podczas leczenia ALL u dzieci różnicuje wyniki uzyskiwane przez nich w zakresie wybranych wskaźników funkcji wykonawczych: czas wykonania Próby Łączenia Punktów w warunkach: A – kontrolnym (umiarkowana siła efektu) i B - hamowanie (niska siła efektu), liczba poprawnych odpowiedzi Próby Kształtów i Kolorów w warunku D - dystrakcja (umiarkowana siła efektu), liczba posortowanych kart Próby Sortowania Kart - na etapie po zmianie reguły i na etapie z ramkami (umiarkowana siła efektu), a także w zakresie

liczby wyborów „korzystnych” i „niekorzystnych” oraz różnicy między nimi w Próbie Hazard (bardzo wysoka siła efektu). Dzieci, u których wystąpiły powikłania podczas leczenia wykonały zadania w warunkach A i B Próby Łączenia Punktów w krótszym średnim czasie niż dzieci, których leczenie przebiegało do czasu badania w sposób niepowikłany, co może wskazywać na większą sprawność psychomotoryczną w tej grupie badanych. Dzieci, które podczas leczenia doświadczyły powikłań podawały większą niż te dzieci, które ich nie miały liczbę poprawnych odpowiedzi w warunku D Próby Kształtów i Kolorów, a także posortowały więcej kart na etapie 3 i 4 Próby Sortowania Kart. Ponadto, wykazano, że w przypadku pacjentów, u których leczenie wiązało się z wystąpieniem powikłań, uzyskano istotnie większą niż u dzieci, które nie doświadczyły powikłań, różnicę między liczbą wyborów „korzystnych” i „niekorzystnych”, większą liczbę wyborów „korzystnych”, a mniejszą „niekorzystnych” w Próbie Hazard.

Tabela 79

Porównanie wśród grupy klinicznej wyników prób eksperymentalnych oceniających funkcje wykonawcze u dzieci, u których występowały powikłania oraz tych, u których nie występowały (test t-Studenta lub U Manna-Whitney'a)

Wskaźnik	Powikłania N=20			Brak powikłań N=19			t / U [#]	d / r _g [#]
	M	SD	Shapiro-Wilk	M	SD	Shapiro-Wilk		
PŁPD-AT	13,77	11,82	0,679***	19,26	11,62	0,847**	277***	0,46[#]
PŁPD-AB	0,35	0,74	0,534***	0,63	0,89	0,733***	225 [#]	-
PŁPD-BT	26,19	11,58	0,922	35,86	14,44	0,959	-2,313*	0,49
PŁPD-BB	1,4	1,73	0,795**	2,31	1,97	0,917	247,5 [#]	-
PŁPD-CT	18,3	10,12	0,913	29,41	21,9	0,841**	256 [#]	-
PŁPD-CB	2,15	1,69	0,89*	3,32	2,29	0,921	249,5 [#]	-
PŁPD-DT	41,28	24,2	0,895*	57,83	38,51	0,903	249 [#]	-
PŁPD-DB	3	2,29	0,941	3,74	2,33	0,943	-0,995	-
PKK-AT	23,59	16,37	0,776***	32,32	17,25	0,939	254 [#]	-
PKK-AL	14,8	0,52	0,447***	14,95	0,23	0,244***	209 [#]	-
PKK-WWA	0,83	0,45	0,956	0,61	0,35	0,891*	140,5 [#]	-
PKK-BT	40,83	33,51	0,82**	49,91	29,88	0,934	229,5 [#]	-
PKK-BL	13,75	1,65	0,765***	12,74	1,99	0,887*	130,5 [#]	-
PKK-WWB	0,59	0,43	0,881*	0,038	0,35	0,833**	138 [#]	-
PKK-CT	38,01	23,14	0,85**	52,59	26,88	0,919	181 [#]	-
PKK-CL	12,89	2,11	0,858*	10,93	3,06	0,91	82,5 [#]	-
PKK-WWC	0,43	0,31	0,926	0,24	0,29	0,858*	81,5 [#]	-
PKK-DT	43,91	24,49	0,834*	56,18	26,62	0,954	167 [#]	-
PKK-DL	12,72	1,84	0,828*	10,4	2,95	0,969	67**	0,43[#]
PKK-WWD	0,33	0,2	0,914	0,19	0,23	0,857*	85 [#]	-

Wskaźnik	Powikłania N=20			Brak powikłań N=19			t / U [#]	d / r _g [#]
	M	SD	Shapiro-Wilk	M	SD	Shapiro-Wilk		
PSK-L2	6,85	0,49	0,354***	6,89	0,46	0,244***	198,5 [#]	-
PSK-L3	5,1	2,31	0,777***	2,89	2,66	0,864*	105[#]*	0,45[#]
PSK-L4	4,9	3,84	0,917	1,84	2,73	0,712***	99[#]*	0,48[#]
HR-R	21,2	6,37	0,944	12,95	5,98	0,955	4,167***	1,12
H-LK	10,65	3,13	0,945	6,47	2,99	0,955	4,255***	1,13
H-LN	4,35	3,13	0,945	8,53	2,99	0,955	-4,255***	-1,13
H-Z	3,75	3,42	0,866*	3,89	2,51	0,904	209,5 [#]	-

*** $p < 0,001$; ** $p < 0,01$; * $p < 0,05$; #oznaczono wartość statystyki U oraz r_g ; skróty: PŁPD-AT, BT, CT i DT - czas wykonania w warunkach A-D, PŁPD-AB, BB, CB i DB - liczba błędów w warunkach A-D Próby Łączenia Punktów dla Dzieci; PKK-AT, BT, CT i DT - czas wykonania w warunkach A-D, PKK-AL, BL, CL i DL - liczba poprawnych odpowiedzi w warunkach A-D, PKK-WWA, WWB, WWC i WWD - wskaźnik wydajności w warunkach A-D Próby Kształtów i Kolorów; PSK-L2, L3 i L4 - liczba poprawnie posortowanych kart na etapie 2, 3 i 4 Próby Sortowania Kart; HR-R - przekształcony wskaźnik różnicy między liczbą wyborów „korzystnych” a „niekorzystnych”, H-LK - liczba wyborów „korzystnych”, H-LN - liczba wyborów „niekorzystnych”, H-Z - liczba zmian nastawienia w Próbie Hazard; w Próbie Kształtów i Kolorów w warunkach C i D dla grupy powikłania $N=18$, brak powikłań $N=15$.

W związku z tym, że wystąpienie powikłań nie było zmienną kontrolowaną podczas doboru osób do grupy klinicznej wskazana jest analiza statystyk opisowych w podziale na te grupy w zakresie wieku, wieku rozpoznania, czasu od rozpoznania, a także liczby dawek chemioterapii podanej dokanałowo (tabela 80). Przeprowadzona analiza testem t-Studenta lub U Manna-Whitney'a (w zależności od tego, czy rozkład zmiennych w grupach był zbliżony do normalnego, czy też istotnie od niego odbiegał) wykazała, że grupy wyodrębnione z uwagi na wystąpienie powikłań podczas leczenia różnią się między sobą w sposób istotny w zakresie wieku, czasu od rozpoznania i liczby dawek chemioterapii. Grupa dzieci, które doświadczyły powikłań w trakcie terapii jest starsza, od momentu ich rozpoznania upłynęło więcej czasu, a także dzieci te otrzymały większą liczbę dawek chemioterapii niż dzieci, których leczenie nie wiązało się z wystąpieniem powikłań. Szczególnie istotne w analizie wyników prób eksperymentalnych mogą być różnice pomiędzy grupami w zakresie wieku, z uwagi na fakt, że nie mają one odniesienia do norm.

Tabela 80

Statystyki opisowe dla zmiennych niezależnych: wiek, wiek rozpoznania, czas od rozpoznania, liczba dawek MTX dla grup wyodrębnionych z uwagi na występowanie powikłań bądź ich brak (test t-Studenta lub U Manna-Whitney'a)

Wskaźnik	Powikłania N=20			Brak powikłań N=19			t / U [#]	d / r _g [#]
	M	SD	Shapiro-Wilk	M	SD	Shapiro-Wilk		
Wiek	6	1,75	0,931	4,93	1,31	0,923	2,171*	0,66
Wiek rozpoznania	5,06	1,94	0,953	4,61	1,33	0,904	0,853	-
Czas od rozpoznania	358,8	192,04	0,932	112,68	92	0,878*	42#***	0,38#
Liczba dawek MTX	11,8	4,11	0,823**	6,1	3,98	0,892*	59#***	0,69#

*** $p < 0,001$; ** $p < 0,01$; * $p < 0,05$; #oznaczono wartość statystyki U oraz r_g

W tabeli 81 zestawiono wyniki w zakresie zróżnicowania funkcjonowania poznawczego dzieci z ALL z uwagi na występowanie u nich powikłań.

Tabela 81

Zestawienie wyników uzyskanych przez grupę dzieci z ALL, u których wystąpiły powikłania w trakcie leczenia oraz pacjentów, u których one nie wystąpiły

Niższe wyniki w grupie pacjentów, u których wystąpiły powikłania w porównaniu z grupą, w której nie wystąpiły	Zbliżone wyniki w grupach pacjentów, u których wystąpiły i nie wystąpiły powikłania	Wyższe wyniki w grupie pacjentów, u których wystąpiły powikłania w porównaniu z grupą, w której nie wystąpiły
– Wytrwałość.	– Uwaga selektywna; – Krótkotrwała pamięć fonologiczna; – Krótkotrwała pamięć wzrokowo-przestrzenna; – Pamięć długotrwała słuchowa; – Koordynacja wzrokowo-ruchowa; – Rozumowanie logiczno-matematyczne; – Rozumowanie przestrzenne.	– Percepcja wzrokowa; – Mowa czynna; – Mowa bierna; – „Gorące” funkcje wykonawcze; – „Zimne” funkcje wykonawcze (wyniki niejednoznaczne).

5.2.5. Sprawdzenie zależności między poziomem funkcjonowania poznawczego a czasem od rozpoznania, liczbą dawek chemioterapii dokanałowej, wiekiem oraz wiekiem w momencie rozpoznania

Na tym etapie analizy sprawdzano zależności pomiędzy poziomem funkcjonowania poznawczego dzieci z ALL a czasem, jaki upłynął od postawienia im diagnozy ALL, liczbą wykonanych punkcji lędźwiowych z podaniem dokanałowo chemioterapii, wiekiem dziecka,

a także wiekiem w momencie postawienia diagnozy. Z uwagi na uwzględnione aspekty medyczne analizie poddano wyłącznie wyniki dzieci z grupy klinicznej – z rozpoznaniem ALL, natomiast w obrębie grupy kontrolnej sprawdzono, czy występuje zależność pomiędzy aspektami funkcjonowania poznawczego a wiekiem dzieci zdrowych. W tym celu obliczono współczynniki korelacji r-Pearsona (dla zmiennych cechujących się rozkładem normalnym) i rho-Spearmana (dla zmiennych, które istotnie odbiegają od rozkładu normalnego). Zgodność zmiennych z rozkładem normalnym sprawdzano z wykorzystaniem testu Shapiro-Wilka. Statystyki opisowe oraz wyniki testu Shapiro-Wilka dla zmiennych zależnych (poziom funkcjonowania poznawczego) zamieszczono w tabelach 31-42, natomiast dla zmiennych niezależnych (czas od rozpoznania, liczba dawek MTX, wiek i wiek w momencie rozpoznania) - poniżej w tabeli 82. W kolejnych tabelach (tabela 82-87) zamieszczono wartości współczynników korelacji r-Pearsona (wyniki oznaczone # w tabelach) i rho-Spearmana między poziomem funkcji poznawczych oraz czasem od rozpoznania, liczbą dawek MTX, wiekiem i wiekiem w momencie rozpoznania.

Średni wiek w momencie przeprowadzenia badania dzieci z ALL wynosił w przybliżeniu 5 lat i 5 miesięcy, natomiast średni wiek pacjentów w momencie postawienia diagnozy ALL wynosił 4 lata i 10 miesięcy. Czas, jaki upłynął od momentu rozpoznania wynosił około 239 dni, a pacjenci podczas prowadzonego leczenia otrzymali średnio 9 nakłuć lędźwiowych wraz z podaniem dokanałowym chemioterapii. Rozkłady zmiennych niezależnych w grupie klinicznej, jak: czas od rozpoznania, liczba dawek MTX, wiek istotnie odbiegały od rozkładu normalnego, natomiast rozkład zmiennej w zakresie wieku w momencie rozpoznania był zgodny z rozkładem normalnym (tabela 82).

Tabela 82

Statystyki opisowe dla zmiennych w grupie klinicznej

Wskaźnik	Grupa kliniczna								Shapiro-Wilk	p
	N	M	SD	Me	D	Min.	Max.			
Wiek (w latach)	39	5,48	1,62	5	4,17	3,25	8,75	0,924*	0,012	
Wiek rozpoznania (w latach)	39	4,84	1,67	4,5	3,5	1,5	8,33	0,96	0,18	
Czas od rozpoznania (w dniach)	39	238,9	194,89	198	254	15	723	0,891**	0,001	
Liczba dawek MTX	39	9,03	4,93	11	11	1	21	0,908**	0,004	

** $p < 0,01$; * $p < 0,05$

Analiza zależności pomiędzy wynikami IDS-P/IDS a czasem od rozpoznania, liczbą dawek MTX, wiekiem i wiekiem rozpoznania (statystyki podane w tabeli 83) wykazała istotne korelacje między czasem, jaki upłynął od rozpoznania a poziomem: Pamięci słuchowej i Mowy biernej. Korelacje są dodatnie, co oznacza, że dłuższy czas, jaki upłynął od momentu postawienia diagnozy ALL związany jest z wyższym poziomem sprawności dzieci w zakresie długotrwałej pamięci słuchowej oraz kompetencji językowych w aspekcie rozumienia mowy. Siła tych korelacji jest umiarkowana.

Z kolei w przypadku liczby podanych dokanałowo małym pacjentom dawek chemioterapii istotne zależności wykazano między następującymi wskaźnikami IDS-P/IDS: Pamięć słuchowa, Mowa czynna i Mowa bierna, a także między ilorazem inteligencji skryzalizowanej (statystyki podane w tabeli 83). Zależności mają charakter dodatni, co wiąże się z tym, że większa liczba podanych dziecku dokanałowo dawek chemioterapii wiąże się z wyższym poziomem funkcjonowania jego długotrwałej pamięci słuchowej, kompetencji językowych zarówno w zakresie nadawania, jak i rozumienia mowy, a także wyższym ilorazem inteligencji skryzalizowanej. Siła tych korelacji jest umiarkowana.

Analiza korelacji pomiędzy wiekiem dzieci z ALL a ich wynikami w zakresie IDS-P/IDS wykazała istotne związki wynikami testów: Percepcja wzrokowa, Koordynacja wzrokowo-ruchowa, Rozumowanie logiczno-matematyczne oraz z Ilorazem inteligencji skryzalizowanej (statystyki podane w tabeli 83). Otrzymane istotne korelacje są dodatnie, co oznacza, że wraz z wiekiem dzieci z ALL wzrasta poziom funkcjonowania w zakresie percepcji wzrokowej, koordynacji wzrokowo-ruchowej, umiejętności matematycznych, jak i wzrasta Iloraz inteligencji skryzalizowanej. Siła korelacji między wiekiem a percepcją wzrokową jest wysoka, natomiast w przypadku pozostałych zmiennych umiarkowana.

W analizie zależności między wiekiem rozpoznania a wynikami IDS-P/IDS otrzymano podobne rezultaty, jak w przypadku wieku (tabela 83) – istotne korelacje między wiekiem rozpoznania a wynikami testów: Percepcja wzrokowa, Koordynacja wzrokowo-ruchowa, Rozumowanie logiczno-matematyczne oraz z Ilorazem inteligencji skryzalizowanej, co oznacza, że wyższy wiek w momencie rozpoznania ALL wiąże się ze wzrostem poziomu funkcjonowania pacjentów w zakresie percepcji wzrokowej, koordynacji wzrokowo-ruchowej, umiejętności matematycznych, jak i ilorazu inteligencji skryzalizowanej. Siła korelacji jest umiarkowana.

W przypadku pozostałych zmiennych zależności są nieistotne statystycznie (statystyki podane w tabeli 83).

Tabela 83

Współczynniki korelacji rho-Spearmana i r-Pearsona między wynikami IDS-P/IDS (WP w testach i IQ) a czasem od rozpoznania, liczbą dawek MTX, wiekiem i wiekiem w momencie rozpoznania (N=39)

Wskaźnik	Czas od rozpoznania (w dniach)		Liczba dawek MTX		Wiek (w latach)		Wiek rozpoznania (w latach)	
	rho	p	rho	p	rho	p	r [#] /rho	p
Percepcja wzrokowa	0,209	0,202	0,29	0,073	0,508**	0,001	0,479***	0,002
Pamięć słuchowa	0,356*	0,026	0,366	0,022*	-0,099	0,548	-0,195	0,234
Uwaga selektywna	0,17	0,919	0,005	0,978	0,091	0,582	0,145	0,379
Pamięć fonologiczna	-0,01	0,953	0,11	0,506	0,287	0,076	0,237 [#]	0,146
Pamięć wzrokowo-przestrzenna	-0,125	0,45	-0,170	0,301	-0,264	0,104	-0,17 [#]	0,3
Rozumowanie przestrzenne	-0,206	0,209	-0,135	0,413	-0,07	0,671	0,004 [#]	0,980
Rozumowanie pojęciowe	-0,179	0,276	-0,072	0,663	-0,187	0,254	-0,083 [#]	0,614
Koordinacja wzrokowo-ruchowa	0,132	0,425	0,31	0,055	0,389*	0,014	0,336**	0,036
Rozumowanie logiczno-mat.	0,108	0,512	0,2	0,222	0,38*	0,017	0,431***	0,006
Słownik	-0,03	0,889	-0,19	0,931	-0,207	0,332	-0,198	0,353
Mowa czynna	0,287	0,076	0,342*	0,033	0,199	0,224	0,133 [#]	0,418
Mowa bierna	0,433**	0,006	0,433**	0,006	0,187	0,253	0,138 [#]	0,404
Wytrwałość	-0,089	0,589	0,006	0,971	-0,051	0,759	-0,018	0,914
Satysfakcja osiągnięć	-0,043	0,796	-0,049	0,767	-0,008	0,963	0,02	0,904
IQ ogólna	0,144	0,383	0,241	0,139	0,287	0,077	0,288 [#]	0,076
IQ płynna	0,002	0,988	0,081	0,623	0,125	0,449	0,145 [#]	0,377
IQ skryształizowana	0,238	0,145	0,317*	0,049	0,349*	0,029	0,34**	0,034

***p<0,001; **p<0,01; *p<0,05; #oznaczono wartość współczynnika korelacji r-Pearsona.

Analiza wyników nie wykazała istotnych statystycznie zależności pomiędzy czasem od momentu rozpoznania i liczbą dawek dokanałowej chemioterapii a wynikami w zakresie Próby Łączenia Punktów dla Dzieci (tabela 84). Korelacje istotne statystycznie wykazano pomiędzy wiekiem oraz wiekiem w chwili rozpoznania a poziomem wszystkich wskaźników w Próbie Łączenia Punktów. Korelacje mają bardzo wysoką siłę (jedynie w przypadku zależności PŁPD-BT a wiek rozpoznania – wysoką) i są ujemne. Wraz z wiekiem skraca się czas wykonania

zadań w warunkach A-D, a także zmniejsza się liczba błędów popełnianych przez pacjentów z ALL we wszystkich warunkach.

Tabela 84

Współczynniki korelacji rho-Spearmana i r-Pearsona między wynikami Próby Łączenia Punktów dla Dzieci a czasem od rozpoznania, liczbą dawek MTX, wiekiem i wiekiem w momencie rozpoznania (N=39)

Wskaźnik	Czas od rozpoznania (w dniach)		Liczba dawek MTX		Wiek (w latach)		Wiek rozpoznania (w latach)		
	rho	p	rho	p	rho	p	r [#] /rho	p	
Próba Łączenia Punktów dla Dzieci	PŁPD-AT	-0,03	0,854	-0,171	0,297	-0,846***	<0,001	-0,802***	<0,001
	PŁPD-AB	0,051	0,758	-0,065	0,696	-0,72***	<0,001	-0,714***	<0,001
	PŁPD-BT	-0,011	0,948	-0,16	0,329	-0,761***	<0,001	-0,681#***	<0,001
	PŁPD-BB	0,034	0,836	-0,018	0,913	-0,809***	<0,001	-0,798***	<0,001
	PŁPD-CT	0,065	0,696	0,015	0,930	-0,709***	<0,001	-0,721***	<0,001
	PŁPD-CB	-0,006	0,97	-0,092	0,578	-0,818***	<0,001	-0,771***	<0,001
	PŁPD-DT	0,034	0,838	-0,087	0,597	-0,824***	<0,001	-0,805***	<0,001
	PŁPD-DB	0,109	0,507	-0,052	0,752	-0,806***	<0,001	-0,795#***	<0,001

*** $p < 0,001$; ** $p < 0,01$; * $p < 0,05$; #oznaczono wartość współczynnika korelacji r-Pearsona; skróty: PŁPD-AT, BT, CT i DT - czas wykonania w warunkach A-D, PŁPD-AB, BB, CB i DB – liczba błędów w warunkach A-D Próby Łączenia Punktów dla Dzieci.

Analiza wyników wykazała istotną statystycznie korelację pomiędzy liczbą poprawnie nazwanych obiektów w warunku C Próby Kształtów i Kolorów a liczbą dawek chemioterapii dokanałowej (tabela 85). Podana dzieciom większa liczba dawek chemioterapii wiąże się z lepszą sprawnością w zakresie nazywania obiektów w sytuacji wymagającej przełączania się. W zakresie innych zmiennych nie wykazano istotnych statystycznie zależności pomiędzy czasem od momentu rozpoznania i liczbą dawek dokanałowej chemioterapii a wynikami w zakresie Próby Kształtów i Kolorów.

Korelacje istotne statystycznie wykazano pomiędzy wiekiem i wiekiem w momencie rozpoznania a wszystkimi wskaźnikami Próby Kształtów i Kolorów (tabela 85). Bardzo wysokie, ujemne korelacje stwierdzono pomiędzy wiekiem i wiekiem w momencie rozpoznania a czasem wykonania zadań w warunkach A-D, co oznacza, że wraz z wiekiem skraca się czas wykonania zadań w tych warunkach. Z kolei dodatnie korelacje stwierdzono pomiędzy wiekiem i wiekiem rozpoznania a liczbą poprawnych odpowiedzi w warunkach A-D. Siła tych korelacji jest bardzo wysoka, za wyjątkiem korelacji pomiędzy wiekiem i wiekiem rozpoznania a liczbą poprawnych odpowiedzi w warunku A, które to mają umiarkowaną siłę. Wraz z wiekiem i wiekiem rozpoznania wzrasta liczba poprawnych odpowiedzi w warunkach A-D. Również dodatnie i bardzo wysokie korelacje stwierdza się

między wiekiem i wiekiem rozpoznania a wskaźnikiem wydajności w warunkach A-D (w przypadku warunku A siła korelacji jest umiarkowana). Wraz z wiekiem i wiekiem rozpoznania wzrasta wskaźnik wydajności we wszystkich warunkach.

Tabela 85

Współczynniki korelacji rho-Spearmana między wynikami Próby Kształtów i Kolorów a czasem od rozpoznania, liczbą dawek MTX, wiekiem i wiekiem w momencie rozpoznania (N=39)

Wskaźnik	Czas od rozpoznania (w dniach)		Liczba dawek MTX		Wiek (w latach)		Wiek rozpoznania (w latach)		
	rho	p	rho	p	rho	p	r [#] /rho	p	
Próba Kształtów i Kolorów	PKK-AT	-0,029	0,862	-0,185	0,26	-0,851***	<0,001	-0,816***	<0,001
	PKK-AL	-0,247	0,130	-0,129	0,434	0,430*	0,035	0,477**	0,002
	PKK-WWA	0,031	0,849	0,172	0,294	0,829***	<0,001	0,795#***	<0,001
	PKK-BT	0,073	0,659	-0,08	0,63	-0,859***	<0,001	-0,867***	<0,001
	PKK-BL	0,160	0,330	0,301	0,062	0,773***	<0,001	0,695***	<0,001
	PKK-WWB	0,032	0,849	0,212	0,196	0,875***	<0,001	0,840***	<0,001
	PKK-CT	-0,043	0,81	-0,209	0,242	-0,803***	<0,001	-0,757***	<0,001
	PKK-CL	0,142	0,43	0,349*	0,047	0,815***	<0,001	0,759***	<0,001
	PKK-WWC	0,104	0,566	0,296	0,094	0,830***	<0,001	0,772***	<0,001
	PKK-DT	0,117	0,515	-0,078	0,666	-0,790***	<0,001	-0,812***	<0,001
	PKK-DL	0,145	0,422	0,256	0,151	0,804***	<0,001	0,693***	<0,001
	PKK-WWD	-0,001	0,997	0,166	0,356	0,829***	<0,001	0,790***	<0,001

*** $p < 0,001$; ** $p < 0,01$; * $p < 0,05$; #oznaczono wartość współczynnika korelacji r-Pearsona; skróty: PKK-AT, BT, CT i DT - czas wykonania w warunkach A-D, PKK-AL, BL, CL i DL - liczba poprawnych odpowiedzi w warunkach A-D, PKK-WWA, WWB, WWC i WWD - wskaźnik wydajności w warunkach A-D Próby Kształtów i Kolorów.

Analiza wyników wykazała istotne korelacje w zakresie liczby dawek chemioterapii podanej pacjentom dokanałowo a liczbą poprawnie posortowanych kart w Próbie Sortowania Kart na etapie z ramkami (tabela 86). Korelacja jest dodatnia i ma umiarkowaną siłę. Większa liczba podanych dokanałowo dawek chemioterapii wiąże się ze wzrostem liczby posortowanych kart na etapie z ramkami, wymagającym elastycznego przełączania się między regułami, w zależności od materiału bodźcowego.

Korelacje istotne statystycznie wykazano pomiędzy wiekiem i wiekiem w momencie rozpoznania a liczbą posortowanych kart na etapie po zmianie reguły oraz etapie z ramkami (tabela 86). Korelacje są dodatnie i mają bardzo wysoką siłę. W związku z czym, wraz z wiekiem i wiekiem rozpoznania wzrasta liczba posortowanych kart na etapie po zmianie reguły oraz etapie z ramkami.

Tabela 86

Współczynniki korelacji rho-Spearmana między wynikami Próby Sortowania Kart a czasem od rozpoznania, liczbą dawek MTX, wiekiem i wiekiem w momencie rozpoznania (N=39)

Wskaźnik		Czas od rozpoznania (w dniach)		Liczba dawek MTX		Wiek (w latach)		Wiek rozpoznania (w latach)	
		<i>rho</i>	<i>p</i>	<i>rho</i>	<i>p</i>	<i>rho</i>	<i>p</i>	<i>rho</i>	<i>p</i>
Próba Sortowania Kart	L2	-0,033	0,844	0,071	0,667	0,169	0,305	0,207	0,206
	L3	0,142	0,388	0,272	0,093	0,707***	<0,001	0,656***	<0,001
	L4	0,214	0,191	0,343*	0,033	0,754***	<0,001	0,704***	<0,001

*** $p < 0,001$; * $p < 0,05$; skróty: PSK-L2, L3 i L4 – liczba poprawnie posortowanych kart na etapie 2, 3 i 4 Próby Sortowania Kart.

Analizy współczynników korelacji wskazują na statystycznie istotne związki między czasem, jaki upłynął od postawienia diagnozy ALL a wynikami w Próbie Hazard (tabela 87) w zakresie: liczby wyborów „korzystnych” (korelacja dodatnia o umiarkowanej sile), liczby wyborów „niekorzystnych” (korelacja ujemna o umiarkowanej sile) oraz różnicy między liczbą wyborów „korzystnych” a liczbą wyborów „niekorzystnych” (korelacja dodatnia o umiarkowanej sile). Zatem, dłuższy czas, jaki upłynął od momentu rozpoznania wiąże się z większą skłonnością do dokonywania wyboru kart z zestawu, który wiązał się z możliwością zdobycia niewielkiej wygranej, bez ryzyka poniesienia straty, a mniejszej skłonności do wybierania kart, które dawały możliwość zdobycie wysokiej wygranej, ale niosły ze sobą ryzyko poniesienia dużej straty. Podobnie, istotne dodatnie korelacje o umiarkowanej sile stwierdzono również pomiędzy liczbą dawek podanej pacjentom dokanałowo chemioterapii a wynikami Próby Hazard (tabela 87).

Korelacje istotne statystycznie pomiędzy wiekiem i wiekiem rozpoznania stwierdzono w zakresie wszystkich wskaźników Próby Hazard (tabela 87). Wraz z wiekiem i wiekiem rozpoznania wzrasta liczba wyborów „korzystnych” i zwiększa się różnica między liczbą wyborów „korzystnych” a liczbą wyborów „niekorzystnych” (korelacje dodatnie o bardzo wysokiej sile), maleje liczba zmian nastawienia (korelacja ujemna o wysokiej sile), a także zmniejsza się liczba wyborów „niekorzystnych” (korelacje ujemne o bardzo wysokiej sile).

Tabela 87

Współczynniki korelacji *r*-Pearsona oraz *rho*-Spearmana między wynikami Próby Hazard a czasem od rozpoznania, liczbą dawek MTX, wiekiem i wiekiem w momencie rozpoznania (*N*=39)

Wskaźnik	Czas od rozpoznania (w dniach)		Liczba dawek MTX		Wiek (w latach)		Wiek rozpoznania (w latach)		
	<i>rho</i>	<i>p</i>	<i>rho</i>	<i>p</i>	<i>rho</i>	<i>p</i>	<i>r[#]/rho</i>	<i>p</i>	
Hazard	HR-R	0,378*	0,018	0,473**	0,002	0,890***	<0,001	0,742****	<0,001
	H-LK	0,388*	0,03	0,477**	0,002	0,888***	<0,001	0,738****	<0,001
	H-LN	-0,388*	0,03	-0,477**	0,002	-0,888***	<0,001	-0,738****	<0,001
	H-Z	0,128	0,437	-0,003	0,984	-0,660***	<0,001	-0,641***	<0,001

****p*<0,001; ***p*<0,01; **p*<0,05; #oznaczono wartość współczynnika korelacji *r*-Pearsona; skróty: HR-R – przekształcony wskaźnik różnicy między liczbą wyborów „korzystnych” a „niekorzystnych”, H-LK - liczba wyborów „korzystnych”, H-LN - liczba wyborów „niekorzystnych”, H-Z -liczba zmian nastawienia w Próbie Hazard.

Następnie sprawdzano zależności pomiędzy poziomem funkcjonowania poznawczego dzieci z **grupy kontrolnej** a wiekiem – co stanowić będzie kontekst interpretacji wyników uzyskanych przez dzieci z grupy klinicznej. W tym celu obliczono współczynniki *rho*-Spearmana (z uwagi na fakt, że rozkład zmiennej niezależnej: wiek istotnie odbiegał od rozkładu normalnego). Statystyki opisowe oraz wyniki testu Shapiro-Wilka dla zmiennych zależnych (poziom funkcjonowania poznawczego) zamieszczono w tabeli 88. Średni wiek w momencie przeprowadzenia badania dzieci z ALL wynosił w przybliżeniu 5 lat i 6 miesięcy. Rozkład zmiennej niezależnej wiek w grupie kontrolnej istotnie odbiegał od rozkładu normalnego.

Tabela 88

Statystyki opisowe dla zmiennej wiek w grupie kontrolnej

Wskaźnik	Grupa kontrolna								Shapiro-Wilk	<i>p</i>
	<i>N</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>Me</i>	<i>D</i>	<i>Min.</i>	<i>Max.</i>			
Wiek (w latach)	39	5,51	1,63	5,42	4	3	8,92	0,943*	0,047	

**p*<0,05

W kolejnych tabelach (tabela 89-90) zamieszczono wartości współczynników korelacji *rho*-Spearmana między poziomem funkcji poznawczych oraz wiekiem dzieci zdrowych. Analiza korelacji pomiędzy wiekiem dzieci zdrowych a ich wynikami w zakresie IDS-P/IDS wykazała wysoką, dodatnią zależność z Wytrwałością. Natomiast istotne dodatnie korelacje o umiarkowanej sile stwierdzono między wiekiem dzieci z grupy kontrolnej a wynikami testów: Percepcja wzrokowa, Koordynacja wzrokowo-ruchowa, Rozumowanie logiczno-

matematyczne, Mowa czynna i bierna oraz z Ilorazem inteligencji skryształizowanej (statystyki podane w tabeli 89). Wraz z wiekiem u dzieci z ALL wzrasta poziom funkcjonowania w zakresie percepcji wzrokowej, koordynacji wzrokowo-ruchowej, wytrwałości, umiejętności matematycznych oraz językowych w zakresie mowy czynnej i biernej, jak i ilorazu inteligencji skryształizowanej.

Tabela 89

Współczynniki korelacji rho-Spearmana między wynikami IDS-P/IDS (WP w testach i IQ) a wiekiem – grupa kontrolna (N=39)

Wskaźnik	Wiek (w latach)	
	<i>rho</i>	<i>p</i>
Percepcja wzrokowa	0,441**	0,005
Pamięć słuchowa	-0,03	0,858
Uwaga selektywna	0,095	0,565
Pamięć fonologiczna	0,231	0,157
Pamięć wzrokowo-przestrzenna	0,238	0,144
Rozumowanie przestrzenne	-0,094	0,57
Rozumowanie pojęciowe	0,031	0,852
Koordynacja wzrokowo-ruchowa	0,413**	0,009
Rozumowanie logiczno-matematyczne	0,409*	0,01
Słownik	0,063	0,771
Mowa czynna	0,325*	0,043
Mowa bierna	0,413**	0,009
Wytrwałość	0,552***	<0.001
Satysfakcja osiągnięć	0,24	0,14
IQ ogólna	0,284	0,08
IQ płynna	0,171	0,297
IQ skryształizowana	0,38*	0,017

*** $p < 0,001$; ** $p < 0,01$; * $p < 0,05$

Ponadto istotne statystycznie zależności wykazane zostały pomiędzy wiekiem dzieci zdrowych a poziomem uzyskanych przez nich wszystkich wskaźników mierzonych przez Próbę Łączenia Punktów (tabela 90). Korelacje mają bardzo wysoką siłę (jedynie w przypadku zależności PŁPD-AB i PŁPD-BB a wiekiem rozpoznania – wysoka) i są ujemne. Wraz z wiekiem skraca się czas wykonania zadań w warunkach A-D, a także zmniejsza się liczba błędów popełnianych przez dzieci z grupy kontrolnej we wszystkich warunkach.

W zakresie Próby Kształtów i Kolorów (tabela 90) wykazano bardzo wysokie (w przypadku PKK-CT wysokie), ujemne korelacje pomiędzy wiekiem dzieci a czasem wykonania przez nie zadań w warunkach A-D, co wskazuje, że wraz z wiekiem skraca się czas wykonania zadań w tych warunkach. Z kolei dodatnie korelacje stwierdzono pomiędzy wiekiem a liczbą poprawnych odpowiedzi w warunkach A-D. Siła tych korelacji jest bardzo wysoka w przypadku warunku D, wysoka – w warunkach B i C, a umiarkowana w warunku A. Wraz z wiekiem rozpoznania wzrasta liczba poprawnych odpowiedzi w warunkach A-D. Również dodatnie i bardzo wysokie korelacje stwierdza się pomiędzy wiekiem a wskaźnikiem wydajności w warunkach A-D. Wraz z wiekiem wzrasta wskaźnik wydajności we wszystkich warunkach.

W Próbie Sortowania Kart wykazano istotne statystycznie zależności pomiędzy wiekiem a liczbą posortowanych kart na etapie po zmianie reguły oraz etapie z ramkami (tabela 90). Korelacje są dodatnie i mają bardzo wysoką siłę, w związku z czym wraz z wiekiem dzieci zdrowych wzrasta poziom wykonania przez nie próby angażującej giętkość i elastyczność poznawczą.

Wykazano również w obrębie grupy kontrolnej istotne statystycznie zależności o bardzo dużej sile między wiekiem a wskaźnikami Próby Hazard (tabela 90): liczbą wyborów „korzystnych” (korelacje dodatnie) i różnicą między liczbą wyborów „korzystnych” a liczbą wyborów „niekorzystnych” (korelacje dodatnie), a także liczbą wyborów „niekorzystnych” (korelacje ujemne). Wraz z wiekiem dzieci zdrowych wzrasta ich poziom wykonania próby, która umożliwia ocenę „gorących” funkcji wykonawczych.

Tabela 90

Współczynniki korelacji rho-Spearmana między wynikami prób eksperymentalnych a wiekiem – grupa kontrolna (N=39)

Próba	Wskaźnik	Wiek (w latach)	
		rho	p
Próba Łączenia Punktów	PŁPD-AT	-0,846***	<0.001
	PŁPD-AB	-0,528**	0.001
	PŁPD-BT	-0,78***	<0.001
	PŁPD-BB	-0,673***	<0.001
	PŁPD-CT	-0,828***	<0.001
	PŁPD-CB	-0,77***	<0.001
	PŁPD-DT	-0,792***	<0.001
	PŁPD-DB	-0,744***	<0.001
Próba Kształtów i Kolorów	PKK-AT	-0,867***	<0.001
	PKK-AL	0,453**	0.004
	PKK-WWA	0,875***	<0.001
	PKK-BT	-0,864***	<0.001
	PKK-BL	0,671***	<0.001
	PKK-WWB	0,859***	<0.001
	PKK-CT	-0,685***	<0.001
	PKK-CL	0,691***	<0.001
	PKK-WWC	0,803***	<0.001
	PKK-DT	-0,773***	<0.001
	PKK-DL	0,743***	<0.001
	PKK-WWD	0,822***	<0.001
Próba Sortowania Kart	PSK-L2	0,26	0,11
	PSK-L3	0,708***	<0.001
	PSK-L4	0,718***	<0.001
Hazard	HR-R	0,807***	<0.001
	H-LK	0,769***	<0.001
	H-LN	-0,815***	<0.001
	H-Z	-0,095	0,564

*** $p < 0,001$; ** $p < 0,01$; * $p < 0,05$; skróty: PŁPD-AT, BT, CT i DT - czas wykonania w warunkach A-D, PŁPD-AB, BB, CB i DB – liczba błędów w warunkach A-D Próby Łączenia Punktów dla Dzieci; PKK-AT, BT, CT i DT - czas wykonania w warunkach A-D, PKK-AB, BB, CB i DB – liczba poprawnych odpowiedzi w warunkach A-D, PKK-WWA, WWB, WWC i WWD – wskaźnik wydajności w warunkach A-D Próby Kształtów i Kolorów; PSK-L2, L3 i L4 – liczba poprawnie posortowanych kart na etapie 2, 3 i 4 Próby Sortowania Kart; HR-R – przekształcony wskaźnik różnicy między liczbą wyborów „korzystnych” a „niekorzystnych”, H-LK - liczba wyborów „korzystnych”, H-LN - liczba wyborów „niekorzystnych”, H-Z - liczba zmian nastawienia w Próbie Hazard.

Tabela 91 Zestawienie wyników uzyskanych przez grupę dzieci z ALL w zakresie istotnych statystycznie zależności pomiędzy zmiennymi niezależnymi medycznymi i socjodemograficznymi a poziomem funkcjonowania poznawczego

Zmienna	Metoda/próba	Wskaźnik	Zależność
Czas od rozpoznania	IDS-P/IDS	– Pamięć słuchowa	Dodatnia, umiarkowana
		– Mowa bierna	Dodatnia, umiarkowana
	Hazard	– Różnica: „korzystne”- „niekorzystne”	Dodatnia, umiarkowana
		– Liczba wyborów „korzystnych” – Liczba wyborów „niekorzystnych”	Dodatnia, umiarkowana Ujemna, umiarkowana
Liczba dawek MTX	IDS-P/IDS	– Pamięć słuchowa	Dodatnia, umiarkowana
		– Mowa czynna	Dodatnia, umiarkowana
		– Mowa bierna	Dodatnia, umiarkowana
		– IQ skryształizowana	Dodatnia, umiarkowana
	Próba Kształtów i Kolorów	– Liczba poprawnych odp. w warunku C	Dodatnia, umiarkowana
		Próba Sortowania Kart	– Liczba posortowanych kart na etapie 3
	Hazard		– Różnica: „korzystne”- „niekorzystne”
		– Liczba wyborów „korzystnych” – Liczba wyborów „niekorzystnych”	Dodatnia, umiarkowana Ujemna, umiarkowana
Wiek i wiek rozpoznania	IDS-P/IDS	– Percepcja wzrokowa	Dodatnia, wysoka ^a
		– Koordynacja wzr.-ruch.	Dodatnia, umiarkowana
		– Rozumowanie log.-mat.	Dodatnia, umiarkowana
		– IQ skryształizowana	Dodatnia, umiarkowana
	Próba Łączenia Punktów dla Dzieci	– Czas w warunkach A-D	Ujemne, bardzo wysokie
		– Liczba błędów w warunkach A-D	Ujemne, bardzo wysokie ^b
	Próba Kształtów i Kolorów	– Czas w warunkach A-D	Ujemne, bardzo wysokie
		– Liczba poprawnych odp. w warunku A	Dodatnia, umiarkowana
		– Liczba poprawnych odp. w warunkach B-D	Dodatnie, bardzo wysokie ^c
		– Wskaźnik wydajności w warunkach A-D	Dodatnie, bardzo wysokie
	Próba Sortowania Kart	– Liczba posortowanych kart na etapie 3 i 4	Dodatnia, bardzo wysokie ^d
		Hazard	– Różnica: „korzystne”- „niekorzystne”
– Liczba wyborów „korzystnych”	Dodatnia, bardzo wysoka		
– Liczba wyborów „niekorzystnych”	Ujemna, bardzo wysoka		
– Liczba zmian	Ujemna, wysoka		

^a dla wieku rozpoznania korelacja o umiarkowanej sile; ^b dla PŁPD-BT i wieku rozpoznania korelacje wysokie; ^c dla wieku rozpoznania korelacja wysoka w warunkach B i D; ^d dla wieku rozpoznania korelacja wysoka na etapie 4;

Tabela 92

Zestawienie wyników uzyskanych przez dzieci z grupy kontrolnej w zakresie istotnych statystycznie zależności pomiędzy wiekiem a poziomem funkcjonowania poznawczego

Metoda/próba	Wskaźnik	Zależność
IDS-P/IDS	– Percepcja wzrokowa	Dodatnia, umiarkowana
	– Koordynacja wzrokowo-ruchowa	Dodatnia, umiarkowana
	– Rozumowanie log.-mat.	Dodatnia, umiarkowana
	– Mowa czynna	Dodatnia, umiarkowana
	– Mowa bierna	Dodatnia, umiarkowana
	– Wytrwałość	Dodatnia, wysoka
	– IQ skryzalizowana	Dodatnia, umiarkowana
Próba Łączenia Punktów dla Dzieci	– Czas w warunkach A-D	Ujemne, bardzo wysokie
	– Liczba błędów w warunkach A-D	Ujemne, bardzo wysokie
Próba Kształtów i Kolorów	– Czas w warunkach A, B i D	Ujemne, bardzo wysokie
	– Czas w warunku C	Ujemna, wysoka
	– Liczba poprawnych odp. w warunku A	Dodatnia, umiarkowana
	– Liczba poprawnych odp. w warunkach B i C	Dodatnie, wysokie
	– Liczba poprawnych odp. w warunku D	Dodatnia, bardzo wysokie
	– Wskaźnik wydajności w warunkach A-D	Dodatnie, bardzo wysokie
Próba Sortowania Kart	– Liczba posortowanych kart na etapie 3 i 4	Dodatnie, bardzo wysokie
Hazard	– Różnica: „korzystne”-„niekorzystne”	Dodatnia, bardzo wysoka
	– Liczba wyborów „korzystnych”	Dodatnia, bardzo wysoka
	– Liczba wyborów „niekorzystnych”	Ujemna, bardzo wysoka

ROZDZIAŁ 6. PODSUMOWANIE I Dyskusja Wyników

W tym rozdziale omówione zostały najważniejsze wnioski, wynikające z przeprowadzonej analizy literatury oraz badań własnych. Przebadano łącznie 78 dzieci w wieku 3-8 lat: 39 dzieci z rozpoznaniem ostrej białaczki limfoblastycznej, wśród których wyodrębniono 3 grupy (z zachowaną kontrolą wieku oraz płci dzieci) w zależności od etapu leczenia (protokół IA lub IB, protokół II, leczenie podtrzymujące) oraz dobraną metodą doboru parami grupę kontrolną 39 dzieci zdrowych. Celem badań była ocena funkcjonowania poznawczego dzieci z ALL, z uwzględnieniem analizy czynników socjodemograficznych oraz medycznych, które różnicują bądź determinują poziom funkcji poznawczych pacjentów pediatrycznych leczonych z powodu ostrej białaczki limfoblastycznej. Podkreślić należy, że cała badana grupa pacjentów była leczona według tego samego programu terapeutycznego (ALL IC-BFM 2009), co umożliwiło ocenę związku poszczególnych dawek chemioterapii z poziomem funkcjonowania poznawczego pacjentów.

Wyodrębniono podrozdziały, które stanowią z jednej strony opis funkcjonowania poznawczego dzieci chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną w odniesieniu do grupy dzieci zdrowych, a z drugiej strony – dotyczą ustalenia, które z czynników biologicznych (etap leczenia, liczba dawek chemioterapii podanej dokanałowo, występowanie powikłań, grupa terapeutyczna, immunofenotyp, czas trwania choroby) i socjodemograficznych (wiek, wiek w momencie rozpoznania, płeć) różnicują i determinują poziom funkcjonowania poznawczego dzieci z ALL i w jaki sposób. Wśród poddanych analizie aspektów funkcjonowania poznawczego znalazły się: poziom funkcjonowania intelektualnego (iloraz inteligencji ogólnej, płynnej i skryzalizowanej), poziom „zimnych” i „gorących” funkcji wykonawczych, uwagi selektywnej, pamięci, rozumowania przestrzennego i pojęciowego, szybkości psychomotorycznej, koordynacji wzrokowo-ruchowej, kompetencji matematycznych i językowych, a także wytrwałości i satysfakcji z osiągnięć. W kolejnych częściach podsumowano uzyskane wyniki, a następnie opisano implikacje praktyczne przeprowadzonych badań własnych, jak również ich ograniczenia.

6.1. WERYFIKACJA HIPOTEZ

6.1.1. Poziom funkcjonowania poznawczego a rozpoznanie ALL

W pierwszej kolejności przeprowadzono analizy pozwalające sprawdzić, czy w grupie dzieci w wieku 3-8 lat występuje zróżnicowanie poziomu funkcjonowania poznawczego ze względu na rozpoznanie ostrej białaczki limfoblastycznej. W tym celu analizie poddano wyniki

uzyskane przez dzieci z grupy klinicznej (leczonych z powodu ALL) oraz dobranej parami grupy kontrolnej (dzieci zdrowych).

Hipoteza 1: Dzieci leczone z powodu ALL zgodnie z protokołem ALL IC-BFM 2009 różnią się od zdrowych rówieśników w zakresie poziomu funkcjonowania poznawczego rozumianego jako poziom funkcjonowania intelektualnego (iloraz inteligencji ogólnej, płynnej i skryzalizowanej), poziom „zimnych” i „gorących” funkcji wykonawczych, uwagi selektywnej, pamięci, rozumowania przestrzennego i pojęciowego, szybkości psychomotorycznej, koordynacji wzrokowo-ruchowej, kompetencji matematycznych i językowych, a także wytrwałości i satysfakcji z osiągnięć.

Wyniki przeprowadzonych w ramach rozprawy doktorskiej badań częściowo potwierdziły hipotezę 1 – dzieci z rozpoznaniem ALL różnią się od dzieci zdrowych w zakresie wybranych aspektów funkcjonowania poznawczego. Szczegółowa analiza rezultatów uzyskanych za pomocą metod umożliwiających ocenę rozwoju i inteligencji wskazuje, że rozpoznanie ALL różnicuje osoby badane pod względem ilorazu inteligencji płynnej (związek o niewielkiej sile). Specyfika funkcjonowania pacjentów z ALL w porównaniu z dziećmi zdrowymi (istotne statystycznie różnice) zaznacza się również w zakresie poszczególnych zdolności i kompetencji: pamięci wzrokowo-przestrzennej i wytrwałości (związki o umiarkowanej sile), zdolności uwagi selektywnej, długotrwałej pamięci słuchowej, krótkotrwałej pamięci fonologicznej, zdolności rozumowania pojęciowego, czy też kompetencji w zakresie mowy biernej (związki o niewielkiej sile).

W zakresie ogólnego funkcjonowania intelektualnego dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną wykazują niższy niż dzieci zdrowe poziom inteligencji płynnej, co według autorek skal (Fecenec, Jaworowska, Matczak, 2015; Jaworowska, Matczak, Fecenec, 2012) przekłada się na osłabienie w zakresie podstawowych procesów poznawczych, składających się na uwarunkowany biologicznie potencjał intelektualny. Szczegółowych informacji dostarczy interpretacja wyników w zakresie poszczególnych zdolności, które składają się na ten rodzaj inteligencji (zamieszczona poniżej). Natomiast wyniki badań własnych wskazują, że dzieci z rozpoznaniem ALL, jak i dzieci zdrowe wykazują zbliżony poziom inteligencji skryzalizowanej, czyli doświadczeń edukacyjnych, co świadczy o tym, że poziom stymulowania dzieci ze strony środowiska, z jakiego się wywodzą nie różni się z uwagi na występowanie bądź nie ALL u dzieci. W zakresie inteligencji ogólnej również stwierdza się zbliżony poziom funkcjonowania między badanymi grupami. Z uwagi na różnice w zastosowanych metodach pomiaru inteligencji u dzieci, trudno jest porównywać wyniki

z danymi prezentowanymi w literaturze przedmiotu, które obejmują głównie badania prowadzone z wykorzystaniem skal wechslerowskich (Halsey, 2011; Harila i in., 2009; Lofstad i in., 2009; Moleski, 2000; Zając-Spychała, 2014). Ustalenia badaczy pozostają niejednoznaczne i uwarunkowane zastosowaną metodologią badań. Zając-Spychała (2014) wykazała, że u pacjentów po zakończonym leczeniu, u których w przeszłości stosowano zarówno chemio-, jak i radioterapię stwierdza się niższe ilorazy inteligencji w skali pełnej i bezsłownej w stosunku do grupy kontrolnej. Halsey i in. (2011) w prospektywnych trzykrotnych badaniach wykazali obniżenie ilorazów inteligencji w skali pełnej, słownej i bezsłownej w porównaniu z dziećmi zdrowymi, jako odległe efekty leczenia. Na podobne rezultaty w zakresie ilorazów inteligencji u pacjentów z ALL w stosunku do ich zdrowych rówieśników wskazują Lofstad i in. (2009). Natomiast Jacola i in. (2016) wykazali w podłużnym, trzykrotnym badaniu, że pacjenci z ALL nie przejawiają deficytów w obszarze inteligencji, jednak autorzy porównują wyniki z normami danej metody, a nie tak, jak poprzednicy – z grupą kontrolną. Campbell i in. (2007) traktują jednak ilorazy inteligencji jako zbyt ogólny wyznacznik funkcjonowania poznawczego i wskazują na zasadność stosowania testów, które umożliwiają ocenę neuropsychologiczną pacjentów z ALL.

Analiza rezultatów poszczególnych testów w badaniach własnych wykazuje, że z rozpoznaniem ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci wiąże się słabszy poziom zdolności uwagi selektywnej, co oznacza, że pacjenci z ALL słabiej niż dzieci zdrowe radzą sobie w zadaniach wymagających świadomego kierowania uwagi na to, co jest istotne z punktu widzenia aktualnie wykonywanego zadania, przy jednoczesnym ignorowaniu dystraktorów. Rezultat w tym zakresie może być również wyznacznikiem niższego poziomu funkcjonowania dzieci z białaczką w zakresie pamięci roboczej (Fecenec, Jaworowska, Matczak, 2015; Jaworowska, Matczak, Fecenec, 2012), co przejawiać się może większymi trudnościami w utrzymywaniu w pamięci informacji niezbędnych do wykonania zadania, a także w ich przetwarzaniu na potrzeby aktualnie podejmowanej aktywności. Można wnioskować o mniejszej efektywności u dzieci z ALL w porównaniu z dziećmi zdrowymi w zakresie podejmowanych strategii pracy, co wyraża się w mniejszej systematyczności i planowości w przeszukiwaniu materiału, a także słabszej kontroli poznawczej, słabszym funkcjonowaniu poznawczym pod wpływem presji czasu lub trudnościami w hamowaniu reakcji niepożądanych i większej impulsywności w działaniu. Również Potapska (2017) wskazuje, że test Uwaga selektywna w dużej mierze angażuje również dodatkowe zdolności jak pamięć robocza, kontrola poznawcza, tempo przetwarzania informacji poznawczych, umiejętności psychomotoryczne. W związku z tym analiza jakościowa pozwoliłaby na określenie źródła

problemu u badanego dziecka. Nie przeprowadzono jej w niniejszym badaniu, a rezultaty dzieci przedstawiono wyłącznie w postaci wskaźnika znormalizowanego z uwagi na dwie wersje zastosowanych metod: IDS-P i IDS (inny sposób wykonania), co utrudniałoby możliwości przeprowadzenia porównań.

Niewiele jest badań oceniających poziom funkcjonowania uwagi u dzieci z ALL będących w trakcie leczenia wyłącznie chemioterapią. Większość dotyczy oceny ozdrowieńców pod kątem odległych efektów prowadzonego leczenia, czy też obejmuje dzieci leczone radioterapią. Chidambaram i in. (2014) w przeprowadzonych badaniach podłużnych u dzieci z ALL nie wykazali obniżenia w zakresie funkcji uwagi (w stosunku do norm) u pacjentów będących na początkowych etapach leczenia wyłącznie chemioterapią, a problemy w tym zakresie wystąpiły u pacjentów dopiero po zastosowaniu u nich radioterapii. W badaniach Firoozi i Azadfar (2017) z kolei wykazali u pacjentów z ALL będących w trakcie leczenia wyłącznie chemioterapią niższy niż u zdrowych rówieśników poziom pamięci roboczej, ale nie wykazano różnic między dziećmi w zakresie podtrzymywania uwagi. W badaniach Anderson i in. (2004) wykazano, że dzieci z ALL leczone z wykorzystaniem radioterapii i chemioterapii mają problemy w zakresie selektywności i przerzutności uwagi, natomiast pacjenci z innymi rodzajami nowotworów, leczeni z zastosowaniem wyłącznie chemioterapii (nieukierunkowanej na OUN) przejawiają trudności jedynie w zakresie przerzutności uwagi. Jednakże otrzymane rezultaty badań własnych zgodne są z ustaleniami badaczy (Reddick i in., 2006) dotyczącymi ozdrowieńców po przebytych leczeniu ALL wyłącznie chemioterapią, którzy wykazują trudności w zakresie selektywności, jak i podtrzymywania uwagi. Lofstad i in. (2009) natomiast wykazali u dzieci, które są w okresie remisji ALL niższy niż u zdrowych rówieśników poziom w zakresie czynnika Pamięć i odporność na dystraktory w skalach wechslerowskich.

Wyniki badań własnych wskazują, że pacjenci z ALL w porównaniu z grupą dzieci zdrowych wykazują niższy poziom funkcjonowania w zakresie różnych aspektów pamięci – długotrwałej słuchowej, krótkotrwałej fonologicznej i wzrokowo-przestrzennej. Oznacza to, że dzieci leczone z powodu choroby rozrostowej układu krwiotwórczego słabiej w stosunku do dzieci zdrowych radzą sobie z trwałym zapamiętywaniem materiału werbalnego, organizowaniem zapamiętywanego materiału, stosując mniej efektywne strategie zapamiętywania. Niższy poziom funkcjonowania stwierdzono również pod względem pamięci krótkotrwałej w zakresie zapamiętywania informacji fonologicznych, jak i bodźców figuralnych, co wskazuje, że pacjenci z ALL słabiej sobie radzą z utrzymywaniem w pamięci wszystkich dźwięków mowy czy też bodźców wzrokowych, które są potrzebne do dalszego

przetwarzania danych informacji. Uzyskane rezultaty badań własnych są zbliżone do wyników uzyskanych przez Zając-Spychałę (2014), prowadzonych jednak wśród dzieci, które zakończyły już proces leczenia ALL. Ozdrowieńcy, niezależnie od zastosowanej profilaktyki OUN (radioterapii w połączeniu z chemioterapią lub wyłącznie chemioterapii) wykazywali istotnie niższy poziom funkcjonowania różnych rodzajów i aspektów pamięci: długotrwałej i krótkotrwałej, słuchowo-werbalnej, jak i wzrokowo-przestrzennej niż dzieci dopiero rozpoczynające leczenie, przy czym problemy w zakresie zdolności uczenia się i zapamiętywania w grupie dzieci leczonych radioterapią były poważniejsze. Wyniki badań podłużnych przeprowadzonych trzykrotnie w trakcie prowadzonego leczenia przez Chidambaram i in. (2014) wskazują, że w toku prowadzonego leczenia krótkotrwała pamięć słuchowa ulega obniżeniu po zastosowaniu radioterapii. Natomiast badania podłużne wśród dzieci z ALL leczonych wyłącznie chemioterapią przeprowadzone przez Kingma i in. (2002) trzykrotnie od momentu rozpoznania do kilku lat po zakończeniu leczenia nie wykazały obniżenia poziomu funkcjonowania u ozdowieńców w zakresie pamięci słuchowo-werbalnej.

W niniejszych badaniach dzieci leczone z powodu ostrej białaczki limfoblastycznej wykazują niższy niż ich zdrowi rówieśnicy poziom funkcjonowania w zakresie wytrwałości w trakcie wykonywania czynności angażujących poznawczo, co przekłada się na słabszą umiejętność kontynuowania aktywności pomimo napotykaných przeszkód. W tym zakresie stwierdzono również obniżenie w stosunku do norm. Dzieci z białaczką łatwiej niż dzieci zdrowe zrażają się w sytuacjach zadaniowych, gdy sprawiają im one trudności, wykazują większą niechęć do wykonywania aktywności wymagających zwiększonego wysiłku. W opisie autorek skal (Fecenec, Jaworowska, Matczak, 2015; Jaworowska, Matczak, Fecenec, 2012) test Wytrwałość jest oceniany przez osobę badającą na podstawie obserwacji dziecka prowadzonej w toku całego badania skalami i odnosi się do zdolności samoregulacyjnych w kontekście gotowości do podejmowania wysiłku. Trudno znaleźć bezpośrednio odniesienie w literaturze przedmiotu do badań prowadzonych wśród dzieci z ALL w tym aspekcie, jednak wielu autorów wykorzystuje w badaniach kwestionariusz obserwacyjny wypełniany przez rodziców: *Behavior Rating Inventory of Executive Function*, zawierający między innymi wskaźnik umożliwiający ocenę umiejętności regulacji przez dziecko swojego zachowania. W tym obszarze nie stwierdzono różnic między ozdowieńcami, którzy leczyli się z powodu ALL a ich zdrowymi rówieśnikami (Campbell, Scaduto i in., 2009). Również Faber i Jach-Salamon (2015) wykazały, że dzieci z chorobą nowotworową wykazują wyższy niż ich rówieśnicy poziom umiejętności regulacyjnych – w tym przypadku emocji. Można przypuszczać, że obniżony poziom wytrwałości w pracy zadaniowej wykazany w niniejszych

badaniach może być związany z odczuwanymi przez dzieci skutkami ubocznymi prowadzonego leczenia, w toku którego jak wskazują autorzy występują dolegliwości, jak np.: zmęczenie, ból, wymioty, nudności, gorsza sprawność fizyczna (Perek, Dembowska-Bagińska, 2018), co może przekładać się na niższy poziom gotowości do podejmowania wysiłku.

Większość badań prezentowanych w literaturze przedmiotu koncentruje się na trudnościach w rozwoju poznawczym występujących u dzieci po przebytych leczeniu nowotworowym. Badania przeprowadzone w ramach niniejszego projektu wskazują z jednej strony, że dzieci w trakcie prowadzonego leczenia ALL w pewnych obszarach funkcjonowania poznawczego wykazują trudności w porównaniu z rówieśnikami, a z drugiej – prezentują wyższy poziom funkcjonowania. Ciekawe wnioski płyną z analizy wyników badań własnych w aspekcie kompetencji językowych pacjentów z ALL, którzy w zakresie mowy biernej wykazują wyższy poziom niż u dzieci zdrowych, co według auterek skal IDS-P i IDS świadczy o wyższym poziomie rozwoju słownika biernego i świadomości językowej przekładającej się na rozumienie struktury wypowiedzi i znajomość zasad budowania zdań. Natomiast kompetencje językowe w zakresie mowy czynnej, zasobu słownictwa są na zbliżonym do rówieśników poziomie. Pereira, Befi-Lopes, Soares, Sassi i de Andrade (2021) w przeprowadzonych badaniach wśród dzieci w trakcie leczenia ostrej białaczki limfatycznej wykazały, że pacjenci nie różnią się od zdrowych rówieśników pod względem rozwoju językowego, ocenianego jedynie na podstawie zasobu słownictwa. Autorzy podkreślają, że można by było oczekiwać obniżenia wyników w tym zakresie z uwagi na deprywację społeczną wymuszoną licznymi hospitalizacjami, jednak pacjenci nie różnią się od zdrowych dzieci w tym aspekcie. Również w badaniach podłużnych wśród ozdowieńców Espy i in. (2001) nie stwierdzili obniżenia w zakresie umiejętności językowych. Choroba nowotworowa i liczne hospitalizacje z nią związane z jednej strony mogą stanowić dla dziecka ograniczenie kontaktów interpersonalnych, ale z drugiej strony – zmianę środowiska, w którym dziecko przebywa, co w większości wiąże się z przebywaniem w świecie dorosłych (rodziców, personelu medycznego, terapeutów, psychologów czy wolontariuszy), przy jednoczesnym ograniczeniu kontaktów z rówieśnikami, często do kontaktu jedynie z pacjentem leżącym w jednej sali szpitalnej (Deręgowska, 2012; Miniszewska, 2020). Zmiana środowiska niesie ze sobą zmianę zakresu doświadczeń dziecka, stanowiąc jednocześnie możliwość kontaktu z osobami, które prezentują inny sposób komunikacji, czy zasób słownictwa, niż osoby, z którymi dotychczas kontaktowało się dziecko, a dodatkowo – w związku z licznymi zabiegami, badaniami, podawanymi lekami, osoby z personelu wyjaśniają dziecku przebieg wykonywanych czynności, przez co spotyka się ono ze słownictwem, którego dotychczas nie

znało. Ponadto oddziaływania terapeutyczne personelu medycznego ukierunkowane są między innymi na zwiększanie kompetencji dziecka w zakresie komunikowania swoich potrzeb, opisywania dolegliwości, radzenia sobie ze skutkami choroby i ograniczeniami związanymi z terapią przeciwnowotworową (Miniszewska, 2020), co może przekładać się również na zdolności komunikacyjne pacjentów. Biorąc pod uwagę fakt, że na rozwój kompetencji językowych dziecka ma wpływ środowisko wychowawcze (doświadczeń poznawczych zdobywanych przez dziecko samodzielnie lub dostarczanych przez jego otoczenie; Fecenec, Jaworowska, Matczak, 2015; Jaworowska, Matczak, Fecenec, 2012), można przypuszczać, że opisane czynniki wiążą się z wyższym poziomem kompetencji językowych w zakresie mowy biernej u dzieci z ALL w porównaniu do ich zdrowych rówieśników.

Pacjenci z rozpoznaniem choroby rozrostowej funkcjonują na wyższym poziomie niż ich zdrowi rówieśnicy w zakresie myślenia pojęciowego, czyli zdolności przetwarzania informacji, które reprezentowane są w systemie werbalnym. Może się to wiązać z lepszymi predyspozycjami dzieci z ALL do organizowania informacji poznawczych, jak również może świadczyć o wyższym poziomie umiejętności tworzenia ogólnych klas łączących odległe znaczeniowo obiekty, co przekłada się na bardziej hierarchiczną strukturę, większą spójność i uporządkowanie posiadanej wiedzy. Trudno jednak wyjaśnić wyższy poziom rozumowania pojęciowego u dzieci z ALL niż u rówieśników. Być może jest to związane z różnicami indywidualnymi, z czym związek ma obecność pojedynczych dzieci z wysokimi zasobami poznawczymi w tym aspekcie, ale również może być powiązane z wyższymi niż u dzieci zdrowych wynikami dzieci z ALL w zakresie słownika biernego (opisane poniżej), co powoduje, jak wskazują autorki (Fecenec, Jaworowska, Matczak, 2015; Jaworowska, Matczak, Fecenec, 2012), że wyższy poziom kompetencji w zakresie rozumienia mowy pozwala na większą sprawność w zakresie organizowania wiedzy. Natomiast wyższy niż u rówieśników wynik w zakresie myślenia pojęciowego wskazywać może, że podłożem niższego w stosunku do grupy odniesienia poziomu funkcjonowania długotrwałej pamięci może być nie tyle większa trudność w zakresie organizowania materiału czy też stosowanych strategii zapamiętywania, a niższe tempo przetwarzania poznawczego utrudniające asymilację szybko napływających informacji (Fecenec, Jaworowska, Matczak, 2015; Jaworowska, Matczak, Fecenec, 2012). Ponadto niższy niż u rówieśników poziom pamięci słuchowej może być związany z problemem na poziomie zapamiętywania, a nie – przetwarzania i opracowywania materiału.

W badaniach własnych rozpoznanie ostrej białaczki limfoblastycznej nie różnicuje poziomu funkcjonowania dzieci w zakresie percepcji wzrokowej, rozumowania przestrzennego, koordynacji wzrokowo-ruchowej i umiejętności matematycznych. Oznacza to

zbliżony poziom umiejętności w grupie dzieci z ALL i dzieci zdrowych w zakresie zdolności analizy wzrokowej i umiejętności różnicowania bodźców o charakterze wzrokowym, ujmowania proporcji między obiektami, bądź ich elementami. Na podobnym do rówieśników poziomie pacjenci radzą sobie z czynnościami manualnymi wykonywanymi pod kontrolą wzroku (umiejętności grafomotorycznych), a także przetwarzaniem informacji, które reprezentowane są w systemie wyobrażeniowym, co przekłada się na podobny poziom rozwoju umiejętności rozwiązywania problemów praktycznych. W literaturze przedmiotu przeważają dane ukazujące występowanie deficytów w zakresie umiejętności arytmetycznych. Brown i in. (1992), porównując dzieci, które zakończyły leczenie ALL wyłącznie chemioterapią z tymi, które są w jego trakcie, stwierdzili, że ozdrowieńcy wykazują niższy poziom umiejętności arytmetycznych, co autorzy interpretują jako postępujący charakter doświadczanych przez dzieci trudności. Potwierdzają to dane uzyskane przez Espy i in. (2001), którzy w podłużnym badaniu ozdowieńców po zakończonym leczeniu ALL przy zastosowaniu wyłącznie chemioterapii wykazali obniżanie się wyników w zakresie umiejętności arytmetycznych oraz koordynacji wzrokowo-ruchowej. Podobne wyniki uzyskali Kaemingk i in. (2004), którzy porównując ozdowieńców ze zdrowymi rówieśnikami oraz normami wykazali, że prowadzone leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej wiąże się z niższym funkcjonowaniem pod względem koordynacji wzrokowo-ruchowej i umiejętności arytmetycznych, które badacze interpretują w kategoriach dyskalkulii. Dane z literatury wskazują, że trudności w zakresie umiejętności matematycznych występują u dzieci po zakończonym leczeniu, a badania własne prowadzone były w grupie pacjentów w czasie jego trwania.

Interpretacja uzyskanych w badaniach własnych danych w odniesieniu do norm pozwala stwierdzić, że pomimo stwierdzonego obniżenia rezultatów dzieci z ALL w stosunku do wyników dzieci zdrowych, średnie rezultaty wskazują, że poziom funkcjonowania grupy pacjentów mieści się w obszarze wyników przeciętnych (za wyjątkiem kompetencji wytrwałość, której średnie wyników plasują się w obszarze wyników niskich w tej grupie), co nie pozwala wnioskować o występowaniu deficytów czy też o zaburzeniach funkcjonowania poznawczego. Jednak pacjenci z ALL uzyskują istotnie niższe niż dzieci zdrowe wyniki w wybranych aspektach, jak również w obrębie grupy klinicznej zauważyć można duże zróżnicowanie wyników.

Zastosowane w badaniach własnych próby kliniczno-eksperymentalne umożliwiające ocenę „zimnych” i „gorących” funkcji wykonawczych zostały opracowane przez autorkę pracy na podstawie metod szeroko opisywanych w literaturze, które nie są zaadaptowane do

warunków polskich, nie posiadają norm. Interpretacja ich wyników przeprowadzona została w odniesieniu do rezultatów grupy kontrolnej. Według Zelazo i Müller (2010) „gorące” funkcje wykonawcze zaangażowane są w regulację afektu i motywacji, natomiast „zimne” – w rozwiązywanie abstrakcyjnych, pozbawionych kontekstu problemów, których rozwiązanie nie posiada istotnego znaczenia z punktu widzenia jednostki.

W badaniach własnych wykazano, że dzieci z rozpoznaniem ALL różnią się od dzieci zdrowych w zakresie poziomu „zimnych” i „gorących” funkcji wykonawczych, przy czym wśród pacjentów nowotworowych wykazano rozbieżność w poziomie funkcjonowania tych dwóch aspektów w odniesieniu do grupy kontrolnej. Dzieci z ALL wykazują niższy w stosunku do rówieśników poziom „zimnych” funkcji wykonawczych, ale wyższy poziom w zakresie ich „gorącego” aspektu. Rozpoznanie ALL u dzieci nie różnicuje rezultatów w zakresie szybkości psychomotorycznej, na co wskazują rezultaty zarówno Próby Łączenia Punktów dla Dzieci, jak i Próby Kształtów i Kolorów. Zadania kontrolne tych prób, zgodnie z założeniami autorów oryginalnych metod (Espy i Cwik, 2004; Espy i in., 2006) wymagają od dziecka jedynie czynności percepcyjno-motorycznych lub nazywania kolorów, a w badaniach własnych sprawność i jakość ich wykonania przez dzieci z białaczką są na zbliżonym do rówieśników poziomie. Natomiast w sytuacji, gdy zadanie angażuje bardziej złożone funkcje jak: hamowanie, przełączanie, giętkość poznawczą, jednoczesne hamowanie i przełączanie, czy też przełączanie w warunkach dystrakcji, stwierdza się mniejszą sprawność i poprawność wykonania przez dzieci z ALL w stosunku do rówieśników. Świadczy to o niższym w stosunku do rówieśników poziomie „zimnych” funkcji wykonawczych. Przy czym w zakresie Próby Sortowania Kart różnice pomiędzy grupami pod względem poziomu giętkości poznawczej zaznaczyły się ilościowo – w postaci mniejszej liczby posortowanych kart, natomiast pod względem wskaźnika jakościowego, określającego kolejne poziomy rozwojowe wykonania próby nie wykazano różnic między grupami. Na tej podstawie można stwierdzić, że nie można mówić o zaburzeniu rozwoju bądź też występowaniu u dzieci z ALL deficytów w zakresie elastyczności poznawczej, a jedynie o osłabieniu funkcjonowania w stosunku do rówieśników. Próba Sortowania Kart stanowi również miarę kontroli poznawczej, ponieważ osoba badana musi za każdym razem kontrolować swoje odpowiedzi, a od czasu, kiedy reguła sortowania ulega zmianie, musi dodatkowo hamować reakcje, które były wcześniej wyuczone. Etap z ramkami sprawdza, czy i w jakim stopniu dziecko jest w stanie samodzielnie zmieniać rodzaj stosowanej reguły w zależności od wskazówek zawartych w samym materiale bodźcowym (Zelazo, 2006). Siła stwierdzonych związków pomiędzy rozpoznaniem ALL a poziomem „zimnych” funkcji wykonawczych pozwala zauważyć, że jest ona większa

w sytuacji zadaniowej, kiedy są zaangażowane w ich wykonanie bardziej złożone procesy, jak jednoczesne przełączanie i przełączanie w warunkach dystrakcji, elastyczne aktualizowanie obowiązującej reguły w zależności od materiału bodźcowego (umiarkowane związki), natomiast mniejsza siła tych zależności jest wówczas, gdy realizacja zadania wymaga zaangażowania wyłącznie hamowania, czy też przełączania. Wskazywać to może, że dzieci z ALL mają większą trudność, gdy w wykonanie zadania czy jakiejś czynności zaangażowane są bardziej złożone procesy. Jak podkreślają Zelazo i Müller (2010), związane z wiekiem zmiany w zakresie funkcji wykonawczych są efektem hierarchicznej złożoności reguł, które dzieci mogą formułować, utrzymywać w pamięci roboczej, czy też wykorzystywać w trakcie rozwiązywania problemów. Autor podaje przykład 3-letnich dzieci, które dobrze radzą sobie z integrowaniem dwóch reguł, w przypadku pojedynczego systemu reguł (np. „czerwone należy położyć tu, a niebieskie tam”), ale mają trudność w sytuacji, gdy zaangażowane są reguły wyższego rzędu, które pozwalają na przełączanie się między regułami.

Ponadto stwierdzony niższy w stosunku do rówieśników poziom funkcjonowania „zimnych” funkcji wykonawczych u dzieci z ALL może wiązać się z problemem w zakresie pamięci operacyjnej z uwagi na konieczność utrzymywania w pamięci określonych instrukcji. Takich wymagań nie stawia zadanie Hazard oceniające „gorący” aspekt funkcji wykonawczych, ponieważ jego wykonywanie nie wiąże się z koniecznością utrzymywania w pamięci określonej reguły reagowania. W zadaniu tym reguła wyboru zestawu kart musi zostać dopiero odkryta, na podstawie informacji zwrotnej, dotyczącej bilansu zysków i strat.

Według wielu autorów (Cheung, Krull, 2015; Buizer i in., 2005) to właśnie problemy w zakresie funkcji wykonawczych są najbardziej charakterystyczne dla dzieci leczonych z powodu ALL, przy czym badania wśród dzieci z białaczką obejmowały do tej pory jedynie ich „zimny” aspekt. Podobne efekty u dzieci będących w trakcie leczenia ALL w wieku 6-12 lat w zakresie funkcji wykonawczych, elastyczności poznawczej, samoregulacji czy hamowania reakcji uzyskali Oliveira-Gomes i in. (2012), którzy wykazali obniżenie funkcjonowania w tych aspektach u pacjentów w porównaniu z grupą kontrolną. Chidambaram i in. (2014) z kolei w badaniach podłużnych wśród pacjentów w wieku 6-15 lat w różnych momentach w leczeniu wykazali obniżanie się w zakresie fluencji werbalnej, natomiast w zakresie pamięci roboczej rezultaty dzieci były stabilne w toku prowadzonego leczenia. Dostępne są również liczne prace, w których badacze wykazali obecność odległych efektów stosowanej terapii ALL u dzieci, przy czym większe obniżenie stwierdzane jest u dzieci napromienianych w stosunku do tych, u których stosowano chemioterapię (Schatz i in., 2000; Zajac-Spychała, 2014), a także przy zastosowaniu dokanałowej terapii trójlekowej

w porównaniu z niskimi dawkami metotreksatu (Ashford i in., 2010). Natomiast Campbell, Scaduto i in. (2009) wykazali, że przy zastosowaniu wyłącznie chemioterapii w leczeniu ALL, osłabienie funkcji wykonawczych ozdrowieńców w stosunku do zdrowych rówieśników stwierdzone zostało jedynie w zakresie pamięci roboczej, a nie było różnic w poziomie hamowania reakcji, elastyczności poznawczej czy samokontroli. Badania obejmowały jednak starsze dzieci niż w badaniach własnych, a ocena funkcji wykonawczych odbywała się z wykorzystaniem zróżnicowanych metod.

Interesujące wydają się wyniki badań własnych, które wskazują, że dzieci będące w trakcie leczenia przeciwnowotworowego z powodu białaczki wykazują wyższy w stosunku do swoich rówieśników poziom funkcjonowania w zakresie „gorących” funkcji wykonawczych, czyli uruchamianych wówczas, gdy rozwiązanie problemu prowadzi do pozytywnych lub negatywnych konsekwencji, przez co wiążą się z dużym zaangażowaniem afektywnym. Są to jednak efekty o niewielkiej sile. W badaniach własnych dzieci wykazują niższy niż u rówieśników poziom kontroli poznawczej, hamowania niewłaściwych z punktu widzenia zadania reakcji poznawczych, słabiej radzą sobie z ignorowaniem dystraktorów, wykazują większą impulsywność w zadaniach poznawczych, natomiast jednocześnie prezentują wysoki poziom kontroli w zakresie afektu i motywacji.

Wyższy poziom „gorących” funkcji wykonawczych można odnieść do prezentowanej w literaturze koncepcji potraumatycznego wzrostu wśród dzieci i młodzieży z chorobą nowotworową (Cieślak, Bidzan, 2015; Ogińska-Bulik, 2012a), czyli z występowaniem pozytywnych zmian, pojawiających się jako efekt podejmowanych prób radzenia sobie z konsekwencjami choroby (Ogińska-Bulik, 2012b). Choroba nowotworowa dziecka stanowi bardzo stresujące wydarzenie życiowe, które dotyka nie tylko małego pacjenta, ale z jej konsekwencjami i obciążeniami muszą mierzyć się wszyscy członkowie rodziny (Cieślak, Bidzan, 2015). Autorzy pokazują, że zarówno choroba nowotworowa, jak i proces leczenia mogą być związane z koniecznością ciągłego podporządkowywania się licznym, bolesnym, wywołującym dyskomfort i wiążącym się z wieloma ograniczeniami procedurom medycznym. Maciarz (2006) określa umiejętność radzenia sobie z tymi ograniczeniami u dzieci przewlekle chorych samokontrolą zdrowotną, wymagającą znacznej dyscypliny, samoobserwacji oraz siły woli. Pomimo, że problemy te wykraczają poza próg emocjonalnej odporności dziecka, to jednak rozpoznanie choroby nowotworowej może przyczyniać się także do wzrostu oraz do szybszego rozwoju w niektórych sferach (Hasselbarth, Graubner, 2011), co przejawiać się może wyższym poziomem umiejętności regulacyjnych (Noll i Kupst, 2007). Wyższy poziom kompetencji emocjonalno-społecznych, w tym

kompetencji związanych z regulacją emocji potwierdzają wyniki badań Faber i Jach-Salamon (2015), które wskazują, że dzieci z chorobą nowotworową stosują bardziej adaptacyjne strategie regulowania emocji. W badaniach Grzankowskiej i Śledzińskiej-Sowińskiej (2016) nastolatki z chorobą nowotworową częściej niż ich zdrowi rówieśnicy stosowali aktywne strategie radzenia sobie, koncentrację na emocjach, czy poszukiwanie wsparcia społecznego, co wyjaśniały w kategoriach pobudzania do kształtowania tej kompetencji w wyniku doświadczenia choroby nowotworowej. Ogińska-Bulik (2015) wskazuje, że silniejszy wzrost związany jest z większą powagą choroby i zagrożeniem dla życia, ponieważ intensywność prowadzonego leczenia i doświadczanych skutków choroby wymusza wypracowanie strategii radzenia sobie, czego efektem jest przyspieszenie rozwoju w sferze emocjonalnej, na co składa się wzrost odporności psychicznej, emocjonalna dojrzałość, współczucie i empatia, głębsze zrozumienie wartości, czy lepsze relacje z innymi. Autorka wyjaśnia, że poprzez konfrontowanie z traumą, człowiek doświadcza nie tylko negatywnych emocji, ale także myśli i wspomnień, którym nadaje nowe znaczenie poprzez ich analizowanie, a to z kolei sprzyja pojawianiu się zmian wzrostowych (Ogińska-Bulik, 2015). Badacze poszukują uwarunkowań wzrostu potraumatycznego, podkreślając rolę zasobów osobistych i społecznych oraz strategii radzenia sobie, wśród których wymieniają m.in.: prężność psychiczną (Ogińska-Bulik, 2012a; Kaczmarek, Sęk, Ziarko, 2011), twardość psychiczną (Cieślak, Jakitowicz, Kozaka, Bidzan, Kizewska, 2017). Ziarko (2014) podkreśla, że ujmowanie choroby przewlekłej w kategoriach możliwości osiągnięcia potraumatycznego wzrostu zmienia perspektywę myślenia o niej w sposób wyłącznie negatywny, psychopatologiczny, w aspekcie poniesionych obciążeń czy strat (Ziarko, 2014). Otrzymane w badaniach własnych wyższe niż u rówieśników rezultaty dzieci z ALL w zakresie „gorących” funkcji wykonawczych, czyli tych związanych z regulacją afektu mogą być związane ze wzrostem w wyniku konieczności ciągłej, długoterminowej samokontroli dzieci podejmowanej w związku z doświadczaniem obostrzeń związanych z leczeniem.

Różnic w poziomie funkcjonowania dzieci z ALL w zakresie „zimnych” i „gorących” funkcji wykonawczych można również poszukiwać w ich odmiennej mózgowej organizacji. Zelazo i Müller (2010) wskazuje, że dla „gorących” funkcji wykonawczych jest to brzusznoprzyszłokowa kora przedczołowa, a dla „zimnych” funkcji wykonawczych jest to grzbietowoboczna kora przedczołowa. Borkowska (2006) wskazuje, że istota szara obszaru grzbietowobocznego kory przedczołowej dojrzałość osiąga dopiero pod koniec okresu młodzieńczego. W literaturze przedmiotu pojawiają się stanowiska, które wskazują, że wrażliwość poszczególnych obszarów OUN na neurotoksyczność prowadzonego leczenia jest

zróznicowana (Zajac-Spychała i in., 2017), jednak w kontekście programu ALL IC-BFM 2009 wymaga to zweryfikowania w dalszych badaniach z uwzględnieniem metody neuroobrazowania.

6.1.2. Zróznicowanie poziomu funkcjonowania poznawczego dzieci z ALL z uwagi na czynniki medyczne i socjodemograficzne

W kolejnym etapie przeprowadzono szereg analiz, które umożliwiły ocenę zróznicowania wyników dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną z uwagi na czynniki medyczne oraz socjodemograficzne. W tym celu analizie poddano wyniki grupy klinicznej, w ramach której wyodrębniono podgrupy z uwagi na analizowane czynniki. Rezultaty uzyskane przez dzieci zdrowe stanowią kontekst dla interpretacji wyników dzieci z ALL w zakresie zróznicowania poziomu funkcji poznawczych z uwzględnieniem zmiennych socjodemograficznych.

Hipoteza 2: Czynniki związane z prowadzonym leczeniem (etap leczenia) i czynniki socjodemograficzne (grupa wiekowa oraz płeć) różnicują wzorzec funkcjonowania poznawczego dzieci leczonych z powodu ALL.

Na podstawie przeprowadzonych badań własnych stwierdzono, że etap leczenia różnicuje wyniki w zakresie „gorących” funkcji wykonawczych, przy czym jest to efekt o dużej sile. Najwyższy poziom „gorących” funkcji wykonawczych prezentują dzieci będące w trakcie leczenia protokołem II oraz te dzieci, które zakończyły już proces intensywnego leczenia i są w trakcie leczenia podtrzymującego. Pacjenci zakwalifikowani do tych dwóch podgrup z uwagi na etap leczenia nie różnią się między sobą w zakresie afektywnego komponentu funkcji wykonawczych, natomiast niższy poziom funkcjonowania w tym zakresie stwierdza się u pacjentów, którzy dopiero rozpoczęli proces terapii i są w trakcie leczenia protokołem I. Wykazywali oni większe trudności w zakresie uczenia się dokonywania wyboru kart z tego zestawu, który prowadzi do bardziej korzystnego końcowego wyniku. Z uwagi na fakt, że grupy wyodrębnione ze względu na etap leczenia zostały dobrane parami z uwzględnieniem wieku, w związku z czym możliwe jest porównywanie między nimi wyników, które nie stanowią odniesienia do norm. Oznacza to, że przejście przez pierwszy etap leczenia może wiązać się z uzyskaniem większej sprawności dzieci w zakresie kontroli impulsów, regulacji zachowań emocjonalnych, jak również pod względem umiejętności regulacyjnych systemu motywacyjnego, co wpisuje się w myślenie o możliwości wystąpienia wzrostu potraumatycznego w chorobie nowotworowej u dzieci oraz przystosowania do

choroby. W przypadku ALL u dzieci leczenie wdrażane jest natychmiast po postawieniu rozpoznania, co jak wskazują Stenka i Izdebski (2017) wiąże się z gwałtowną zmianą dotychczasowego trybu życia: odcięciem od bliskich, przyjęciem nowej roli, poczuciem uprzedmiotowienia i bezradności, ograniczeniem aktywności, doświadczaniem bólu i dyskomfortu związanego ze stosowanymi zabiegami i procedurami, konfrontowaniem się ze zmianami fizycznymi, występowaniem skutków ubocznych leczenia. Hasselbarth i Graubner (2011) twierdzą, że obciążenia związane z prowadzonym leczeniem są zmienne i zależą od etapu leczenia oraz zaawansowania choroby. Autorzy podkreślają również, że proces radzenia sobie z doświadczeniem choroby nowotworowej przez dzieci i młodzież jest złożony i długotrwały, a jego celem nadrzędnym jest przepracowanie problemu oraz akceptacja wymagań, jakie niesie ze sobą choroba. W wyniku tego procesu młody pacjent wypracowuje nowe wzorce zachowania oraz reakcje emocjonalne. Umiejętności związane z radzeniem sobie z chorobą nabywane są stopniowo, wiążąc się z fazami choroby – od zaskoczenia, po poszukiwanie równowagi, aż do podejmowania prób wyzwolenia się spod jej wpływu na codzienne funkcjonowanie (Ogińska-Bulik, 2012). Antoszevska (2006) podaje, że dla dzieci z chorobą nowotworową najtrudniejsza jest pierwsza hospitalizacja, po czym następuje stopniowa adaptacja do warunków leczenia. Stenka i Izdebski (2017) w przeprowadzonym przeglądzie badań podkreślają, że wielu badaczy zwraca uwagę na dobre przystosowanie dzieci z chorobą nowotworową. Biorąc pod uwagę spostrzeżenia autorów, jak i dane z badań własnych, procesy związane z kontrolą afektu mogą być nabywane przez dziecko dopiero po zaadaptowaniu się do nowej sytuacji.

Ponadto etap leczenia jest czynnikiem różnicującym wyniki pacjentów w zakresie mowy biernej. Poziom kompetencji językowych w zakresie rozumienia mowy jest najwyższy w grupie pacjentów z ALL będących na ostatnim etapie leczenia (w trakcie leczenia podtrzymującego) w stosunku do pacjentów, którzy wciąż są poddani intensywnemu leczeniu szpitalnego (protokołem I lub II), przy czym poziom mowy biernej u pacjentów z tych dwóch grup jest zbliżony. Oznacza to, że u dzieci z ALL zakończenie intensywnego leczenia szpitalnego i kontynuacja leczenia przeciwnowotworowego w warunkach domowych wiąże się ze wzrostem kompetencji językowych. Okres leczenia podtrzymującego nie wiąże się z całkowitym powrotem do życia sprzed choroby, daje jednak możliwość funkcjonowania poza szpitalem, wśród najbliższych, z możliwością kontynuowania nauki w formie nauczania indywidualnego, czy też indywidualnego rocznego przygotowania przedszkolnego, choć wciąż z zachowaniem ograniczeń kontaktów z innymi ludźmi wyłącznie do osób z najbliższego otoczenia. Uwzględniając czynnik środowiskowy w nabywaniu kompetencji językowych

(Fecenec, Jaworowska, Matczak, 2015; Jaworowska, Matczak, Fecenec, 2012) można przypuszczać, że funkcjonowanie dziecka głównie w świecie osób dorosłych, posiadających bardziej rozbudowany zasób słownictwa niż większość rówieśników dziecka, większa koncentracja rodziców na dziecku, wspólne rozmowy, czytanie (Deręgowska, 2012; Szweda, 2018), sprzyjają rozwojowi kompetencji językowych dzieci z ALL w zakresie rozumienia mowy.

W badaniach własnych etap leczenia nie różnicował wyników pacjentów w zakresie uwagi, różnych rodzajów pamięci, myślenia pojęciowego, wytrwałości, ilorazu inteligencji płynnej, czy też „zimnych” funkcji wykonawczych. Zmienne te osiągnęły istotność statystyczną w przeprowadzonej analizie różnic między grupami wyodrębnionymi z uwagi na rozpoznanie ALL. Oznacza to, że te aspekty funkcjonowania poznawczego są specyficzne dla dzieci z ALL, natomiast w obrębie grupy pacjentów nie stwierdza się zróżnicowania w zależności od etapu prowadzonej terapii przeciwnowotworowej. Chidambaram i in. (2014) w podłużnych badaniach w trzech momentach procesu leczenia (zbliżonych do tych, wyodrębnionych w badaniach własnych) wśród dzieci w wieku 6-15 lat nie wykazali różnic w poziomie funkcjonowania pacjentów na etapach przed i po zastosowaniu profilaktyki OUN, natomiast problemy neurokognitywne pojawiły się po ok. 17 miesiącach od czasu postawienia diagnozy - podczas etapu podtrzymującego, który poprzedzony był zastosowaniem radioterapii uwzględnionej w tym programie leczenia. W przeprowadzonych badaniach własnych o charakterze poprzecznym, wśród dzieci leczonych wyłącznie chemioterapią nie potwierdziły się dane uzyskane przez badaczy, przy czym czas trwania leczenia w grupie dzieci w trakcie terapii podtrzymującej był zbliżony do tego z badań Chidambaram i in. (2014) – wynosił około 15 miesięcy. Jednak różnice mogły się zaznaczyć w związku z odmiennością zastosowanych programów leczenia. Z kolei badania przeprowadzone przez Halsey i in. (2011) podłużne badania nie wykazały różnic w poziomie funkcji poznawczych pacjentów z ALL po upływie 5 miesięcy leczenia, natomiast obniżenie ilorazów inteligencji stwierdzono po upływie 3 i 5 lat od rozpoczęcia terapii.

Wykazane w badaniach własnych zróżnicowanie z uwagi na wiek wyników uzyskanych w wystandaryzowanych metodach umożliwiających ocenę rozwoju i inteligencji w zakresie zdolności percepcji wzrokowej, kompetencji językowych w aspekcie mowy biernej oraz ilorazu inteligencji skryzalizowanej zostało potwierdzone również w grupie dzieci zdrowych. W obydwu grupach w wymienionych aspektach dzieci młodsze uzyskują niższe rezultaty niż dzieci starsze, co może wskazywać na typowe właściwości rozwoju poznawczego dzieci w tym okresie życia. W związku z tym, że wiek 6-8 lat wiąże się z wkraczaniem w nowy etap

i podjęciem nowej roli – ucznia, to uczenie się i zdobywanie wiedzy stanowią podstawowy rodzaj aktywności dziecka, w przeciwieństwie do wcześniejszych etapów, kiedy była to zabawa (Kołodziejczyk, 2015), co może przekładać się na wzrost kompetencji, których rozwój warunkowany jest środowiskowo. W obrębie grupy klinicznej dzieci młodsze osiągają niższe rezultaty od dzieci starszych w zakresie umiejętności matematycznych, przy czym w grupie kontrolnej aspekt umiejętności matematycznych był na granicy istotności statystycznej, co może wskazywać, że tendencja w układzie wyników w obydwu grupach jest zbliżona. Natomiast młodsze dzieci z ALL osiągają niższy niż starsi pacjenci iloraz inteligencji ogólnej, przy czym dotychczasowe badania sugerują, że dzieci młodsze narażone są głównie na występowanie większych niż dzieci starsze problemów w zakresie uwagi, większej impulsywności i nadaktywności (Jacola i in., 2016), problemów w aspekcie pamięci (Conklin i in., 2012) czy funkcji wykonawczych (Walsh i in., 2015), a problemów w tych aspektach nie potwierdzono w przeprowadzonych badaniach wśród młodszych dzieci. Niższy iloraz inteligencji ogólnej w badaniach własnych wśród dzieci młodszych z ALL może jednak sugerować występowanie podkreślanych w literaturze obserwacji, że dzieci poniżej 5. roku są w większym stopniu narażone na występowanie problemów poznawczych (Campbell i in., 2007), przy czym w niniejszych badaniach można mówić jedynie o niższym poziomie ilorazu w stosunku do dzieci starszych, a nie o występowaniu deficytów w tej grupie pacjentów.

Wiek okazał się również różnicować poziom funkcjonowania dzieci z ALL w zakresie funkcji wykonawczych, zarówno w obrębie ich „zimnego”, jak i „gorącego” aspektu. Z rozwojowego punktu widzenia taki wynik nie zaskakuje, jednak z uwagi na kliniczno-eksperymentalny charakter prób ważne wydaje się sprawdzenie, czy wystąpią różnice w grupach wyodrębnionych z uwagi na wiek w grupie klinicznej. Dane uzyskane w badaniach własnych wskazują, że dzieci młodsze w porównaniu ze starszymi wykazują niższy poziom rozwoju „zimnych” funkcji wykonawczych w zakresie: przełączania, hamowania, a także w sytuacji zadaniowej, która wymaga jednoczesnego zaangażowania procesów hamowania i przełączania oraz przełączania w warunkach dystrakcji. Wykazują również mniejszą sprawność w zakresie zadań kontrolnych oceniających szybkość psychomotoryczną. Podobne zróżnicowanie z uwagi na grupę wiekową stwierdzono również w zakresie poziomu rozwoju „gorących” funkcji wykonawczych – starsza grupa wiekowa posiada wyższy poziom umiejętności regulowania zachowań emocjonalnych niż młodszy pacjenci. Podobne różnice stwierdzono w grupie kontrolnej, co jest efektem zmian rozwojowych w zakresie tych funkcji i odpowiada tendencjom opisywanym przez autorów metod oryginalnych (Espy i in., 2006; Espy, Cwik, 2004; Espy, 1997; Kerr i Zelazo, 2004; Zelazo, 2006).

Badania własne wykazały, że płeć w umiarkowanym stopniu różnicuje wyniki pacjentów w zakresie uwagi selektywnej. Dziewczynki z ALL szybciej i bardziej skutecznie niż chłopcy z takim rozpoznaniem radzą sobie z przeszukiwaniem zbioru elementów pod kątem określonych w instrukcji cech. W grupie kontrolnej nie wykazano zróżnicowania poziomu uwagi selektywnej ze względu na płeć, co wskazuje, że związek między płcią a poziomem uwagi selektywnej jest charakterystyczny dla pacjentów z ALL. Wyniki te nie są spójne z danymi prezentowanymi w literaturze przedmiotu, ponieważ większość badań wskazuje, że to dziewczynki w większym stopniu niż chłopcy narażone są na neurotoksyczność prowadzonego leczenia, wykazując niższy niż chłopcy poziom funkcjonowania między innymi w aspekcie uwagi (Buizer i in., 2005; Temming i Janney, 2010), co wyjaśniane jest zróżnicowanym tempem dojrzewania układu nerwowego w zakresie przyrostu istoty białej (u dziewczynek wolniejsze tempo; De Bellis i in., 2001). Przeprowadzone przez Buizer i in. (2005) badania dotyczą ozdrowieńców w kontekście odległych efektów terapii ALL stosowanej w dzieciństwie, natomiast badania własne obejmują dzieci będące w trakcie leczenia. Chidambaram i in. (2014) nie stwierdzili różnic w poziomie funkcji poznawczych dziewcząt i chłopców, badając pacjentów trzykrotnie w toku prowadzonego leczenia. Natomiast Zareifar, Shoushtari, Abrari i Haghpanah (2019) w badaniach dzieci i nastolatków zdiagnozowanych między 6. a 18. rokiem życia w trakcie leczenia lub w okresie remisji ALL (leczonych wyłącznie chemioterapią lub chemioterapią i terapeutycznie radioterapią u dzieci z nacieczeniem OUN blastami), wykazali, że to właśnie chłopcy z młodszej grupy wiekowej (poniżej 12. roku życia) przejawiają trudności w zakresie uwagi w porównaniu ze zdrowymi rówieśnikami. Krawczuk-Rybak i in. (2012) wykazali u dziewcząt po zakończonym leczeniu ALL wyższy iloraz inteligencji w skali bezsłownej WISC-R lub WAIS-R w stosunku do chłopców. Autorzy wskazują, że stosowane leczenie i neurotoksyczność z nim związana, odmienny wzorzec dojrzewania OUN u dziewcząt i chłopców, mogą przyczynić się do zmiany trajektorii rozwojowej funkcji poznawczych, zmieniając wzorzec funkcjonowania poznawczego dzieci, który w momencie narażenia na czynnik toksyczny może nie być obserwowany.

Ponadto jak wykazała analiza wyników badań własnych, obraz zróżnicowania poziomu funkcjonowania dzieci z ALL w zakresie pamięci wzrokowo-przestrzennej z uwagi na interakcję czynników etap leczenia i płeć oraz wiek i płeć jest różny w badanych grupach pacjentów. Wśród dzieci będących w trakcie protokołu II, czyli po zastosowaniu leczenia ukierunkowanego na OUN, chłopcy wykazują wyższy niż dziewczynki poziom pamięci wzrokowo-przestrzennej, jednak na kolejnym etapie leczenia różnice międzypłciowe nie

zaznaczają się. Natomiast w grupie dzieci młodszych to dziewczynki posiadają wyższy poziom zdolności krótkotrwałego zapamiętywania informacji obrazowych. Z uwagi na niewielkie liczebności w podgrupach uwzględniających interakcję czynników dane należy interpretować z ostrożnością, nie wykluczając różnic indywidualnych występujących pomiędzy chłopcami a dziewczynkami w tych podgrupach.

Hipoteza 3: Czynniki medyczne (grupa terapeutyczna, immunofenotyp ALL) różnicują wzorzec funkcjonowania poznawczego dzieci leczonych z powodu ALL.

Przeprowadzona jakościowa analiza poziomu funkcjonowania poznawczego dzieci z ALL w zakresie jego zróżnicowania ze względu na grupę terapeutyczną czy immunofenotyp ALL, nie pozwala na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków (brak możliwości przeprowadzenia statystycznych analiz z uwagi na duże zróżnicowanie w zakresie liczebności w grupach), a jedynie wychwycenie pewnych tendencji w układzie wyników. Pacjentów z ALL zaliczanych do grup terapeutycznych pośredniego ryzyka wznowy jest najwięcej w stosunku do liczby pacjentów w grupach standardowego i pośredniego ryzyka wznowy – zgodnie z danymi prezentowanymi w literaturze rozkład procentowy liczebności pacjentów w poszczególnych grupach wynosi odpowiednio: standardowe ryzyko (SR) – 13%, pośrednie ryzyko (IR) – 66%, a wysokie ryzyko (HR) – 21% (Campbell, Castillo i in., 2009). Rozkład w badaniach własnych w poszczególnych grupach terapeutycznych jest zbliżony do tego, prezentowanego w literaturze i wynosi: SR – 10%, IR – 71% i HR – 18%. W przypadku immunofenotypu ostrej białaczki limfoblastycznej Szczepański (2011) podaje, że ALL z prekursorów limfocyta B występuje u ok. 80-85% pacjentów, a ALL z linii komórek T diagnozowana jest u ok. 15-20% dzieci. W badaniach własnych rozkład wyniósł: BCP-ALL – 95%, natomiast T-ALL – 5%, co podyktowane było dostępnością pacjentów. Zatem w dalszej części podsumowane zostaną jedynie najważniejsze tendencje w układzie różnic pojawiające się między grupami. Zróżnicowanie wyników z uwagi na rodzaj grupy terapeutycznej w zakresie zastosowanych metod pozwalających ocenić poziom rozwoju i inteligencji pokazuje, że pacjenci z grupy wysokiego ryzyka wznowy ALL wykazują relatywnie wyższy od pacjentów z pozostałych dwóch grup poziom funkcjonowania w zakresie zdolności percepcji wzrokowej, a także pod względem kompetencji rozumowania logiczno-matematycznego, koordynacji wzrokowo-ruchowej, mowy biernej oraz słownika. Grupa standardowego ryzyka stosunkowo najlepiej radziła sobie w zadaniach wymagających kompetencji językowych w obszarze mowy czynnej. Pod względem wytrwałości w pracy zadaniowej najslabiej radzą sobie pacjenci z grupy wysokiego ryzyka. Natomiast grupa

pacjentów pośredniego ryzyka wznowy w porównaniu z pacjentami z grupy standardowego i wysokiego ryzyka wykazała niższy poziom funkcjonowania w aspekcie uwagi, pamięci i przetwarzania informacji wyobraźniowych, a także relatywnie niższe w porównaniu z pozostałymi grupami ilorazy inteligencji: ogólnej, skryzalizowanej i płynnej.

W przypadku prób eksperymentalnych umożliwiających ocenę funkcji wykonawczych interpretacja rezultatów jest problematyczna z uwagi na brak możliwości odniesienia wyników do norm. Pacjenci z grup standardowego i pośredniego ryzyka uzyskali zbliżone, relatywnie słabsze niż w przypadku pacjentów z grupy wysokiego ryzyka wyniki w zakresie „zimnych” i „gorących” funkcji wykonawczych. Pacjenci pośredniego wykazali relatywnie słabsze rezultaty w zakresie jednego aspektu – szybkości psychomotorycznej. Uzyskane tendencje w układzie wyników mogą być związane z wyższym średnim wiekiem pacjentów z grupy HR, co przy braku odniesienia do norm jest problematyczne w interpretacji.

Grupy pacjentów różniły się pod względem socjodemograficznym i medycznym. Pacjenci z grupy wysokiego ryzyka byli najstarsi (co nie przekłada się na interpretację w znormalizowanych skalach, a jedynie na interpretację prób eksperymentalnych), również w momencie rozpoznania. Ponadto pacjenci z grupy HR byli najdłużej leczeni, a także przyjęli największą liczbę dawek chemioterapii dokanałowo, w związku z czym można by założyć (zgodnie z danymi prezentowanymi w literaturze; Zająć-Spychała, 2014), że to właśnie w tej grupie wystąpi niższy poziom funkcjonowania w stosunku do dwóch pozostałych grup.

Dane przedstawione w literaturze wskazują, że pacjenci HR w porównaniu z pacjentami z pozostałych grup terapeutycznych wykazują niższy iloraz inteligencji ogólnej oraz zaburzenia uczenia się (Zająć-Spychała, 2014). Z kolei badania Bhojwani i in. (2014) i Jacola i in. (2016) wskazują, że większe ryzyko pojawienia się następstw w postaci deficytów kognitywnych występuje wśród dzieci z grup IR i HR w stosunku do dzieci z grupy SR. Natomiast dane te obejmują dzieci leczone programami terapeutycznymi, które zakładały stosowanie radioterapii u wszystkich pacjentów z grupy HR. Pacjenci HR w badaniach własnych (leczeni zgodnie z ALL IC-BFM 2009) nie przyjmowali radioterapii, a leczeni byli wyłącznie chemioterapią. To właśnie zastosowanie radioterapii zostało uznane za największy czynnik ryzyka wystąpienia deficytów poznawczych w efekcie leczenia ALL (Anderson i in., 2004; Langer i in., 2002; Schatz i in., 2000; Zająć-Spychała, 2014; Zająć-Spychała i in., 2017), dlatego też w kolejnych programach jej zastosowanie jest stopniowo ograniczane na rzecz zintensyfikowanej chemioterapii. Ponadto z uwagi na występujące duże zróżnicowanie wyników w nielicznej grupie średnia arytmetyczna nie jest miarodajnym wskaźnikiem poziomu funkcjonowania. Niższy poziom funkcjonowania kognitywnego w badaniach własnych

w grupie IR w porównaniu do SR w wybranych aspektach funkcjonowania kognitywnego jest zgodny z tendencją prezentowaną w literaturze (Bhojwani i in., 2014; Jacola i in., 2016), natomiast jednocześnie w wielu aspektach wyższy u pacjentów HR niż w grupach IR i SR. Uzyskana w badaniach własnych tendencja jest ciekawa, jednak wymaga ona zweryfikowania w dalszych badaniach przeprowadzonych w grupie, której liczebności pozwolą na przeprowadzenie porównań statystycznych pomiędzy grupami wyodrębnionymi ze względu na rodzaj terapii, do której zostali zakwalifikowani.

W przypadku zróżnicowania poziomu funkcjonowania poznawczego z uwagi na immunofenotyp pacjentów z ALL możliwe było jedynie przedstawienie opisu grupy z BCP-ALL, a na ich tle zaprezentowanie rezultatów dwóch pacjentów z T-ALL, co uwarunkowane było niewielką liczebnością w grupie pacjentów T-ALL. Wyniki należy interpretować z ostrożnością. Analiza rezultatów uzyskanych w metodach umożliwiających ocenę rozwoju i inteligencji wskazuje, że większość wyników uzyskanych przez pacjentów BCP-ALL i T-ALL mieści się w obszarze wyników przeciętnych. Różnice zaznaczają się pod względem wytrwałości w pracy zadaniowej, w zakresie której to pacjenci z BCP-ALL i jeden z pacjentów T-ALL uzyskali niski rezultat. Natomiast drugi pacjent z T-ALL uzyskał wynik przeciętny w zakresie wytrwałości, natomiast niski rezultat osiągnął pod względem zdolności selektywności uwagi. Pomimo, że ilorazy inteligencji dwójki dzieci z T-ALL mieszczą się w obszarze wyników przeciętnych, są one nieco niższe od ilorazów dzieci z BCP-ALL, co może sugerować występowanie tendencji w układzie wyników.

Wyniki prób eksperymentalnych są trudne do interpretacji z uwagi na brak norm. Natomiast można stwierdzić, że Dziecko 2 z T-ALL, pod względem danych socjodemograficznych wykazywało zbliżony wiek i wiek rozpoznania do dzieci z BCP-ALL, ale pod względem czynników medycznych można zauważyć różnice – w krótszym czasie leczenia Dziecku 2 z T-ALL podano większą liczbę dawek chemioterapii dokanałowo. Poziom funkcji wykonawczych tego dziecka plasuje się na relatywnie zbliżonym do średnich uzyskiwanych przez dzieci z BCP-ALL. Dziecko 1 było młodsze w momencie badania i rozpoznania, czas prowadzonego leczenia był krótszy, ale również przyjęło większą liczbę dawek chemioterapii podanej dokanałowo niż grupa dzieci z BCP-ALL. Na podstawie rezultatów Dziecka 1 z T-ALL można przypuszczać, że wykazuje jeszcze trudności w zakresie hamowania reakcji, przełączania, giętkości poznawczej, czy też kontroli impulsów i afektu, przy czym w wieku 3 lat funkcje te dopiero zaczynają się rozwijać (Espy, 1997; Smidts, Jacobs, Anderson, 2004). Na podstawie wyników trudno jednoznacznie określić, czy jest to poziom charakterystyczny dla dzieci w tym wieku, czy wiąże się z opóźnieniem rozwoju funkcji

wykonawczych w wyniku bardziej intensywnego leczenia u dzieci z T-ALL, czy też mieści się w obszarze różnic indywidualnych w przebiegu rozwoju funkcji poznawczych.

W literaturze brakuje badań uwzględniających immunofenotyp jako czynnik różnicujący poziom funkcjonowania poznawczego, a badacze koncentrują się na rodzaju i intensywności prowadzonego leczenia. Uwzględniając fakt, że dzieci z T-ALL wymagają bardziej intensywnej terapii (Campbell, Castillo i in., 2009) tendencja w układzie wyników (głównie tych stanowiących odniesienie do norm) jest spójna z danymi prezentowanymi w literaturze przedmiotu – większa intensywność chemioterapii wiąże się z wystąpieniem następstw neuropsychologicznych, w tym deficytów funkcji wykonawczych, uwagi (Buizer i in., 2005), obniżenia ilorazu inteligencji w skali bezsłownej (Iuvone i in., 2002). Interpretacja tych danych wymaga jednak dużej ostrożności i wymaga weryfikacji w badaniach z udziałem bardziej licznej grupy dzieci z T-ALL, dając możliwość przeprowadzenia odpowiednich porównań.

Hipoteza 4: Występowanie powikłań w trakcie leczenia różnicuje wzorzec funkcjonowania poznawczego dzieci leczonych z powodu ALL.

Badania własne wykazały, że obecność powikłań w toku prowadzonego leczenia różnicuje funkcjonowanie poznawcze dzieci z ALL w obrębie zdolności percepcji wzrokowej, mowy czynnej, mowy biernej i wytrwałości. Najsilniejszy efekt stwierdzono w zakresie mowy biernej. Dzieci, które doświadczyły powikłań w toku leczenia w porównaniu z tymi, u których one nie wystąpiły, wykazują wyższy poziom funkcjonowania w zakresie zdolności różnicowania bodźców wizualnych, kompetencji językowych w zakresie nadawania i rozumienia mowy, a niższy pod względem umiejętności kontynuowania aktywności pomimo występujących przeszkód. Kielar-Turska (2015) wskazuje, że kluczową rolę w rozwijaniu kompetencji językowych u dzieci odgrywają rodzice, opiekunowie, a później nauczyciele. Uwzględniając fakt, że środowisko szpitalne staje się dla dzieci z ALL miejscem długotrwałego pobytu, może ono stać się jednym ze źródeł kształtujących kompetencje językowe pacjentów. Doświadczenie przez pacjentów powikłań w toku prowadzonego leczenia niesie ze sobą konieczność zmagania się z dodatkowymi obciążeniami związanymi z leczeniem, przyjmowaniem nowych leków, co może wiązać się ze zwiększoną koncentracją rodziców i personelu medycznego na dziecku, większą częstotliwością prowadzonych z dzieckiem rozmów na temat stanu ich zdrowia. To z kolei przekładać się może na zwiększenie zasobów dzieci w zakresie umiejętności językowych. Natomiast obecność powikłań w toku leczenia może się wiązać jednocześnie z doświadczaniem bólu, zmęczenia, osłabienia, wystąpieniem

nudności czy wymiotów (Perek, Dembowska-Bagińska, 2018), co może przekładać się na mniejszą gotowość dzieci z tej grupy do podejmowania zadań wymagających zaangażowania poznawczego.

Wystąpienie powikłań podczas prowadzonego leczenia różnicuje również poziom rozwoju „gorących” funkcji wykonawczych. Dzieci, u których wystąpiły powikłania w toku terapii wykazują wyższy poziom zdolności regulowania afektu. Natomiast w obrębie „zimnych” funkcji wykonawczych uzyskano niejednoznaczne wyniki. Pacjenci doświadczający powikłań wykazują w porównaniu z pacjentami, u których one nie występują, większą giętkość i elastyczność poznawczą. W zadaniach polegających na łączeniu punktów, oceniających szybkość psychomotoryczną oraz zdolność przełączania się u dzieci, które doświadczyły powikłań w toku leczenia obserwowano większą sprawność wykonania. Natomiast w zadaniu, którego wykonanie jednocześnie angażuje przełączanie się i hamowanie stwierdzono w tej grupie pacjentów większą poprawność niż w grupie dzieci, u których powikłania nie wystąpiły. W pozostałych wskaźnikach „zimnych” funkcji wykonawczych nie wykazano różnic między pacjentami. Uwzględnienie w analizie średniego wieku dzieci w obrębie grup wskazuje, że dzieci, u których wystąpiły powikłania są starsze od dzieci, u których one nie pojawiły się. W związku z czynnikiem rozwojowym można oczekiwać, że poziom wykonania zadań będzie wyższy w grupie dzieci starszych (Espy i in., 2006; Espy, Cwik, 2004; Espy, 1997; Kerr i Zelazo, 2004; Zelazo, 2006), czyli tej doświadczającej efektów ubocznych leczenia. Biorąc pod uwagę różnicę wieku dzieci w poszczególnych grupach trudno jednoznacznie określić czy samo doświadczenie powikłań w trakcie leczenia różnicuje poziom funkcji wykonawczych, czy jest to związane raczej z różnicami w zakresie wieku badanych dzieci, co przekłada się na różnice w rozwoju funkcji wykonawczych.

6.1.3. Czynniki medyczne i socjodemograficzne determinujące poziom funkcjonowania poznawczego dzieci z ALL

Ostatni etap przeprowadzonych analiz koncentrował się na poszukiwaniu zmiennych socjodemograficznych i medycznych, które determinują poziom funkcjonowania poznawczego badanych dzieci z rozpoznaniem ostrej białaczki limfoblastycznej. W tym celu analizie poddano wyniki grupy klinicznej, a rezultaty uzyskane przez dzieci zdrowe posłużą jako kontekst dla interpretacji wyników dzieci z ALL w zakresie determinowania poziomu funkcji poznawczych z uwagi na zmienne socjodemograficzne.

Hipoteza 5: Poziom funkcjonowania poznawczego dzieci z ALL jest związany z czasem trwania leczenia.

Hipoteza 6: Poziom funkcjonowania poznawczego dzieci z ALL jest skorelowany z intensywnością leczenia wyrażoną liczbą punkcji lędźwiowych wraz z podaniem dokanałowo chemioterapii (MTX lub terapia trójlekowa) w ramach profilaktyki OUN.

W zakresie czynników medycznych, badania własne wykazały umiarkowaną zależność pomiędzy wybranymi aspektami funkcjonowania poznawczego a czasem trwania oraz intensywnością prowadzonego leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci. W przypadku czasu trwania leczenia stwierdzono zależności z długotrwałą pamięcią słuchową, kompetencjami językowymi w zakresie rozumienia mowy oraz „gorącymi” funkcjami wykonawczymi. Dłuższy czas trwania choroby nowotworowej u dzieci wiązał się z wyższym poziomem funkcjonowania w wymienionych zdolnościach i kompetencjach, natomiast w żadnym z aspektów kognitywnych długość prowadzonego leczenia nie korelowała istotnie z osłabieniem funkcjonowania pacjentów z ALL, co nie potwierdza doniesień z literatury. Z kolei większa intensywność stosowanego leczenia u dzieci z ALL w postaci większej liczby dawek chemioterapii dokanałowej determinował wyższy poziom funkcjonowania w zakresie długotrwałej pamięci słuchowej, kompetencji językowych w zakresie mowy czynnej i biernej, „gorących” funkcji wykonawczych, a także wyższy iloraz inteligencji skryzalizowanej. Większa intensywność terapii przeciwnowotworowej korelowała również z wyższym poziomem funkcjonowania w zakresie pojedynczych wskaźników „zimnych” funkcji wykonawczych takich, jak poprawność wykonania w zadaniu sprawdzającym zdolność przełączania się oraz liczba posortowanych kart w zadaniu wymagającym elastycznego dostosowywania się do zmieniających się reguł na podstawie materiału bodźcowego.

Doniesienia z literatury wskazują, że pogorszenie funkcjonowania kognitywnego po zastosowaniu radioterapii ma charakter postępujący, w związku z czym wraz upływem czasu od jej zastosowania obserwuje się u ozdowieńców stopniową deteriorację funkcji poznawczych (Cousens i in., 1988; Moore i in., 1991). W odniesieniu do chemioterapii również liczne prace wykazują, że problemy w obszarze kognitywnym ujawniają się dopiero w postaci odległych efektów, już po zakończonym leczeniu przeciwnowotworowym (Halsey i in., 2011; Harila i in., 2009; Jacola i in., 2016; Liu i in., 2018; Zhou, Zhuang, Lin, Michelson, Zhang, 2019). W badaniach własnych natomiast nie potwierdzono, by występujące u dzieci z ALL trudności w zakresie funkcjonowania poznawczego narastały wraz z czasem trwania

prowadzonego leczenia, jednak badaniami objęto wyłącznie dzieci będące w trakcie terapii, co daje możliwość sprawdzenia jedynie zależności między czasem trwania leczenia a poziomem funkcji kognitywnych dzieci w toku stosowanej chemioterapii, bez możliwości oceny odroczonego efektu. Ciekawym byłoby porównanie wyników dzieci z ALL objętych niniejszymi badaniami z rezultatami grupy dobranych parami ozdowieńców leczonych w przeszłości programem ALL IC-BFM 2009, co dałoby możliwość sprawdzenia, czy stosowane leczenie wiąże się z występowaniem odległych problemów w zakresie funkcji poznawczych.

W badaniach własnych nie potwierdzono prezentowanych w literaturze przedmiotu wyników, wskazujących, że większa intensywność prowadzonego leczenia wiąże się z występowaniem deficytów w funkcjonowaniu poznawczym lub obniżeniem poziomu funkcjonowania, przy czym większość badań obejmuje odległe efekty. Z kolei badania prowadzone wśród ozdowieńców przez Buizer i in. (2005) wskazują, że u dzieci w okresie remisji ALL trwającej co najmniej rok występujące problemy uwagowe wiązały się z intensywnością podanej chemioterapii – w przypadku dzieci, u których stosowano mniej intensywnej chemioterapii wystąpiły jedynie problemy z przerzutnością uwagi, a u dzieci leczonych zintensyfikowaną chemioterapią – poza trudnościami w zakresie przerzutności uwagi, problemy w jej podtrzymywaniu i kontroli wzrokowo-motorycznej. Badacze ci oceniali jednak intensywność chemioterapii podawanej dożylnie, natomiast nie sprawdzano korelacji pomiędzy liczbą punkcji podanych dokanałowo a poziomem funkcji uwagowych. Z kolei Liu i in. (2018) – w przeprowadzonych badaniach podłużnych wykazali, że odległe deficyty wykonawcze u dzieci były związane z większymi dawkami metotrekstatu podawanymi dożylnie i dokanałowo. Większa dawka MTX podawanego dożylnie w toku leczenia związana była w badaniach przeprowadzonych przez Krawczuk-Rybak i in. (2012) z niższym wynikiem w zakresie czynnika Pamięć i Odporność na Dystraktory z WISC-R lub WAIS-R u ozdowieńców po przebytej terapii ALL wyłącznie chemioterapią. Również w badaniach ozdowieńców z ALL Iuvone i in. (2002) wykazali w przypadku dzieci leczonych radioterapią i chemioterapią, że większa liczba podanych pacjentom dokanałowo dawek MTX związana była z niższym poziomem funkcji kognitywnych oraz obecnością zwapnień w okolicach śródmózgowych. Natomiast Spiegler i in. (2006) w badaniach retrospektywnych wśród ozdowieńców z grupy wysokiego ryzyka ALL wykazali, że podawana w skojarzeniu z chemioterapią dooponową dawka MTX stosowanego dożylnie (wysoka lub bardzo wysoka) nie różnicowała pacjentów pod kątem ich funkcjonowania poznawczego, które mieściło się w granicach wyników typowych dla wieku (w odniesieniu do norm). Wśród badań

weryfikujących zależność między intensywnością zastosowanej chemioterapii a poziomem funkcji kognitywnych Carey i in. (2007) wykazali, że nasilenie stwierdzonych w badaniu podłużnym u pacjentów z ALL w pierwszym roku prowadzonego leczenia trudności w zakresie pamięci roboczej i umiejętności niewerbalnych jest związane z dawką MTX podawanego pacjentom dożylnie. Badania własne również obejmowały dzieci, które były w trakcie leczenia, ale intensywność chemioterapii oceniana była nie na podstawie dawki chemioterapii podawanej dożylnie jak w badaniach Carey i in. (2007), ale w postaci liczby podanych dokanałowo dawek chemioterapii. Co oznacza, że różnice metodologiczne mogą wiązać się ze zróżnicowaniem uzyskanych wyników.

Badania własne wykazały ciekawe i niespotykane dotąd w innych badaniach zależności ukazujące poprawę w obszarze niektórych funkcji poznawczych związaną z większą liczbą punkcji lędźwiowych z podaniem chemioterapii oraz czasem prowadzonego leczenia. Dłuższy czas trwania choroby wiąże się z coraz większą liczbą procedur, badań i obstrzeżeń, którym mały pacjent jest zmuszony się podporządkować, a także z koniecznością życia w sali szpitalnej, co powoduje, że ograniczane są podstawowe potrzeby rozwojowe okresu dzieciństwa, jakimi według Brzezińskiej, Batkowskiego, Kaczmarek, Włodarczyka i Zameckiej (2011) są zabawa i aktywność, a pacjenci – zmuszani do podporządkowania się i nauczania funkcjonowania w nowych warunkach. Maciarz (2006) podkreśla, że dla dziecka przewlekle chorego bardzo dotkliwym obciążeniem jest właśnie ograniczenie aktywności psychoruchowej, co może być efektem samej choroby, jak i wynikać z procesu leczenia. W przypadku intensywności leczenia, wzrost w zakresie „gorących” funkcji wykonawczych rozpatrywać można z punktu widzenia przeprowadzenia samej procedury medycznej (punkcji lędźwiowej), a nie tylko neurotoksyczności terapii. Zabieg ten niesie ze sobą konieczność bezwzględnego dostosowania się przez dziecko do procedur i wymogów związanych z jego przeprowadzeniem i rekonwalescencją kilka godzin później. Wymaga to uruchomienia przez dziecko zdolności regulacyjnych, które w przypadku małych pacjentów niejednokrotnie wykraczają poza ich możliwości rozwojowe. W takim rozumieniu, wpisywać się to może w koncepcję potraumatycznego wzrostu (Cieślak, Bidzan, 2015; Ogińska-Bulik, 2012) jako wystąpienie pozytywnych zmian w sferze „gorących” funkcji wykonawczych, co wiąże się z dłuższym czasem trwania leczenia oraz większą liczbą przeprowadzonych nakłuć lędźwiowych wraz z podaniem chemioterapii dokanałowo.

Natomiast wzrost poziomu kompetencji językowych w toku prowadzonego leczenia u dzieci z ALL może potwierdzać opisane wcześniej wnioski dotyczące udziału długotrwałego procesu leczenia, które z jednej strony może wiązać się z ograniczeniem doświadczeń

społecznych dziecka, a z drugiej - może przyczynić się do stymulowania rozwoju tych kompetencji. Rodzice czy opiekunowie pacjentów na czas trwania hospitalizacji, czy też opieki sprawowanej nad dzieckiem w domu - w trakcie leczenia podtrzymującego, są zmuszeni do zrezygnowania z pracy zawodowej i innych codziennych obowiązków, co daje możliwość większej koncentracji na dziecku, większą przestrzeń do prowadzenia wspólnych rozmów, zabaw i aktywności. Ponadto rodzice i opiekunowie w większym stopniu dbają o atmosferę panującą w rodzinie, co sprzyja zespalaniu członków rodziny i wzajemnemu porozumiewaniu się (Antoszevska, 2006), co przekładać się może na poziom kompetencji językowych.

Wzrost poziomu długotrwałej pamięci słuchowej w toku prowadzonego leczenia, czyli tego aspektu, który u dzieci z ALL w porównaniu ze zdrowymi rówieśnikami jest niższy, można wyjaśnić, odwołując się do opisu przedstawionego przez autorki metod - Fecenec, Jaworowską, i Matczak (2015) oraz Jaworowską, Matczak i Fecenec (2012). Autorki podkreślają, że dla poziomu wykonania testu Pamięć słuchowa istotne znaczenie mają kompetencje społeczno-emocjonalne oraz językowe, w związku z czym należy uwzględnić te aspekty przy interpretacji poziomu długotrwałej pamięci słuchowej. Biorąc pod uwagę fakt, że poziom kompetencji językowych oraz „gorących” funkcji wykonawczych (związanych z regulacją afektu) wzrasta wraz z czasem trwania leczenia i intensywnością chemioterapii, można przypuszczać, że to właśnie te komponenty przyczyniają się do wzrostu poziomu długotrwałej pamięci słuchowej w grupie dzieci z ALL w trakcie trwania terapii przeciwnowotworowej.

Hipoteza 7: Istnieje zależność pomiędzy stanem funkcji poznawczych a aktualnym wiekiem dzieci z ALL oraz ich wiekiem w momencie rozpoczęcia leczenia

Przeprowadzone przez autorkę badania wskazały na występowanie zależności pomiędzy wybranymi aspektami funkcjonowania poznawczego a wiekiem i wiekiem w momencie rozpoznania. Stwierdzono, że wraz z wiekiem dzieci z ALL poprawia się ich poziom funkcjonowania w zakresie percepcji wzrokowej, koordynacji wzrokowo-ruchowej, umiejętności matematycznych, a także wzrasta iloraz inteligencji skrytalizowanej. Wskaźnikami tych aspektów funkcjonowania poznawczego są wyniki przeliczone oraz ilorazy inteligencji, które stanowią odniesienie do norm, co wskazuje na wzrost poziomu zdolności i kompetencji wraz z wiekiem badanych. W przypadku analiz przeprowadzonych w obrębie wieku w momencie rozpoznania ALL u dzieci stwierdzono takie same jak w przypadku aktualnego wieku zależności. Analiza wyników grupy kontrolnej wskazuje na występowanie wśród dzieci zdrowych podobnych zależności poszczególnych aspektów funkcjonowania poznawczego i wieku osób badanych. Wraz z wiekiem wzrasta u dzieci zdrowych poziom

funkcjonowania w zakresie percepcji wzrokowej, koordynacji wzrokowo-ruchowej, rozumowania logiczno-matematycznego, wytrwałości oraz iloraz inteligencji skryształizowanej. Wskazywać to może na omawiane już w niniejszej pracy występowanie typowych właściwości w rozwoju poznawczym, które dzieci wykazują wraz z wiekiem i wkroczeniem w okres wczesnoszkolny (Kołodziejczyk, 2015).

Wykazano również, że wiek nie tylko różnicuje, ale i determinuje poziom rozwoju „zimnych” i „gorących” funkcji wykonawczych. W zakresie przeprowadzonych prób eksperymentalnych stwierdzono silne i bardzo silne zależności pomiędzy wiekiem (oraz wiekiem w momencie rozpoznania) a poziomem rozwoju funkcji wykonawczych, zarówno ich „zimnego”, jak i „gorącego” aspektu. Wraz z wiekiem (i wiekiem rozpoznania) wzrasta poziom „gorących” funkcji wykonawczych, czyli elastycznej zmiany ocen emocjonalnych przypisywanych określonym bodźcom, a także „zimnych” funkcji wykonawczych w zakresie przełączania, hamowania, jednoczesnego przełączania i hamowania, przełączania w warunkach dystrakcji, a także giętkości i elastyczności poznawczej. Zależności i różnice stwierdzono zarówno w grupie klinicznej, jak i kontrolnej, co jest zgodne z założeniami oryginalnych metod (Espy i in., 2006; Espy, Cwik, 2004; Espy, 1997; Kerr i Zelazo, 2004; Zelazo, 2006), którymi kierowano się, przygotowując próby eksperymentalne.

6.2. PODSUMOWANIE

Przedstawiony projekt stanowi oryginalną pracę badawczą, która umożliwiła uzyskanie wiedzy na temat funkcjonowania poznawczego dzieci leczonych z powodu ostrej białaczki limfoblastycznej wraz z uwzględnieniem czynników medycznych i socjodemograficznych różnicujących i determinujących ich poziom. Projekt ten oparty jest na dotychczasowych danych z literatury i jest próbą aktualizacji doniesień z badań, w tym przeprowadzonych w Polsce wśród dzieci z ALL leczonych poprzednią wersją programu leczenia wśród ozdrowieńców. Uzyskane rezultaty badań własnych pozwalają na lepsze zrozumienie problematyki funkcji kognitywnych małych dzieci w kontekście prowadzonego leczenia.

Zgodnie ze stanowiskiem prezentowanym w części teoretycznej, trudno jest porównywać uzyskane w badaniach własnych wyniki z danymi z literatury z uwagi na różnice w metodologii prowadzonych badań. Badania prezentowane w literaturze obejmują dzieci i młodzież w różnym wieku, a czasem nawet osoby dorosłe, które przeszły terapię ALL w dzieciństwie. Pacjenci leczeni są odmiennymi programami leczenia (z zastosowaniem chemioterapii i/lub radioterapii w różnych dawkach), znajdują się na różnym etapie leczenia

lub są po jego zakończeniu, przy jednoczesnym dużym zróżnicowaniu czasu, jaki upłynął od rozpoznania czy zakończenia leczenia. Prowadzone badania mają charakter podłużny lub poprzeczny. Przyczyną trudności w odniesieniu uzyskanych wyników do wcześniejszych doniesień jest również różnorodność w stosowaniu narzędzi badawczych wykorzystywanych do pomiaru tego samego aspektu funkcjonowania poznawczego, koncentracja na wybranych aspektach funkcjonowania kognitywnego lub stosowanie metod mierzących ogólny poziom funkcjonowania. Zróżnicowany jest również sposób operacjonalizacji, prowadzenia pomiaru funkcji poznawczych, odnoszenia wyników do norm populacyjnych, doboru grupy kontrolnej, którą stanowią dzieci zdrowe lub pacjenci z innymi rodzajami nowotworów, które nie wymagają zastosowania leczenia ukierunkowanego na OUN. W związku z powyższym poszczególni autorzy posługują się odmiennymi sposobami rozumienia i pomiaru funkcji poznawczych, co utrudnia generalizowanie wniosków.

Podsumowując wyniki badań własnych, należy wskazać, że dzieci z ALL wykazują niższy poziom niż dzieci zdrowe w zakresie wybranych aspektów funkcjonowania kognitywnego, takich jak pamięć, uwaga, wytrwałość w pracy zadaniowej, iloraz inteligencji płynnej, czy „zimne” funkcje wykonawcze, natomiast na podstawie przeprowadzonych badań trudno jednoznacznie stwierdzić, czy są to bezpośrednie następstwa prowadzonego leczenia programem ALL IC-BFM 2009 z zastosowaniem wyłącznie chemioterapii podawanej dożylnie i dokanałowo. Uwzględniając fakt, że wyodrębnione w badaniu czynniki medyczne (etap leczenia, intensywność chemioterapii, czas trwania leczenia) nie wiążą się z obniżeniem poziomu funkcjonowania w zakresie tych funkcji poznawczych, które zgodnie z wynikami badań własnych są niższe u dzieci z ALL niż u rówieśników, można przypuszczać, że wpływ na ich poziom mają inne, nieuwzględnione w badaniu zmienne. Jedynie w przypadku wytrwałości w pracy zadaniowej stwierdzono zróżnicowanie z uwagi na występowanie powikłań w toku prowadzonego leczenia (niższy poziom wśród dzieci, u których wystąpiły powikłania). Być może obniżenie poziomu funkcjonowania u pacjentów w zakresie procesów poznawczych, jak: pamięć, uwaga, „zimne” funkcje wykonawcze jest związane z samym narażeniem na neurotoksyczne leczenie (a nie jego intensywnością, etapem, czy czasem trwania), może być spowodowane stanem emocjonalnym w związku z trudną sytuacją, jaką jest choroba, czy hospitalizacja, która wiąże się z oddzieleniem od środowiska rodzinnego, czy też efektem różnic indywidualnych w przebiegu rozwoju poznawczego, związanego ze zróżnicowanym rodzajem i zakresem doświadczeń oraz stymulacji ze strony środowiska, jak również wrodzonym potencjałem intelektualnym. Różnicować wyniki może również poziom przystosowania do choroby, prowadzonego leczenia, hospitalizacji. Ponadto, biorąc pod uwagę

dane z literatury, stopniowe ograniczanie toksyczności stosowanego leczenia w kolejnych programach może też nieść ze sobą coraz mniejsze ryzyko wystąpienia następstw w postaci dysfunkcji poznawczych. Badania własne potwierdzają podkreślane w części teoretycznej niniejszej pracy spostrzeżenia autorów (Raffa i in., 2006), że pojęcia *chemobrain* i *chemofog* są terminami zbyt wąskimi dla określenia deficytów poznawczych u pacjentów nowotworowych, ponieważ są one efektem interakcji różnych czynników, a nie bezpośrednim następstwem stosowanej chemioterapii. Na wieloczynnikowość uwarunkowań przebiegu rozwoju dzieci z chorobą nowotworową (półkulowymi guzami mózgu) zwracała uwagę Maryniak (2000b).

Zgodnie z tym, co wskazuje Maciarz (2006) przewlekła choroba zaburza nie tylko zdrowie dziecka, ale i jego samopoczucie, co wiąże się z zakłóceniem przebiegu rozwoju, stanowi utrudnienie w procesie edukacji i zmienia sytuację rodzinną pacjenta. Badania własne wykazały, że poza stwierdzonym niższym poziomem u dzieci z ALL w zakresie podstawowych funkcji poznawczych w porównaniu do rówieśników, obserwuje się u pacjentów wyższy poziom niż u dzieci zdrowych w zakresie wybranych zdolności i kompetencji (kompetencje językowe w zakresie mowy biernej, rozumowanie pojęciowe i „gorące” funkcje wykonawcze), co z psychologicznego punktu widzenia może stanowić o możliwościach radzenia sobie w sytuacji choroby i adaptacji do niej.

Wyniki badań własnych pozwoliły również na wskazanie czynników i określenie sposobu, w jaki różnicują i determinują poziom wybranych aspektów funkcjonowania poznawczego dzieci z ALL, wśród których istotne znaczenie miały: etap leczenia, wiek, płeć, występowanie powikłań, intensywność i czas trwania leczenia. Natomiast rezultaty te nie potwierdziły kierunku prezentowanych w literaturze tendencji w zakresie wskazywania czynników ryzyka wystąpienia deficytów poznawczych, jak: wiek, płeć, intensywność i czas trwania prowadzonego leczenia. Jedynie w zakresie ilorazu inteligencji ogólnej stwierdzono niższy poziom funkcjonowania wśród młodszych pacjentów z ALL w porównaniu z grupą starszych dzieci z ALL. Wykazano w niniejszych badaniach, że pacjenci z ALL w trakcie protokołu II i leczenia podtrzymującego wykazują wyższy poziom „gorących” funkcji wykonawczych niż ci, będący w trakcie protokołu I, a w zakresie mowy biernej wyższy poziom funkcjonowania stwierdzono u pacjentów, którzy zakończyli intensywne leczenie w porównaniu do tych, którzy są w jego trakcie. Dziewczynki lepiej niż chłopcy radzą sobie w zadaniach wymagających selektywności uwagi. Wśród dzieci młodszych dziewczynki uzyskują wyższe niż chłopcy wyniki w zakresie krótkotrwałej pamięci wzrokowo-przestrzennej, natomiast niższe od chłopców w grupie pacjentów, którzy są w trakcie protokołu

II. W grupie dzieci, u których występowały powikłania w trakcie leczenia obserwuje się niższy poziom wytrwałości, natomiast wyższy – percepcji wzrokowej, kompetencji językowych, „gorących” i wybranych aspektów „zimnych” funkcji wykonawczych. Wraz z czasem trwania leczenia wzrasta poziom długotrwałej pamięci słuchowej, mowy biernej i „gorących” funkcji wykonawczych, natomiast intensywność leczenia determinuje poziom wykonania zadań angażujących długotrwałą pamięć słuchową, kompetencje językowe, „gorące” funkcje wykonawcze, a także wzrost ilorazu inteligencji skryształizowanej. Natomiast wraz z wiekiem i wiekiem rozpoznania wzrasta poziom percepcji wzrokowej, koordynacji wzrokowo-ruchowej, umiejętności matematycznych, iloraz inteligencji skryształizowanej, a także poziom „zimnych” i „gorących” funkcji wykonawczych.

6.3. IMPLIKACJE PRAKTYCZNE

Pomimo wielu badań zagranicznych raportowanych w literaturze przedmiotu opisujących bezpośrednio i odległe konsekwencje w postaci deficytów poznawczych prowadzonego leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci, brakuje badań wśród dzieci, u których terapię prowadzi się z wykorzystaniem programu ALL IC-BFM 2009. W Polsce badania neuropsychologiczne były realizowane wśród dzieci leczonych poprzednią wersją programu – ALL IC-BFM 2002 (Zajac-Spychała, 2014, Zajac-Spychała i in., 2017, 2020). Ponadto niewiele jest badań, które stanowią ocenę funkcjonowania poznawczego dzieci z ALL w trakcie leczenia, większość koncentruje się na ocenie odległych efektów u ozdrowieńców, którzy zazwyczaj są już w okresie adolescencji lub wczesnej dorosłości. W niniejszych badaniach kluczowe i rzadko spotykane w literaturze przedmiotu jest włączenie do badań grupy dzieci poniżej 5. roku życia, co dotychczas autorzy wyjaśniali problemami w doborze metod diagnostycznych w przypadku badania małych dzieci, zwłaszcza tych, służących ocenie neuropsychologicznej. Uzyskane wyniki badań własnych mogą mieć szerokie zastosowanie aplikacyjne. Poznanie wzorców funkcjonowania poznawczego dzieci z ALL jest istotne dla pracy diagnostycznej, jak i terapeutycznej prowadzonej wśród pacjentów pediatrycznych z chorobą nowotworową.

Wprawdzie na podstawie uzyskanych wyników nie można wnioskować o występujących deficytach, czy zaburzeniach rozwoju u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną leczonych wyłącznie chemioterapią, jednak stwierdza się w tej grupie pacjentów niższy niż u rówieśników poziom w zakresie funkcji uwagi, pamięci, wytrwałości w pracy zadaniowej, inteligencji płynnej, czy też „zimnych” funkcji wykonawczych. Biorąc

pod uwagę dane z literatury, które wskazują na fakt, że u dzieci mogą wystąpić odroczone efekty leczenia w postaci deficytów poznawczych (Jacola i in., 2016; Krull, Zhang i in., 2013, Zając-Spychała i in., 2017, 2020) można spodziewać się, że na bazie obniżonych w stosunku do rówieśników podstawowych procesów poznawczych trajektoria dalszego rozwoju, bardziej złożonych procesów może coraz bardziej odbiegać od tej typowej, dlatego ta grupa kliniczna wymaga monitorowania. W związku z postępem, jaki nastąpił w terapii nowotworów wieku dziecięcego bardzo ważne jest usprawnianie procesu włączania pacjentów do życia pozaszpitalnego i troska o minimalizowanie możliwych efektów ubocznych terapii przeciwnowotworowej, co wymaga wielospecjalistycznej opieki na każdym etapie leczenia (Szweda, 2018).

Choć rozwój funkcji poznawczych, w tym funkcji wykonawczych, trwa do około 18.–25. roku życia, to zaczyna się już od 18. miesiąca życia (Kielar-Turska, 2020), a ich najbardziej intensywny rozwój ma miejsce między 3. a 6. rokiem życia, zwłaszcza w zakresie hamowania reakcji i przerzutności uwagi (Espy, 1997). Przekładając to na funkcjonowanie OUN autorzy wskazują, że te obszary mózgu, które są w toku rozwoju z jednej strony są bardziej podatne na urazy lub uszkodzenia niż obszary dojrzałe (Buizer i in., 2005), ale z drugiej umiejętności dziecka w trakcie rozwoju są wrażliwe na oddziaływania ze strony otaczającego dziecko środowiska (Brzezińska, Nowotnik 2012). Badania podłużne przeprowadzone przez Moffitt i in. (2011) wykazały, że na podstawie wskaźników samokontroli w wieku 3-11 lat można przewidywać funkcjonowanie w zakresie pewnych aspektów w dorosłości. Biorąc pod uwagę fakt, że wiek przedszkolny i wczesnoszkolny to czas najbardziej intensywnego rozwoju w tym zakresie, jednocześnie jest to okres najbardziej podatny na zmiany, co jest warunkowane szczególną plastycznością neuronalną i funkcjonalną OUN dzieci (Borkowska, Orylska, 2018). Z uwagi na istotę rozwoju funkcji wykonawczych dla osiągnięć edukacyjnych i tworzenia satysfakcjonujących relacji z rówieśnikami ważne jest szybkie wdrożenie oddziaływań, by móc jak najpełniej wykorzystać możliwości związane z tym okresem (Borkowska, Orylska, 2018). Z kolei selektywność uwagi, która również ulega obniżeniu u dzieci z ALL, jako podstawowa funkcja uwagi jest kluczowym czynnikiem w przebiegu procesów percepcyjnych, pamięci i uczenia się (Potapska, 2017).

Obniżenie poziomu funkcjonowania w stosunku do grupy kontrolnej pokazuje, że w tej grupie klinicznej jest potrzeba zastosowania oddziaływań terapeutycznych lub wspomagających rozwój poznawczy. Z uwagi na to, że nie stwierdzono deficytów, a jedynie obniżenie poziomu funkcjonowania w stosunku do rówieśników, nie jest wskazane prowadzenie rehabilitacji neuropsychologicznej u wszystkich dzieci. Wyodrębnione

w badaniach własnych obszary ulegające obniżeniu u dzieci leczonych programem ALL IC-BFM 2009 w stosunku do rówieśników mogą stanowić podstawę do opracowania narzędzi przesiewowych do oceny funkcji poznawczych pacjentów pediatrycznych z ALL stosowanych w kilku momentach w terapii w celu wyodrębnienia tych dzieci, u których pojawiają się deficyty funkcjonowania poznawczego wymagające wprowadzenia rehabilitacji neuropsychologicznej czy terapii poznawczej. Narzędziami tymi mogliby posługiwać się psychologowie pracujący w oddziałach hemato-onkologii dziecięcej, prowadząc równoległe ze wsparciem psychologicznym i pracą psychoterapeutyczną, również diagnozę i wspomaganie rozwoju poznawczego. Autorzy wskazują, że działania terapeutów i innych specjalistów wspierających dziecko przewlekle chore i jego rodzinę powinny być ukierunkowane nie tylko na wspieranie w reorganizacji ról poszczególnych członków rodziny, wyposażenie ich w konstruktywne sposoby radzenia sobie ze stresem towarzyszącym chorobie dziecka, ale również zwiększanie umiejętności wspomaganie rozwoju dziecka (Pilecka, 2007).

Prowadzona wśród dzieci z ALL ze zdiagnozowanymi problemami poznawczymi rehabilitacja neuropsychologiczna powinna być na bieżąco dostosowywana do aktualnych możliwości i wydolności pacjentów. Wśród dostępnych w Polsce metod terapii czy rehabilitacji poznawczej można wykorzystać program *Instrumental Enrichment* w wersji *Basic* lub *Standard* (w zależności od wieku dziecka) w celu rehabilitacji deficytowych funkcji poznawczych (jeśli takie wystąpią), poprawy funkcjonowania poznawczego w zakresie tych obszarów, które są obniżone, ale również jako wsparcie rozwoju (Borkowska, 2020). Program z uwagi na niedyrektywny charakter mógłby zachęcać dzieci z ALL do podejmowania wysiłku poznawczego, jak i zwiększać poziom refleksyjności pacjentów. W przypadku dzieci powyżej 5. roku życia możliwe byłoby stosowanie w terapii programu dr Neuronowski, zwłaszcza modułów usprawniających pamięć, uwagę i funkcje wykonawcze (Szelaąg, Szymaszek, 2016). Jednak program ten, z uwagi na intensywność, monotoność niektórych zadań i czasochłonność mógłby być zbyt dużym obciążeniem dla pacjentów, aczkolwiek jego zastosowanie byłoby możliwe w okresie po zakończeniu leczenia. Również dla dzieci powyżej 5. roku życia możliwe byłoby wprowadzenie opisywanego przez Daniluk i Markiewicza (2018) programu komputerowego Akademia Umysłu w wersji: UCZEŃ EDU i JUNIOR, który ma na celu usprawnianie procesów poznawczych.

Z uwagi na intensywność prowadzonego leczenia, w trakcie jego trwania wprowadzenie opisanych powyżej metod może być trudne. Dlatego bardzo ważne wydaje się, by standardem opieki było uwrażliwianie rodziców pacjentów pediatrycznych z ALL przez osoby z personelu medycznego, że poza somatycznymi skutkami terapii przeciwnowotworowej, możliwe jest

również wystąpienie deficytów lub osłabienia funkcji poznawczych u dzieci. Istotne jest prowadzenie warsztatów, konsultacji dla rodziców, podczas których mieliby możliwość dowiedzieć się w jaki sposób mogą w codziennych, szpitalnych warunkach wspierać rozwój poznawczy swoich dzieci, które są podczas leczenia ALL i po jego zakończeniu. Poćwiardowska (2019) w swoim artykule podaje, że w ramach wczesnych oddziaływań wspomagających rozwój funkcji wykonawczych należy przede wszystkim odpowiednio przygotować rodziców i nauczycieli poprzez między innymi rozwijanie ich umiejętności wychowawczych w zakresie organizowania dziecku przestrzeni, budowania „rusztowania”, bezpośredniej komunikacji oraz wykorzystywaniu gier i zabaw.

6.4. OGRANICZENIA BADAŃ WŁASNYCH

W trosce o poprawę jakości kolejnych badań prowadzonych wśród dzieci chorujących na ostrą białaczkę limfoblastyczną lub inne rodzaje nowotworów należy wyszczególnić główne ograniczenia przedstawionych w niniejszej pracy badań własnych. Niewątpliwym ich ograniczeniem jest zastosowanie badań poprzecznych, co przy dbałości o dobór osób do grup daje możliwość przeprowadzenia porównań, ale nie pozwala na sprawdzenie jak wygląda trajektoria rozwoju i uchwycenie zmiany w funkcjonowaniu, jaka może nastąpić w toku prowadzonego leczenia ALL. Ponadto, tak jak w przypadku wielu innych badań w tym obszarze prezentowanych w literaturze przedmiotu, ograniczeniem przeprowadzonych badań własnych jest brak oceny funkcjonowania poznawczego dziecka z czasu przed zachorowaniem lub okresu przed zastosowaniem neurotoksycznego leczenia. Trudno zatem jednoznacznie stwierdzić, czy ujawniane w badaniach różnice w poziomie funkcjonowania nie stanowią cech osobniczych pacjentów, niezależnych od stosowanego leczenia. W przypadku ostrej białaczki limfoblastycznej mamy jednak do czynienia z bardzo gwałtownym przebiegiem i namnażaniem się komórek nowotworowych, co implikuje konieczność wdrożenia natychmiastowego leczenia zaraz po przeprowadzeniu diagnozy. Z uwagi na stan emocjonalny dziecka i jego rodziców po otrzymaniu informacji o rozpoznaniu, niemożliwe byłoby wykonanie badań przed zastosowaniem chemioterapii, natomiast przyjmuje się, że pierwszy etap leczenia (przed zastosowaniem profilaktyki OUN) to okres względnie dobrego samopoczucia. W planowaniu kolejnych badań ważne byłoby uwzględnienie tych wniosków i przeprowadzenie podłużnych badań w czasie różnych etapów leczenia i po jego zakończeniu - w celu oceny odległych efektów, co pozwoliłoby sprawdzić jaki jest przebieg rozwoju pacjentów leczonych w przeszłości na ALL. Być może prowadzone leczenie nie wiąże się z wystąpieniem deficytów poznawczych u dzieci, ale zmieniając biologię mózgu może prowadzić do zakłócenia przebiegu

jego dalszego rozwoju z uwagi na raportowane w literaturze nieprawidłowości w przebiegu procesu mielinizacji u dzieci po leczeniu ALL (Cole, Kamen, 2006). Wskazane byłoby również dobranie grupy kontrolnej i prowadzenie analiz statystycznych w modelu mieszanym, co pozwoliłoby odnieść trajektorię rozwoju poznawczego dzieci z ALL do tej, występującej u dzieci zdrowych.

Realizacja projektu badań, dzięki wyodrębnieniu licznych i szczegółowych kryteriów włączających do grupy klinicznej obejmowała homogeniczną grupę osób badanych z punktu widzenia medycznego. Zastosowanie metody doboru parami do grup z uwzględnieniem kryteriów wykraczających poza wiek i płeć (status społeczno-ekonomiczny rodziców, posiadanie rodzeństwa, rodzina pełna/niepełna) pozwoliło na lepsze dopasowanie grupy kontrolnej. Prowadzenie badań w tej grupie klinicznej jest niezwykle trudne do zaplanowania i wdrożenia z uwagi na intensywność prowadzonego leczenia, doświadczanych przez dzieci skutków ubocznych, a także konieczności dostosowania się do obostrzeń związanych z procedurami leczenia. Dodatkowo, okres dzieciństwa to czas bardzo intensywnego rozwoju funkcji poznawczych, które poddawane były analizie w niniejszych badaniach, w związku z czym konieczne było zwrócenie szczególnej uwagi na kontrolę wieku osób badanych w porównywanych grupach. Wprowadzenie kontroli wieku i płci w doborze osób do grup jest niezbędnym aspektem w badaniach małych dzieci, ale jednocześnie stanowi trudność w planowaniu badań w grupach klinicznych cechujących się niewielką dostępnością. Kontrola czynników socjodemograficznych oraz medycznych w doborze do grup jest zapewne walorem niniejszej pracy, ale jednocześnie przełożyła się na mniejszą liczebność grupy. Wykluczyła również możliwość włączenia do grupy dzieci z ALL, u których zastosowano radioterapię OUN w dawce profilaktycznej, wystąpiło nacieczenie układu nerwowego, mutacje genetyczne, warunkujące bardziej intensywne leczenie. Pacjentów, którzy spełnialiby te kryteria jest niewielu, w związku z czym włączenie ich do badań, przy zastosowaniu kontroli wieku i płci w doborze do grup znacząco wydłużyłoby czas realizacji badań.

Ponadto niewielka liczebność badanej grupy zmniejsza możliwości przeprowadzenia porównań, analiz statystycznych, a także – łącznie z zawężeniem kryteriów doboru do grup – zmniejsza możliwości generalizacji wyników na populację dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną. Wskazane byłoby zatem poszerzenie grupy badanej, co jednocześnie zwiększyłoby szansę na przeprowadzenie analiz statystycznych łącznie dla wszystkich czynników warunkujących funkcjonowanie poznawcze, w celu kontrolowania wzajemnego ich udziału. Jednak z uwagi na nieliczną grupę i w niektórych przypadkach brak spełnionych

warunków do przeprowadzenia testów parametrycznych, nie było to możliwe w niniejszych badaniach.

Z pewnością kolejnym ograniczeniem przeprowadzonych badań są zastosowane próby eksperymentalne do oceny funkcji wykonawczych nieposiadające polskiej normalizacji, które zostały opracowane przez autorkę pracy na podstawie metod zagranicznych. Samodzielne przygotowanie prób podyktowane było tym, że w czasie planowania i rozpoczęcia badań nie było w Polsce dostępnych wystandaryzowanych metod umożliwiających ocenę neuropsychologiczną małych dzieci – obecnie jest na rynku co najmniej kilka wystandaryzowanych metod/baterii, które można zastosować u dzieci od 3. lub 4. roku życia: Neuropsychologiczna Diagnoza Dziecka (NDD), Niewerbalny Test Sortowania Kart Stroopa (NSCST), Sortowanie Kart dla Dzieci (SKD) wydane przez Pracownię Testów Psychologicznych i Pedagogicznych w Gdańsku. Metody te, z uwagi na mierzone przez nie funkcje mogłyby znaleźć zastosowanie w niniejszych badaniach. Dodatkowo, z uwagi na brak normalizacji prób eksperymentalnych nieuprawnione jest wnioskowanie o opóźnieniu rozwoju w zakresie „zimnych” funkcji wykonawczych, występujących u pacjentów deficytach czy zaburzeniach w tym zakresie, a jedynie o występowaniu różnic w zakresie funkcjonowania w odniesieniu do dzieci zdrowych. Wskazane byłoby również poszerzenie badanych aspektów funkcji poznawczych, przede wszystkim o funkcje uwagowe – podtrzymywanie czy podzielność, a także dodatkowo – o ocenę stanu emocjonalnego i kompetencji społeczno-emocjonalnych, co dałoby również możliwości sprawdzenia w jaki sposób te zdolności i kompetencje różnicują uzyskiwane wyniki.

Zastanowienia wymaga również dobór grupy kontrolnej. Z uwagi na możliwość różnicowania wyników przez czynniki związane ze stanem emocjonalnym towarzyszącym hospitalizacji i oddzieleniu od rodziny wskazane byłoby wprowadzenie takiej grupy dzieci z chorobą przewlekłą, która z jednej strony wymaga długoterminowych hospitalizacji, ale z drugiej – jej przebieg i prowadzone leczenie nie będą determinowały funkcjonowania poznawczego. Znalezienie odpowiedniej grupy stanowi ogromną trudność, dlatego najbardziej zasadne wydaje się prowadzenie w tej grupie pacjentów badań podłużnych.

Pomimo powyższych ograniczeń zrealizowane badanie może stanowić inspirację do dalszych poszukiwań. Przyszłe badania powinny także dostarczyć odpowiedzi na pytania dotyczące związków pomiędzy poziomem funkcjonowania poznawczego dzieci z ALL a wynikami badań neuroobrazowych, udziałem innych środków farmakologicznych wykorzystanych w leczeniu, innych aspektów funkcjonowania neuropsychologicznego, a także czynników biologicznych (np. stres oksydacyjny, cytokiny, polimorfizmy genetyczne).

BIBLIOGRAFIA

Ach, E., Gerhardt, C. A., Barrera, M., Kupst, M. J., Meyer, E. A., Patenaude, A. F., Vannatta, K. (2013). Family factors associated with academic achievement deficits in pediatric brain tumor survivors. *Psychooncology* 22, 8, 1731–1737.

Alderson, R. M., Mullins, L. L. (2011). Theoretical and clinical implications of using an ADHD framework to understand attention, concentration, and executive functioning deficits in pediatric cancer survivors. *Pediatric Blood & Cancer*, 57, 1, 4–5.

Anderson, P. J., Reidy, N. (2012). Assessing executive function in preschoolers. *Neuropsychological Review*, 22, 4, 345–360.

Anderson, V. A., Godber, T., Smibert, E., Weiskop, S., Ekert, H. (2004). Impairments of attention following treatment with cranial irradiation and chemotherapy in children. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 26, 684–697.

Anderson, V., Smibert, E., Ekert, H., Godber, T. (1994). Intellectual, educational, and behavioral sequelae after cranial irradiation and chemotherapy. *Archives of Disease in Childhood*, 70, 476–485.

Anderson, V., Spencer-Smith, M., Wood, A. (2011). Do children really recover better? Neurobehavioural plasticity after early brain insult. *Brain*, 134, 8, 2197–2221.

Anderson, V., Spencer-Smith, M., Leventer, R., Coleman, L., Anderson, P., Williams, J., Greenham, M., Jacobs, R. (2009). Childhood brain insult: can age at insult help us predict outcome? *Brain*, 132, 1, 45–56.

Antoszewska, B. (2006). *Dziecko z chorobą nowotworową – problemy psychopedagogiczne*. Kraków: Oficyna Wydawnicza „Impuls”.

Arber, D. A., Orazi, A., Hasserjian, R., Thiele, J., Borowitz, M. J., Le Beau, M. M., Bloomfield, C. D., Cazzola, M., Vardiman J. W. (2016). The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*, 127, 20, 2391–2405.

Armata, J. (1998). Drogi prowadzące do zwiększenia wyleczalności dzieci chorych na białaczkę. W: Radwańska, U. (red.), *Białaczki u dzieci* (s. 1–15). Wrocław: Volumed Sp. z o.o.

Armstrong, C. L., Schmus, C. J., Belasco, J. B. (2010). Problemy neuropsychologiczne w neuroonkologii. W: Armstrong, C. L., Morrow, L. *Neuropsychologia medyczna* (t. 1, s. 55–94). New York: Springer.

- Ashford, J., Schoffstall, C., Reddick, W., Leone, C., Langingham, F. H., Glass, J. O., Pei, D., Cheng, C., Pui, C. H., Conklin, H. M. (2010). Attention and working memory abilities in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*, *116*, *19*, 4638–4645.
- Askins, M. A., Ann-Yi, S., Moore, B. D. (2015). Neurocognitive Late Effects in Children Treated for Cancer: Psychological Impact, Identification, and Prevention and Remediation. W: Mucci, G. A., Torno, L. R. (red.), *Handbook of Long-Term Care of The Childhood Cancer Survivor* (s. 397-409). New York: Springer.
- Askins, M. A., Moore, B. D. (2008). Preventing neurocognitive late effects in childhood cancer survivors. *Journal of Child Neurology*, *23*, *10*, 1160–1171.
- Balana-Nowak, A., Zdziłowska, E. (2008). Cytometria przepływowa w diagnostyce immunofenotypowej ostrych białaczek. *Postępy Biologii Komórki*, *35*, *24*, 65-102.
- Balwierz, W. (2018). Choroby nowotworowe. W: Pietrzyk, J., Kwinta, P. (red.), *Pediatrics* (t. 2, s. 460-467). Kraków: Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego.
- Balwierz, W., Czogała, M. (2018). Ostre białaczki. W: Pietrzyk, J., Kwinta, P. (red.), *Pediatrics* (t. 2, s. 467-473). Kraków: Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego.
- Barełkowska, M. (2017). Rys historyczny badań nad ostrą białaczką limfoblastyczną wieku dziecięcego: co dotychczas osiągnęliśmy i dokąd zmierzamy? *Acta Medicorum Polonorum*, *7*, 49-57.
- Barnett, W. S., Jung, K., Yarosz, D. J., Thomas, J., Hornbeck, A., Stechuk, R., Burns, S. (2008). Educational effects of the Tools of the Mind Curriculum: A randomized trial. *Early Childhood Research Quarterly*, *23*, 299–313.
- Baron, I. S. (2004). *Neuropsychological Evaluation Of The Child*. New York: Oxford University Press.
- Bates, E., Devescovi, A., Wulfeck, B. (2001). Psycholinguistics: A cross-language perspective. *Annual Review of Psychology*, *52*, 369-398.
- Bee, H. (2004). *Psychologia rozwoju człowieka*. Poznań: Wydawnictwo Zysk i S-ka.
- Bene, M. C., Castoldi, G., Knapp, W., Ludwig, W. D., Matutes, E., Orfao, A., van't Veer, M. D. (1995). Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). *Leukemia*, *9*, 1783–1786.

- Bennet, J. M., Catovsky, D., Daniel, M. T., Flandrin, G., Galton, D. A., Gralnick, H. R., Sultan, C. (1976). Proposals for the classification of acute leukaemias. *British Journal of Haematology*, 33, 451–458.
- Bhojwani D, Sabin ND, Pei D, Yang, J. J., Khan, R. B., Panetta, J. C., Krull, K. R., Inaba, H., Rubnitz, J. E., Metzger, M. L., Howard, S. C., Ribeiro, R. C., Cheng, C., Reddick, W. E., Jeha, S., Sandlund, J. T., Evans, W. E., Pui, C. H., Relling, M. V. (2014). Methotrexate-induced neurotoxicity and leukoencephalopathy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, 32, 9, 949-959.
- Białecka-Pikul, M. (2015). Wczesne dzieciństwo. W: Trempała, J. (red.), *Psychologia rozwoju człowieka* (s. 172-201). Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN.
- Białecka-Pikul, M., Kantaruk, M. (2004). Rozwój uwagi selektywnej. *Studia Psychologiczne*, 42, 1, 25-36.
- Biechowska, D. Witkowska, M. Jodzio, K. (2009). Neuropsychologiczna charakterystyka zaburzeń pamięci i uwagi w wybranych chorobach wewnętrznych. *Studia Psychologiczne*, 47, 4, 21-35.
- Bloom, L. (1993). *The transition from infancy to language: Acquiring the power of expression*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Blum, R. H., Carter, S. K. (1974). Adriamycin. A new anticancer drug with significant clinical activity. *Annals of Internal Medicine*, 80, 2, 249–259.
- Bogusławska-Jaworska, J., Kowalczyk, J. R. (2006). Leczenie wspomagające w nowotworach układu krwiotwórczego u dzieci. W: Krzakowski, M. (red.), *Onkologia kliniczna* (t. 2, s.1499-1517). Warszawa: Borgis Wydawnictwo Medyczne.
- Bokus, B. (2000). *Świat fabuły w narracji dziecięcej*. Warszawa: Energeia.
- Borkowska, A. R., (2020). Wczesne wspomaganie rozwoju, wczesna interwencja i rehabilitacja neuropsychologiczna dzieci i młodzieży. W: Grzegorzewska, I., Cierpiałkowska, L., Borkowska, A. R. (red.), *Psychologia kliniczna dzieci i młodzieży* (s. 777-801). Warszawa: PWN.
- Borkowska, A. R., Daniluk, B. (2020). Diagnoza neuropsychologiczna dzieci i młodzieży. W: Grzegorzewska, I., Cierpiałkowska, L., Borkowska, A. R. (red.), *Psychologia kliniczna dzieci i młodzieży* (s. 245-262). Warszawa: PWN.

- Borkowska, A. R., Orylska, A. (2018). Rehabilitacja funkcji wykonawczych u dzieci i młodzieży. W: Szepietowska, E. M., Daniluk, B. (red.), *Rehabilitacja neuropsychologiczna. Ujęcie holistyczne* (s. 231-245). Lublin: Wydawnictwo UMCS.
- Borkowska, A., R. (2006). Neuropsychologiczne mechanizmy powstawania zaburzeń rozwojowych. W: Borkowska, A., R., Domańska, Ł. (red.), *Neuropsychologia kliniczna dziecka* (s. 13-30). Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN.
- Bostrom, B. C., Sensel, M. R., Sather, H. N., Gaynon, P. S., La, M. K., Johnston, K., Erdmann, G. R., Gold, S., Heerema, N. A., Hutchinson, R. J., Provisor, A. J., Trigg, M. E. (2003). Dexamethasone versus prednisone and daily oral versus weekly intravenous mercaptopurine for patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia: A report from the children's cancer group. *Blood*, *101*, *10*, 3809–3817.
- Brouwers, P., Riccardi, R., Fedio, P., Poplack, D. G. (1985). Long-term neuropsychologic sequelae of childhood leukemia: correlation with CT brain scan abnormalities. *The Journal of Pediatrics*, *106*, *5*, 723-728.
- Brown, R. T., Madan-Swain, A., Pais, R., Lambert, R. G., Sexson, S., Ragab, A. (1992). Chemotherapy for acute lymphocytic leukemia: cognitive and academic sequelae. *The Journal of Pediatrics*, *121*, *6*, 885-889.
- Brown, R. T., Sawyer, M. B., Antoniou, G., Toogood, I., Rice, M., Thompson, N., Madan-Swain, A. (1996). A 3-year follow-up of the intellectual and the academic functioning of children receiving central nervous system prophylactic chemotherapy for leukemia. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, *17*, *6*, 392–398.
- Bryant, P. E., MacLean, M., Bradley, L. (1990). Rhyme, language and children's reading. *Applied Psycholinguistics*, *11*, *3*, 237-252.
- Brzezińska, A. (1987). *Czytanie i pisanie – nowy język dziecka*. Warszawa: WSiP.
- Brzezińska, A. I., Batkowski, M., Kaczmarska, D., Włodarczyk A., Zamecka, N. (2011). O roli zabawy w przygotowaniu dziecka do dorosłego życia. *Wychowanie w Przedszkolu*, *10*, 5–13.
- Brzezińska, A. I., Matejczuk, J., Nowotnik, A. (2012). Wspomaganie rozwoju dzieci 5-7 letnich a ich gotowość do radzenia sobie z wyzwaniami szkoły. *Edukacja*, *1*, *117*, 5-22.
- Brzezińska, A. I., Nowotnik, A. (2012). Funkcje wykonawcze a funkcjonowanie dziecka w środowisku przedszkolnym i szkolnym. *Edukacja*, *1*, *117*, 61–74.

Brzezińska, A., Appelt, K., Ziółkowska, B. (2016). *Psychologia rozwoju człowieka*. Sopot: GWP.

Buizer, A. I., de Sonnevile, L. M., van den Heuvel-Eibrink, M. M., Veerman, A. J. (2005). Chemotherapy and attentional dysfunction in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: effect of treatment intensity. *Pediatric Blood & Cancer*, 45, 3, 281-290.

Buizer, A. I., de Sonnevile, L. M., Veerman, A. J. (2009). Effects of chemotherapy on neurocognitive function in children with acute lymphoblastic leukemia: a critical review of the literature. *Pediatric Blood & Cancer*, 52, 4, 447-454.

Bujko, K. (2010). Podstawy radioterapii. *Gastroenterologia Kliniczna*, 2, 4, 121-126.

Burger, B., Zimmermann, M., Mann, G., Kuhl, J., Loning, L., Riehm, H., Reiter, A., Schrappe, M. (2003). Diagnostic cerebrospinal fluid examination in children with acute lymphoblastic leukemia: significance of low leukocyte counts with blasts or traumatic lumbar puncture. *Journal of Clinical Oncology*, 21, 2, 184-188.

Bury, M. (2015). Uwarunkowania zaburzeń poznawczych powstających wskutek leczenia onkologicznego i wybrane sposoby terapii kognitywnej. *Psychiatria i Psychologia Kliniczna*, 15, 1, 26-32.

Bury-Kamińska, M., Gajda, A. (2018). Behawioralne podejście do kształtowania komunikacji. W: Szepietowska, E. M., Daniluk, B. (red.), *Rehabilitacja neuropsychologiczna. Ujęcie holistyczne* (s. 247-264). Lublin: Wydawnictwo UMCS.

Butler, R. W. (1998). Attentional processes and their remediation in childhood cancer. *Pediatric Blood & Cancer*, 30, 75-78.

Butler, R. W., Copeland, D. R. (2002). Attentional processes and their remediation in children treated for cancer: A literature review and the development of a therapeutic approach. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 8, 115-124.

Butler, R. W., Copeland, D. R., Fairclough, D. L., Mulhern, R. K., Katz, E. R., Kazak, A. E., Noll, R., Pattel, S. K., Sahler, O. J. (2008). A multicenter, randomized clinical trial of a cognitive remediation program for childhood survivors of a pediatric malignancy. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 76, 367-378.

Butler, R. W., Haser, J. K. (2006). Neurocognitive effects of treatment for childhood cancer. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, 12, 184-191.

- Butler, R. W., Sahler, O. J. Z., Askins, M. A., Alderfer, M. A., Katz, R. R., Phipps, S., Noll, R. B. (2008). Interventions to improve neuropsychological functioning in childhood cancer survivors. *Developmental Disabilities Research Reviews*, 14, 3, 251–258.
- Byard, K., Fine, H., Reed, J. (2011). Taking a developmental and systemic perspective on neuropsychological rehabilitation with children with brain injury and their families. *Clinal Child Psychology and Psychiatry*, 16, 2, 165-184.
- Campbell, L. K., Scaduto, M., Sharp, W., Dufton, L., van Slyke, D., Whitlock, J. A., Compas, B. (2007). A meta-analysis of the neurocognitive sequelae of treatment for childhood acute lymphocytic leukemia. *Pediatric Blood & Cancer*, 49, 1, 65-73.
- Campbell, L.K., Scaduto, M., van Slyke, D., Niarhos, F., Whitlock, J. A., Compas, B. E. (2009). Executive function, coping, and behavior in survivors of childhood acute lymphocytic leukemia. *Journal of Pediatric Psychology*, 34, 3, 317-327.
- Campbell, M., Castillo, L., Riccheri, C., Janic, D., Jazbec, J., Kaiserova, E., Konja, J., Kovacs, G., Kowalczyk, J., Soycan, L. Y. (2009). *ALL IC-BFM 2009 A Randomized Trial of the I-BFM-SG for the Management of Childhood Non-B Acute Lymphoblastic Leukemia. Final Version of Therapy Protocol from August-14-2009. International BFM Study Group.* Pobrane z: https://www.bialaczka.org/wp-content/uploads/2016/10/ALLIC_BFM_2009.pdf.
- Carey, M. E., Haut, M. W., Reminger, S. L., Hutter, J. J., Theilmann, R., Kaemingk, K. L. (2008). Reduced frontal white matter in long-term childhood leukemia survivors: A voxel-based morphometry study. *American Journal of Neuroradiology*, 29, 4, 792–797.
- Carey, M. E., Hockenberry, M. J., Moore, I. M., Hutter, J. J., Krull, K. R., Pasvogel, A., Kaemingk, K. L. (2007). Brief report: Effect of intravenous methotrexate dose and infusion rate on neuropsychological function one year after diagnosis of acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Pediatric Psychology*, 32, 2, 189–193.
- Carlson-Green, B., Morris, R. D., Krawiecki, N. (1995). Family and illness predictors of outcome in pediatric brain tumors. *Journal of Pediatric Psychology*, 20, 6, 769–784.
- Caron, J., Krull, K. R., Hockenberry, M. Jain, N., Kaemingk, K., Moore, I. M. (2009). Oxidative Stress and Executive Function in Children Receiving Chemotherapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatric Blood & Cancer*, 53, 4, 551-556.
- Casey, B. J., Trainor, R. J., Orendi, J. L., Schubert, A. B., Nystrom, L. E., Giedd, J. N., Castellanos, F. X., Haxby, J. V., Noll, D. C., Cohen, J. D., Forman, S. D., Dahl,

- R. E., Rapoport, J. L. (1997). A Developmental Functional MRI Study of Prefrontal Activation during Performance of a Go-No-Go Task. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 9, 6, 835-47.
- Cavé, H., van der Werff ten Bosch, J., Suci, S., Guidal, C., Waterkeyn, C., Otten, J., Bakkus, M., Thielemans, K., Grandchamp, B., Vilmer, E. (1998). Clinical Significance of Minimal Residual Disease in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *The New England Journal of Medicine*, 339, 591-598.
- Chall, J. S. (1983). *Stages of reading development*. New York: McGraw Hill.
- Cheung, Y. T., Brinkman, T. M., Mulrooney, D. A., Mzayek, Y., Liu, W., Banerjee, P., Panoskaltis-Mortari, A., Srivastava, D., Pui, C. H., Robison, L. L., Hudson, M. M., Krull, K. R. (2017). Impact of Sleep, Fatigue, and Systemic Inflammation on Neurocognitive and Behavioral Outcomes in Long-Term Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer*, 123, 17, 3410–3419.
- Cheung, Y. T., Edelmann, M. N., Mulrooney, D. A., Green, D. M., Chemaitilly, W., John, N., Robison, L. L., Hudson, M. M., Krull, K. R. (2016). Uric Acid and Neurocognitive Function in Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treated with Chemotherapy Only. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 25, 8, 1259-1267.
- Cheung, Y. T., Khan, R. B., Liu, W., Brinkman, T. M., Edelmann, M. N., Reddick, W. E., Pei, D., Panoskaltis-Mortari, A., Srivastava, D., Cheng, Ch., Robison, L. L., Hudson, M. M., Pui, C. H., Krull, K. R. (2018). Association of Cerebrospinal Fluid Biomarkers of Central Nervous System Injury With Neurocognitive and Brain Imaging Outcomes in Children Receiving Chemotherapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. *JAMA Oncology*, 4, 7, 1-8.
- Cheung, Y. T., Krull, K. R. (2015). Neurocognitive outcomes in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated on contemporary treatment protocols: a systematic review. *Neuroscience and Biobehavioral Review*, 53, 108–120.
- Chidambaram, S., Seshachalam, A., Elangovan, V., and Rajendranath, R. (2014). Immediate treatment effects of high-dose methotrexate and cranial irradiation on neuropsychological functions of children treated for acute lymphoblastic leukemia at a regional cancer center. *Indian Journal of Medical Pediatric Oncology*, 35, 4, 281–287.
- Chybicka, A. (1994). Białaczki. W: Bogusławska-Jaworska, B. (red.), *Onkologia dziecięca*. Wrocław: Akademia Medyczna we Wrocławiu.

- Cieślak, M., Bidzan, M. (2015). Wzrost osobowy u młodzieży zmagającej się z chorobą nowotworową – charakterystyka zjawiska. *Psychoonkologia*, 4, 152-160.
- Clark, E. (1995). *The Lexicon acquisition*, Cambridge: Cambridge University Press.
- Cole, P. D., Kamen, B. A. (2006). Delayed neurotoxicity associated with therapy for children with acute lymphoblastic leukemia. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, 12, 3, 174-183.
- Compas, B. E., Jaser, S. S., Reeslund, K., Patel, N., Yarboi, J. (2017). Neurocognitive deficits in children with chronic health conditions. *American Psychologist*, 72, 4, 326-338.
- Conklin, H. M., Helton, S., Ashford, J., Mulhern, R. K., Reddick, W. E., Brown, R., Bonner, M., Jasper, B. W., Wu, S., Xiong, X., Khan, R. B. (2010). Predicting methylphenidate response in long-term survivors of childhood cancer: a randomized, doubleblind, placebo-controlled, crossover trial. *Journal of Pediatric Psychology*, 35, 2, 144–155.
- Conklin, H. M., Reddick, W. E., Ashford, J., Ogg, S., Howard, S. C., Morris, E. B., Brown, R., Bonner, M., Christensen, R., Wu, S., Xiong, X., Khan, R. B. (2010). Long-term efficacy of methylphenidate in enhancing attention regulation, social skills, and academic abilities of childhood cancer survivors. *Journal of Clinical Oncology*, 28, 29, 4465–4472.
- Conklin, H., Krull, K., Reddick, W., Pei, D., Cheng, C., Pui, C. (2012). Cognitive outcomes following contemporary treatment without cranial irradiation for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Journal of the National Cancer Institute*, 104, 18, 1386–1395.
- Conway, M. (1995). *Flashbulb memories*. Hove, East Sussex: Lawrence Erlbaum Associates.
- Copeland, D. R., Moore, B. D. III, Francis, D. J., Jaffe, N., Culbert, S. J. (1996). Neuropsychologic effects of chemotherapy on children with cancer: a longitudinal study. *Journal of Clinical Oncology*, 14, 10, 2826-2835.
- Cousens, P., Waters, B., Said, J., Stevens, M. (1988). Cognitive effects of cranial irradiation in leukaemia: a survey and meta-analysis. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 29, 839–852.
- Cowan. N. (2001). The magical number 4 in short-term memory: a reconsideration of mental storage capacity. *Behavioral and Brain Sciences*, 24, 1, 87-114.
- Czukowski, K. (1962). *Od dwóch do pięciu lat*. Warszawa: Nasza Księgarnia.

Daniluk, B., Markiewicz, P. (2018). Rehabilitacja funkcji poznawczych z wykorzystaniem metod komputerowych. W: Szepietowska, E. M., Daniluk, B. (red.), *Rehabilitacja neuropsychologiczna. Ujęcie holistyczne* (s. 65-90). Lublin: Wydawnictwo UMCS.

De Bellis, M. D., Keshavan, M. S., Beers, S. R., Hall, J., Frustaci, K., Masalehdan, A., Noll, J., Boring, A. M. (2001). Sex differences in brain maturation during childhood and adolescence. *Cerebral Cortex* 11, 6, 552-557.

Deręgowska, J. (2012). Edukacja dzieci i młodzieży z chorobą nowotworową jako czynnik wsparcia. *Studia Edukacyjne*, 21, 279-298.

Derwich, K., Wachowiak, J., Kaczmarek-Kanold, M., Balcerska, A., Balwierz, W., Chybicka, A., Kowalczyk, J., Matysiak, M., Jackowska, T., Sońta-Jakimczyk, D., Wysocki, M., Chełmecka-Hanuszewicz, L., Ćwiklińska, M., Kołtan, A., Malinowska, I., Odój, T., Płoszyńska, A., Steczowicz, M., Wojciechowska, V., Wójtowicz, A. (2006). Wyniki leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej grupy standardowego ryzyka (ALL-SR) u dzieci z zastosowaniem wysokich dawek metotreksatu (HD-MTX 5,0 g/m²) - 11 lat doświadczeń Polskiej Pediatrycznej Grupy ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków. *Przegląd Lekarski*, 63, 1, 7-10.

Derwich, K., Zając-Spychała, O. (2012). Zaburzenia genetyczne w ostrej białaczce limfoblastycznej u dzieci i ich wykorzystanie w praktyce klinicznej. *Hematologia*, 3, 3, 221-230.

Diamond, A., Barnett, W. S., Thomas, J., Munro, S. (2007). Preschool program improves cognitive control. *Science*, 30, 1387–1388.

Diamond, M. E., Huang, W., Ebner, F. F. (1994). Laminar comparison of somatosensory cortical plasticity. *Science*, 265, 1885-1888.

Dolgin, M. J., Phipps, S., Fairclough, D. L. i in. (2007). Trajectories of adjustment in mothers of children with newly diagnosed cancer: A natural history investigation. *Journal of Pediatric Psychology*, 32, 771–782.

Drell, M. J., White, T. J. H. (2005). Children's reaction to illness and hospitalization. W: Sadock, B. J., Sadock, V. A. *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry* (t. 2, s. 3425–3434). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

Duffner, P. K., Armstrong, F.D., Chen, L., Helton, K. J., Brecher, M. L., Bell, B., Chauvenet, A. R. (2014). Neurocognitive and neuroradiologic central nervous system late effects in

children treated on Pediatric Oncology Group (POG) P9605 (standard risk) and P9201 (lesser risk) acute lymphoblastic leukemia protocols (ACCL0131): A methotrexate consequence? A report from the Children's Oncology Group. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 36, 1, 8–15.

Durstun, S., Thomas, K. M., Yang, Y., Ulug, A. M., Zimmerman, R. D., Casey, B. J. (2002). A neural basis for the development of inhibitory control. *Developmental Science*, 5, 4, 9–16.

Edelmann, M. N., Ogg, R. J., Scoggins, M. A., Brinkman, T. M., Sabin, N. D., Pui, C. H., Srivastava, D. K., Robison, L. L., Hudson, M. M., Krull, K. R. (2013). Dexamethasone exposure and memory function in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the SJLIFE cohort. *Pediatric Blood & Cancer* 60, 11, 1778–1784.

Espy, K. A. (1997). The Shape School: Assessing Executive Function in Preschool Children. *Developmental Neuropsychology*, 13, 4, 495–499.

Espy, K. A., Bull, R., Martin, J., Stroup, W. (2006). Measuring the development of executive control with the shape school. *Psychological Assessment*, 18, 4, 373–381.

Espy, K. A., Cwik, M. F. (2004). The Development of Trail Making Test in Young Children: The TRAILS-P. *The Clinical Neuropsychologist*, 18, 3, 411–422.

Espy, K. A., Moore, I. M., Kaufmann, P. M., Kramer, J. H., Matthay, K., Hutter, J. J. (2001). Chemotherapeutic CNS prophylaxis and neuropsychologic change in children with acute lymphoblastic leukemia: a prospective study. *Journal of Pediatric Psychology*, 26, 1–9.

Evans, A. E., Gilbert, E. S., Zandstra, R. (1970). The increasing incidence of central nervous system leukemia in children. *Cancer*, 26, 404–409.

Faber, K., Jach-Salamon, N. (2015). Poziom kompetencji emocjonalno-społecznych u dzieci leczonych z powodu choroby nowotworowej. *Psychoonkologia*, 4, 129–137.

Farber, D. A., Beteleva, T. G. (2011). Development of the brain's organization of working memory in young schoolchildren. *Human Physiology*, 37, 1, 1–13.

Farber, S., Diamond, L. K., Mercer, R. D., Sylvester, R. F., Wolff, J. A. (1948). Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteroyl-glutamic acid (aminopterin). *The New England Journal of Medicine*, 238, 787–793.

Fecenec, D., Jaworowska, A., Matczak, A. (2015). *IDS-P – Skale Inteligencji i Rozwoju dla Dzieci w wieku Przedszkolnym*. Warszawa: Pracownia Testów Psychologicznych PTP.

- Feuerstein, R. Falik, L. H. (2010). Learning to Think, Thinking to Learn: A Comparative Analysis of Three Approaches to Instruction. *Journal of Cognitive Education and Psychology*, 9, 1, 4-20.
- Firoozi, M., Azadfar, Z. (2017). Working memory performance, attention maintenance and executive function in children with acute lymphoblastic leukemia. *International Journal of Cancer Management*, 10, 7, 1-5.
- Fletcher, J. M., Taylor, H. (1984). Neuropsychological approaches to children: Toward a developmental neuropsychology. *Journal of Clinical Neuropsychology*, 6, 39–56.
- Freeman, A. I., Weinberg, V., Brecher, M. L., Jones, B., Glicksman, A. S., Sinks, L. F., Weil, M., Pleuss, H., Hananian, J., Burgert, Jr., E. O., Gilchrist, G. S., Necheles, T., Harris, M., Kung, F., Patterson, R. B., Maurer, H., Leventhal, B., Chevalier, L., Forman, E., Holland, J. F. (1983). Comparison of intermediate-dose methotrexate with cranial irradiation for the post-induction treatment of acute lymphocytic leukemia in children. *The New England Journal of Medicine*, 308, 477–484.
- Frei, E. 3rd, Holland, J. F., Schneiderman, M. A., Pinkel, D., Selkirk, G., Freireich, E. J., Silver, R. T., Gold, L., Regelson, W. (1958). A comparative study of two regimens of combination chemotherapy in acute leukemia. *Blood*, 13, 12, 1126–1148.
- Genschaft, M., Huebner, T., Plessow, F., Ikonomidou, V. N., Abolmaali, N., Krone, F., Hoffmann, A., Holfeld, E., Vorwerk, P., Kramm, C., Gruhn, B., Koustenis, E., Hernaiz-Driever, P., Mandal, R., Suttorp, M., Hummel, T., Ikonomidou, C., Kirschbaum, C., Smolka, M. N. (2013). Impact of chemotherapy for childhood leukemia on brain morphology and function. *PLOS One*, 8, 11, e78599.
- Gerstadt, C. L., Hong, Y., Diamond, A. (1994). The relationship between cognition and action: Performance of children 3 1/2–7 years old on a Strooplike day-night test. *Cognition*, 53, 129–153.
- Gilles, F. H., Gomez, I. G. (2005). Developmental neuropathology of the second half of gestation. *Early Human Development*, 81, 245–253.
- Giralt, J., Ortega, J. J., Olive, T., Verges, R., Forio, I., Salvador, L. (1992). Long-term neuropsychologic sequelae of childhood leukemia: Comparison of two CNS prophylactic regimens. *International Journal of Radiation Oncology*, 24, 1, 49–53.

- Golczyk-Wojnar, A. (2000). Zaburzenia psychiczne w niektórych przewlekłych chorobach somatycznych i endokrynopatiach. W: Popielarska, A., Popielarska, M. (red.), *Psychiatria wieku rozwojowego* (s. 313-322). Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL.
- Gołota, S., Borkowska, A. (2015). Chemobrain – zarys metodologii badań neuropsychologicznych nad dysfunkcjami poznawczymi po chemioterapii. *Medycyna Paliatywna*, 7, 4, 228-235.
- Gorczyńska, E. (2008). Powikłania późne po przeszczepieniu hematopoetycznych komórek krwiotwórczych. W: Chybicka, A., Sawicz-Birkowska, K. (red.), *Onkologia i hematologia dziecięca* (t. 1, s. 645-651). Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL.
- Grzankowska, I. A., Ślesińska-Sowińska, Z. (2016). Zasoby osobiste a wybrane aspekty psychologicznego funkcjonowania młodzieży leczonej onkologicznie. *Psychoonkologia*, 20, 169–182.
- Halsey, C., Buck, G., Richards, S., Vargha-Khadem, F., Hill, F., Gibson, B. (2011). The impact of therapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia on intelligence quotients; results of the risk-stratified randomized central nervous system treatment trial MRC UKALL XI. *Journal of Hematology & Oncology*, 4, 42.
- Harciarek, M. (2015). Współczesne wyzwania neuropsychologii na przykładzie funkcjonowania poznawczego osób z przewlekłą niewydolnością nerek. *Nauka*, 4, 107-126.
- Hardy, K. K., Wilard, V. W., Bonner, M. J. (2011). Computerized cognitive training in survivors of childhood cancer: A pilot study. *Journal of Pediatric Oncology Nursing*, 28, 1, 27–33.
- Hardy, K. K., Willard, V. W., Allen, T. M., Bonner, M. J. (2013) Working memory training in survivors of pediatric cancer: a randomized pilot study. *Psychooncology*, 22, 8, 1856–1865.
- Harila, M. J., Winqvist, S., Lanning, M., Bloigu, R., Harila-Saari, A. H. (2009). Progressive neurocognitive impairment in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Blood & Cancer*, 53, 2, 156-161.
- Hassab, H. M., Azouz, H. G., Elsakka, E. E., Awwad, H. B. (2015). Assessment of Cognitive Function in Children with Acute *Lymphoblastic* Leukemia. *Annals of Clinical and Laboratory Research, special issue*, 1-10.
- Hasselbarth, B., Graubner, U. (2011). Psychoonkologia w pediatrii. W: *Psychoonkologia. Diagnostyka - metody terapeutyczne*. Wrocław: Elsevier Urban & Partner.

- Hearps, S., Seal, M., Anderson, V., McCarthy, M., Connellan, M., Downie, P., de Luca, C. (2017). The relationship between cognitive and neuroimaging outcomes in children treated for acute lymphoblastic leukemia with chemotherapy only: A systematic review. *Pediatric Blood & Cancer*, 64, 2, 225-233.
- Heim, S., Pape-Neumann, J., van Ermingen-Marbach, M., Brinkhaus, M., Grande, M. (2015) Shared vs. specific brain activation changes in dyslexia after training of phonology, attention, or reading. *Brain Structure and Function*, 220, 4, 2191-2207.
- Henze, G., Langermann, H. J., Brämswig, J., Breu, H., Gadner, H., Schellong, G., Welte, K., Riehm, H. (1981). The BFM 76/79 acute lymphoblastic leukemia therapy study (author's transl). *Klinische Pädiatrie*, 193, 145–154.
- Hertzberg, H., Huk, W. J., Ueberall, M. A., Langer, T., Meier, W., Dopfer, R., Skalej, M., Lackner, H., Bode, U., Janssen, G., Zintl, F., Beck, J. D. (1997). CNS late effects after ALL therapy in childhood. Part I: Neuroradiological findings in long-term survivors of childhood ALL - an evaluation of the interferences between morphology and neuropsychological performance. The German Late Effects Working Group. *Medical and Pediatric Oncology*, 28, 6, 387-400.
- Hockenberry, M., Krull, K., Moore, K., Gregurich, A., Casey, M., Kaemingk, K. (2007). Longitudinal evaluation of fine motor skills in children with leukemia. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 29, 8, 535–539.
- Hongwanishkul, D., Happaney, K. R., Lee, W. S. C., Zelazo, P. D. (2005). Assessment of hot and cool executive function in young children: Age-related changes and individual differences. *Developmental Neuropsychology*, 28, 2, 617–644.
- Hudson, M. M., Mertens, A. C., Yasui, Y., Hobbie, W., Chen, H., Gurney, J. G., Yeazel, M., Recklitis, C. J., Marina, N., Robison, L. R., Oeffinger, K. C. (2003). Health status of adult long-term survivors of childhood cancer: A report from the childhood cancer survivor study. *Journal of American Medical Association*, 290, 12, 1583–1592.
- Hughes, C., Adlam, A., Happè, F., Jackson, J., Taylor, A., Caspi, A. (2000). Good test-retest reliability for standard and advanced false belief tasks across a wide range of abilities. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 41, 483-490.
- Inaba, H., Pui, C. H. (2010). Glucocorticoid use in acute lymphoblastic leukaemia. *The Lancet Oncology*, 11, 11, 1096–1106.

- Indrisano, R. Chall, J. S. (1995). Literacy development. *Journal of Education*, 177, 1, 63-83.
- Isquith, P. K., Crawford, J. S., Espy, K. A., Gioia, G. A. (2005). Assessment of executive function in preschool-aged children. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, 11, 3, 209-215.
- Iuvone, L., Mariotti, P., Colosimo, C., Guzzetta, F., Ruggiero, A., Riccardi, R. (2002). Long-term cognitive outcome, brain computed tomography scan, and magnetic resonance imaging in children cured for acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*, 95, 12, 2562-2570.
- Jabłoński, S. (2007). Mechanizmy zmian rozwojowych na początku wieku przedszkolnego a proces edukacji dzieci. *Edukacja*, 1, 97, 102-119.
- Jabłoński, S., Kaczmarek, I., Kaliszewska-Czeremska, K., Brzezińska, A. (2012). Pomiar kontroli hamowania testem sortowania kart dla dzieci. *Edukacja*, 1, 117, 44-60.
- Jabłoński, S., Kaczmarek, I., Kaliszewska-Czeremska, K., Zakrzewska M. (2013). Sortowanie kart jako metoda badania giętkości poznawczej u dzieci w wieku 3-8 lat. *Edukacja*, 1, 121, 54-72.
- Jacola, L. M., Krull, K. R., Pui, C. H., Pei, D., Cheng, C., Reddick, W. E., Conklin, H. M. (2016). Longitudinal assessment of Neurocognitive Outcomes in Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treated on a Contemporary Chemotherapy Protocol. *Journal of Clinical Oncology*, 34, 11, 1239-1249.
- Jadczak-Szumiło, T. (2018). Kierunki pracy terapeutycznej z dziećmi z FASD. W: Szepietowska, E. M., Daniluk, B. (red.), *Rehabilitacja neuropsychologiczna. Ujęcie holistyczne* (s. 265-283). Lublin: Wydawnictwo UMCS.
- Jaffe, N., Traggis, D., Das, L., Kim, B. S., Won, H., Hann, L., Moloney, W. C., Dohlwitz, A. (1972). Comparison of daily and twice-weekly schedule of L-asparaginase in childhood leukemia. *Pediatrics*, 49, 4, 590-595.
- Jagodzińska, M. (2003). *Rozwój pamięci w dzieciństwie*. Gdańsk: GWP.
- Jakitowicz, K., Bidzan, M. (2016). Pacjent onkologiczny w roli dawcy wsparcia. *Psychoonkologia*, 20, 3, 105-111.
- Jaklewicz, H. (red.) (2013). *Psychopatologia wieku dziecięcego*. Wrocław: Wydawnictwo Elsevier Urban&Partner.

- Jankowski, P. (2012). Funkcje wykonawcze a osiągnięcia dzieci w wieku wczesnoszkolnym. *Edukacja, 1, 117, 75-86.*
- Jansen, N. C., Kingma, A., Schuitema, A., Bouma, A., Veerman, A. J., Kamps, W. A. (2008). *Neuropsychological Outcome in Chemotherapy-Only-Treated Children With Acute Lymphoblastic Leukemia, 26, 18, 3025-3030.*
- Jaworowska, A., Matczak, A., Fecenec, D. (2012). *IDS – Skale Inteligencji i Rozwoju dla Dzieci w wieku 5–10 lat.* Warszawa: Pracownia Testów Psychologicznych PTP.
- Jelenová, D., Praško, J., Ociskova, M., Hruby, R., Maráčkova, M., Slepecky, M. Vyskočilová, J., Holubova, M., Hunková, M., Kamaradova, D., Latalova, K. Mihal, V. (2016). Psychosocial and psychiatric aspects of children suffered from chronic physical illness. *Activitas Nervosa Superior Rediviva, 58, 4, 123-131.*
- Jodzio, K. (2008). Problemy neuropsychologiczne w praktyce kardiologicznej i kardiochirurgicznej. W: Jodzio K., Nyka W. (red.), *Neuropsychologia medyczna — wybrane zagadnienia* (s. 89–110). Gdańsk: Arche.
- Jodzio, K. (2011). *Diagnostyka neuropsychologiczna w praktyce klinicznej.* Warszawa: Diffin.
- Józefacka-Szram, N. (2014). Diagnoza funkcji wykonawczych u dzieci. *Psychiatria, Psychologia kliniczna, 14, 2, 116-121.*
- Kaczmarek, Ł., Sęk, H., Ziarko, M. (2011). Sprężystość psychiczna i zmienne pośredniczące w jej wpływie na zdrowie. *Przegląd Psychologiczny, 54, 29-46.*
- Kadan-Lottick, N. S., Zeltzer, L. K., Liu, Q., Yasui, Y., Ellenberg, L., Gioia, G., Robison, L. L., Krull, K. R. (2010) Neurocognitive functioning in adult survivors of childhood non-central nervous system cancers. *Journal of the National Cancer Institute, 102, 12, 881–893*
- Kadan-Lottick, N., Kunin-Batson, A. (2015). Central Nervous System Effects. W: Schwartz, C. L., Hobbie, W. L., Constine, L. S., Ruccione, K. S. (red.), *Survivors of Childhood and Adolescent Cancer: A Multidisciplinary Approach* (s. 43-63). Cham: Pediatric Oncology. Springer International Publishing.
- Kądzielawa, D. (2001). Neuropsychologia kliniczna: charakterystyka dyscypliny. W: Strelau, J. (red.) *Psychologia* (t. 3, s. 649-662). Gdańsk: Gdańskie Wydawnictwo Psychologiczne.

Kądzielawa, D. (2002). Neuropsychologia. W: Bilikiewicz, A., Pużyński, S., Rybakowski, F., Wciórka, J. (red.), *Psychiatria. Podstawy Psychiatrii* (t. 1, s. 273-288). Wrocław: Wydawnictwo Urban & Partner.

Kaemingk, K. L., Carey, M. E., Moore, I. M., Herzer, M., Hutter, J. J. (2004). Math Weaknesses in Survivors of Acute Lymphoblastic Leukemia Compared to Healthy Children. *Child Neuropsychology*, 10, 1, 14-23.

Kahalley, L. S., Conklin, H. M., Tyc, V. L., Wilson, S. J., Hinds, P. S., Shengjie, W., Xiong, X., Hudson, M. (2011). ADHD and Secondary ADHD criteria fail to identify many at-risk survivors of pediatric ALL and Brain Tumor. *Pediatric Blood & Cancer*, 57, 110–118.

Kamdar, K. Y., Krull, K. R., El-Zein, R. A., Brouwers, P., Potter, B. S., Harris, L. L., Holm, S., Dreyer, Z., Scaglia, F., Etzel, C. J., Bondy, M., Okcu, M. F. (2011). Folate pathway polymorphisms predict deficits in attention and processing speed after childhood leukemia therapy. *Pediatric Blood & Cancer*, 57, 3, 454–460.

Kamińska, B. (1995). *Kompetencje wokalne dzieci i młodzieży – ich poziom, rozwój i uwarunkowania*. Warszawa: Akademia Muzyczna im. Fryderyka Chopina.

Kanellopoulos, A., Andersson, S., Zeller, B., Tamnes, C. K., Fjell, A. M., Walhovd, K. B., Westlye, L. T., Fosså, S. D., Ruud, E. (2016). Neurocognitive outcome in very long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia after treatment with chemotherapy only. *Pediatric Blood & Cancer*, 63, 133–138.

Kaufman, R., Burden, R. L. (2004). Peer tutoring between adults with severe and complex learning difficulties. The effects of mediation training with Feuerstein's Instrumental Enrichment Programme. *European Journal of Psychology of Education* 19, 1, 107-117.

Kazanowska, B., Latos-Grażyńska, E. (2015). Epidemiologia nowotworów. W: Chybicka, A. (red.), *Od objawu do nowotworu. Wczesne rozpoznawanie chorób nowotworowych u dzieci* (s. 3-10). Wrocław: Edra Urban & Partner.

Kerr, A., Zelazo, P. D. (2004). Development of “hot” executive function: The children's gambling task. *Brain and Cognition*, 55, 148-157.

Kesler, S. R., Gugel, M., Pritchard-Berman, M., Lee, C., Kutner, E., Hosseini, S. M., Dahl, G., Lacayo, N. (2014). Altered resting state functional connectivity in young survivors of acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric blood & cancer*, 61, 7, 1295–1299.

- Kesler, S. R., Lacayo, N. J., Jo, B. (2011). A pilot study of an online cognitive rehabilitation program for executive function skills in children with cancer-related brain injury. *Brain Injury*, 25, 1, 101–112.
- Kielar-Turska, M. (1999). The inner landscape of characters in stories told by children. *Psychology of Language and Communication*, 3, 2, 49-56.
- Kielar-Turska, M. (2000). Rozwój człowieka w pełnym cyklu życia. W: Strelau, J. (red.), *Psychologia. Podręcznik akademicki* (t. 1, s. 285-332). Gdańsk: GWP.
- Kielar-Turska, M. (2014). Średnie dzieciństwo – wiek przedszkolny. W: Harwas-Napierała, B., Trempała, J. (red.), *Psychologia rozwoju człowieka* (t. 2, s. 83-129). Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN.
- Kielar-Turska, M. (2015). Średnie dzieciństwo – wiek przedszkolny. W: Trempała, J. (red.), *Psychologia rozwoju człowieka* (s. 202-233). Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN.
- Kielar-Turska, M., Białecka-Pikul, M. (2014). Wczesne dzieciństwo. W: Harwas-Napierała, B., Trempała, J. (red.), *Psychologia rozwoju człowieka* (t. 2, s. 47-82). Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN.
- Kielar-Turska, M., Białecka-Pikul, M., Skórska, A. (2006). Rozwój zdolności mentalizacji. Z badań nad związkiem teorii umysłu, sprawności językowych i funkcji zarządzającej. *Psychologia Rozwojowa*, 11, 2, 35-48.
- Kingma, A., Van Dommelen, R. I., Mooyaart, E. L., Wilmink, J. T., Deelman, B. G., Kamps, W. A. (2002). No major cognitive impairment in young children with acute lymphoblastic leukemia using chemotherapy only: a prospective longitudinal study. *Journal of Pediatric Hematology & Oncology*, 24, 2, 106-114.
- Kirkham, N. Z., Cruess, L. and Diamond, A. (2003). Helping children apply their knowledge to their behavior on a dimension-switching task. *Developmental Science*, 6, 449-467.
- Klenberg, L., Korkman, M., Lahti-Nuutila, P. (2001). Differential development of attention and executive functions in 3- to 12-year-old Finnish children. *Developmental Neuropsychology*, 20, 1, 407-428.
- Kołodziejczyk, A. (2015). Późne dzieciństwo – młodszy wiek szkolny. W: Trempała, J. (red.), *Psychologia rozwoju człowieka* (s. 234-258). Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN.
- Korbut, R. (red.). (2017). *Farmakologia*. Warszawa: PZWL Wydawnictwo Lekarskie.

- Kossut, M. (2018). *Neuroplastyczność*. Warszawa: Medyk.
- Kossut, M. (2019). Neuroplastyczność – podstawowe mechanizmy. *Neuropsychiatria i Neuropsychologia*, 14, 1-2, 1-8.
- Koushik, N. S., McArthur, S. F., Baird, A. D. (2010). Adult chronic kidney disease: neurocognition in chronic kidney failure. *Neuropsychology Review*, 20, 33-51.
- Kowalczyk, J. R. (2008a). Epidemiologia nowotworów złośliwych u dzieci. W: Chybicka, A., Sawicz-Birkowska, K. (red.), *Onkologia i hematologia dziecięca* (t. 1, s. 3-7). Warszawa: PZWL.
- Kowalczyk, J. R. (2008b). Ostra białaczka limfoblastyczna. W: Chybicka, A., Sawicz-Birkowska, K. (red.) *Onkologia i hematologia dziecięca* (t. 1, s. 205-219). Warszawa: PZWL.
- Kowalczyk, J. R. (2011a). Epidemiologia nowotworów dziecięcych. W: Kowalczyk, J. R. (red.), *Wprowadzenie do onkologii i hematologii dziecięcej. Skrypt dla lekarzy specjalizujących się w onkologii i hematologii dziecięcej* (s. 5-12). Warszawa: Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego.
- Kowalczyk, J. R. (2011b). Etiopatogeneza chorób nowotworowych u dzieci. W: Kowalczyk, J. R. (red.), *Wprowadzenie do onkologii i hematologii dziecięcej. Skrypt dla lekarzy specjalizujących się w onkologii i hematologii dziecięcej* (s. 13-20). Warszawa: Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego.
- Kowalczyk, J. R. (2011c). Genetyczne aspekty chorób nowotworowych u dzieci. W: Kowalczyk, J. R. (red.), *Wprowadzenie do onkologii i hematologii dziecięcej. Skrypt dla lekarzy specjalizujących się w onkologii i hematologii dziecięcej* (s. 31-40). Warszawa: Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego.
- Kowalczyk, J. R. (2018). Choroby układu krwiotwórczego. W: Kawalec, W., Grenda, R., Kulus, M. (red.), *Pediatrics* (t. 1, s. 610-650). Warszawa: PZWL Wydawnictwo Lekarskie.
- Kowalczyk, J. R., Gorczyńska, E. (2013). Ostra białaczka limfoblastyczna. W: Krzakowski, M., Wawrzocha, K. (red.), *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013r.* (t. 3, s. 996-1017). Gdańsk: Via Medica.
- Kowalczyk, J., Balwierz, W., Szczepański, T., Matysiak, M., Młynarski, W., Perek, D., Dembowska-Bagińska, B., Kazanowska, B., Styczyński, J. (2018). Standardy postępowania diagnostyczno-leczniczego w białaczkach u dzieci. *Przegląd Pediatryczny*, 48, 2, 6-13.

Krasowicz-Kupis, G. (1999). *Rozwój metajęzykowy a osiągnięcia w czytaniu u dzieci 6–9-letnich*. Lublin: Wydawnictwo UMCS.

Krasowicz-Kupis, G. (2019). *Nowa psychologia dysleksji*. Warszawa: PWN.

Krawczuk-Rybak, M. (2008). Powikłania narządowe leczenia skojarzonego wczesne i odległe. W: Chybicka, A., Sawicz-Birkowska, K. (red.), *Onkologia i hematologia dziecięca* (t. 2, s. 1042-1062). Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL.

Krawczuk-Rybak, M. (2011). Późne następstwa leczenia nowotworów u dzieci. W: Kowalczyk, J. R. (red.), *Wprowadzenie do onkologii i hematologii dziecięcej. Skrypt dla lekarzy specjalizujących się w onkologii i hematologii dziecięcej* (s. 151-162). Warszawa: Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego.

Krawczuk-Rybak, M., Grabowska, A., Protas, P. T., Muszyńska-Roslan, K., Hołownia, A., Braszko, J. (2012). Intellectual functioning of childhood leukemia survivors: relation to tau protein - a marker of white matter injury. *Advances in Medical Sciences*, 57, 2, 266-272.

Krejtz, K., Krejtz, I. (2007). Dwuczynnikowa analiza wariancji w schemacie międzygrupowym. W: S. Bedyńska, A. Brzezicka (red.), *Statystyczny drogowskaz* (s. 231–252). Warszawa: Academica Wydawnicwo SWPS.

Krull, K. R., Bhojwani, D., Conklin, H. M., Pei, D., Cheng, C., Reddick, W. E., Sandlund, J. T., Pui, C. H. (2013). Genetic Mediators of Neurocognitive Outcomes in Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, 31, 17, 2182-2188.

Krull, K. R., Brinkman, T. M., Li, C., Armstrong, G. T., Ness, K. K., Srivastava, D. K., Gurney, J. G., Kimberg, C., Krasin, M. J., Pui, C. H., Robison, L. L., Hudson, M. M. (2013). Neurocognitive outcomes decades after treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the St Jude lifetime cohort study. *Journal of Clinical Oncology*, 31, 35, 4407-4415.

Krull, K. R., Cheung, Y. T., Liu, W., Fella, S., Reddick, W. E., Brinkman, T. M., Kimberg, C., Ogg, R., Srivastava, D., Pui, C. H., Robison, L. L., Hudson, M. (2016). Chemotherapy Pharmacodynamics and Neuroimaging and Neurocognitive Outcomes in Long-Term Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, 34, 22, 2644-2653.

- Krull, K. R., Hockenberry, M. J., Miketova, P., Carey, M., Moore, I. M. (2013). Chemotherapy-related changes in central nervous system phospholipids and neurocognitive function in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia & Lymphoma*, 54, 3, 535-540.
- Krull, K. R., Okcu, M. F., Potter, B., Jain, N., Dreyer, Z., Kamdar, K., Brouwers, P. (2008). Screening for neurocognitive impairment in pediatric cancer longterm survivors. *Journal of Clinical Oncology*, 26, 4138–4143.
- Krull, K. R., Zhang, N., Santucci, A., Srivastava, D. K., Krasin, M. J., Kun, L. E., Pui, C. H., Robison, L. L., Hudson, M. M., Armstrong, G. T. (2013). Long-term decline in intelligence among adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated with cranial radiation. *Blood*, 122, 4, 550-553.
- Kunin-Batson, A., Kadan-Lottick, N., and Neglia, J. P. (2014). The contribution of neurocognitive functioning to quality of life after childhood acute lymphoblastic leukemia. *Psychooncology*, 23, 692–699.
- Langer, T., Martus, P., Ottensmeier, H., Hertzberg, H., Beck, J. D., Meier, W. (2002). CNS late-effects after ALL therapy in childhood, part III: Neuropsychological performance in long-term survivors of childhood ALL: Impairments of concentration, attention, and memory. *Medical and Pediatric Oncology*, 38, 5, 320–328.
- Lanzkowsky, P. (1994). *Hematologia i onkologia dziecięca*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL.
- Lenroot, R., Giedd, J. (2006). Brain development in children and adolescents: Insights from anatomical magnetic resonance imaging. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 30, 718–729.
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., Bigler, E. D., Tranel, D. (2012). *Neuropsychological assessment (5th ed.)*. New York: Oxford University Press.
- Lin, C. C., Hsiao, C. K., Chen, W. J. (1999). Development of sustained attention assessed using the Continuous Performance Test among children 6-15 years of age. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 27, 5, 403-412.
- Liu, W., Cheung, Y. T., Conklin, H. M., Jacola, L. M., Srivastava, D., Nolan, V. G., Zhang, H., Gurney, J. G., Huang I. H., Robison, L. L., Pui, C. H., Hudson, M. M., Krull, K. R. (2018). Evolution of neurocognitive function in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated with chemotherapy only. *Journal of Cancer Survivorship*, 12, 398-406.

- Lofstad, G. E., Reinfjell, T., Hestad, K., Diseth, T. H. (2009). Cognitive outcome in children and adolescents treated for acute lymphoblastic leukaemia with chemotherapy only. *Acta Paediatrica*, 98, 1, 180-186.
- Łojek, E., Bolewska, A. (2013). The effectiveness of computer-assisted cognitive rehabilitation in brain-damaged patients. *Polish Psychological Bulletin*, 44, 1, 31-39.
- Long, K. A., Marsland, A. L. (2011). Family adjustment to childhood cancer: a systematic review. *Clinical Child Family Psychology Review*, 14, 1, 57-88.
- Maciarz, A. (2006). *Dziecko przewlekle chore. Opieka i wsparcie*. Warszawa: Wydawnictwa Akademickie „Żak”.
- Maggiolini, A., Grassi, R., Adamoli, L. i in. (2000). Self-image in adolescent survivors of long-term childhood leukemia. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 22, 417-421.
- Mahone, E. M., Pilon, J., Hiemenz, J. (2001). Initial development of an auditory continuous performance test for preschoolers. *Journal of Attention Disorders*, 5, 93-106.
- Mahone, E. M., Prahme, M. C., Ruble, K., Mostofsky, S. H., Schwartz, C. L. (2007). Motor and perceptual timing deficits among survivors of childhood leukemia. *Journal of Pediatric Psychology*, 32, 8, 918-925.
- Maloney, K., Foreman, N. K., Giller, R. H., Greffe, B. S., Graham, D. K., Quinones, R. R., Keating, A. M. (2011). Choroby nowotworowe. W: Hay, W. W., Levin, M. J., Sondheimer, J. M., Deterding, R. R. (red.), *Pediatrica. Diagnostyka i leczenie* (t. 2). Lublin: Wydawnictwo Czelej Sp. z o.o.
- Marcelli, D. (2009). *Psychopatologia wieku dziecięcego*. Wrocław: Elsevier Urban & Partner.
- Marciniak-Stępak, P. (2008). Historia leczenia nowotworów wieku dziecięcego. *Nowiny Lekarskie*, 77, 5, 373-376.
- Marcoux, S., Robaey, P., Krajcinovic, M., Moghrabi, A., Laverdiere, C. (2012). Predictive factors of internalized and externalized behavioral problems in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Blood & Cancer*, 58, 6, 971-977.
- Maryniak, A. (2000a). Aspekty psychologiczne chorób układu nerwowego u dzieci. W: Michałowicz, R., Józwiak, S. (red.), *Neurologia dziecięca* (s. 37-48). Wrocław: Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner.

Maryniak, A. (2000b). *Rozwój dzieci z guzami mózgu*. Warszawa: Wydawnictwo Akademickie „Żak”.

Maryniak, A. (2014). Pacjenci ze skąpoobjawowymi torbielami pajęczynówki – dylematy neuropsychologa. W: Łojek, E., Bolewska, A., Okuniewska, H. (red.), *Studia z neuropsychologii klinicznej. Na 45-lecie pracy zawodowej Profesor Danuty Kądziaławy* (s. 171-185). Warszawa: Wydawnictwo Uniwersytetu Warszawskiego.

Maryniak, A. (2017). Trudności w neuropsychologicznej diagnozie dzieci z zaburzeniami neurorozwojowymi. Rozpoznania fałszywie ujemne. W: Zawadzka, E., Domańska, Ł. (red.), *Diagnoza neuropsychologiczna. Współczesne wyzwania i perspektywy rozwoju* (s. 36-47). Warszawa: Difin SA.

Maryniak, A. (2018). Zabawa w neurorehabilitacji dzieci. W: Szepietowska, E. M., Daniluk, B. (red.), *Rehabilitacja neuropsychologiczna. Ujęcie holistyczne* (s. 219-230). Lublin: Wydawnictwo UMCS.

Maryniak, A. (2009). Znaczenie badania neuropsychologicznego w ocenie funkcji poznawczych dziecka. W: Józwiak, S. (red.), *Postępy w diagnostyce i leczeniu chorób układu nerwowego u dzieci* (t.10, s. 85-89). Lublin: BiFolium.

Matczak, A., Jaworowska, A., Ciechanowicz, A., Fecenec, D., Stańczak, J., Zalewska, E. (2007). *DSR. Dziecięca Skala Rozwojowa. Skala Wykonaniowa. Skala Obserwacyjna. Instrukcja. Podręcznik*. Warszawa: Pracownia Testów Psychologicznych.

Meder, J. (2006). Radioterapia nowotworów złośliwych. W: Krzakowski, M. (red.), *Onkologia kliniczna* (t. 1, s. 138-163). Warszawa: Borgis Wydawnictwo Medyczne.

Mennes, M., Stiers, P., Vandenbussche, E., Vercruyse, G., Uyttebroeck, A., De Meyer, G., Van Cool, S. W. (2005). Attention and information processing in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated with chemotherapy only. *Pediatric Blood & Cancer*, 44, 5, 478-486.

Meshref M, ElShazly N, Nasr M, Abdelhai R. (2013). Effect of different doses of prophylactic cranial irradiation in childhood lymphoblastic leukemia on CNS relapse, late cognitive decline and learning disabilities. *Journal of Cancer Therapeutics and Research*, 2, 1, 1-5.

Miniszewska, J. (2020). Zmaganie się dziecka z chorobą. W: Grzegorzewska, I., Cierpiałkowska, L., Borkowska, A. R. (red.), *Psychologia kliniczna dzieci i młodzieży* (s. 643-656). Warszawa: PWN.

- Mitchell, C. D., Richards, S. M., Kinsey, S. E., Lilleyman, J., Vora, A., Eden, T. O. (2005). Benefit of dexamethasone vs. prednisone in childhood acute lymphoblastic leukemia: Results of the UK Medical Research Council ALL97 randomized trial. *British Journal of Haematology*, 129, 6, 734–745.
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., Wager, T. D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex frontal lobe tasks: a latent variable analysis. *Cognitive Psychology*, 41, 49-100.
- Mnich, M. (2002). *Sprawność językowa dzieci w wieku wczesnoszkolnym*. Kraków: Oficyna Wydawnicza „Impuls”.
- Moffitt, T., Arseneault, L., Belsky, D., Dickson, N., Hancox, R., Harrington, H. Houts, R. Poulton, R., Roberts, B., Ross, S., Sears, M., Thomson, W., Caspi, A. (2011). A Gradient of Childhood Self-Control Predicts Health, Wealth, and Public Safety. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108, 7, 2693-2698.
- Mojs, E. (2010). Neurorehabilitacja w padaczce wieku rozwojowego. W: Cybulski, M., Strzelecki, W. (red.), *Psychologia w naukach medycznych* (s. 7-24). Poznań: Wydawnictwo Naukowe Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.
- Moleski, M. (2000). Neuropsychological, neuroanatomical, and neurophysiological consequences of CNS chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 15, 7, 603-630.
- Monje, M. L. (2008). Cranial radiation therapy and damage to hippocampal neurogenesis. *Developmental Disabilities Research Reviews*, 14, 3, 238-242.
- Monje, M. L., Mizumatsu, S., Fike, J. R., Palmer, T. D. (2002). Irradiation induces neural precursor-cell dysfunction. *Nature Medicine*, 8, 9, 955-962.
- Monje, M. L., Vogel, H., Masek, M., Ligon, K. L., Fisher, P. G., Palmer, T. D. (2007). Impaired human hippocampal neurogenesis after treatment for central nervous system malignancies. *Annals of Neurology*, 62, 515–520.
- Monje, M., Thomason, M. E., Rigolo, L., Wang, Y., Waber, D. P., Sallan, S. E., Golby, A. J. (2013). Functional and structural differences in the hippocampus associated with memory deficits in adult survivors of acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Blood & Cancer*, 60, 2, 293-300.

- Moore, B. D. (2005). Neurocognitive outcomes in survivors of childhood cancer. *Journal of Pediatric Psychology, 30*, 51–63.
- Moore, I. M., Kramer, J. H., Wara, W. W., Halberg, F., Ablin, A. R. (1991). Cognitive function in children with leukemia: Effect of radiation dose and time since irradiation. *Cancer, 68*, 1913–1917.
- Moricke, A., Zimmermann, M., Reiter, A., Gadner, H., Odenwald, E., Harbott, J., Ludwig, W. D., Riehm, H., Schrappe, M. (2005). Prognostic impact of age in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia: data from the trials ALL-BFM 86, 90, and 95. *Klinische Pädiatrie, 217*, 6, 310–20.
- Mulhern, R. K., Butler, R. W. (2004). Neurocognitive sequelae of childhood cancers and their treatment. *Pediatric Rehabilitation, 7*, 1, 14.
- Nathan, P. C., Patel, S. K., Dilley, K., Goldsby, R., Harvey, J., Jacobsen, C., Kadan-Lottick, N., McKinley, K., Millham, A. K., Moore, I., Okcu, M. F., Woodman, C. L., Brouwers, P., Armstrong, F. D. (2007). Guidelines for identification of, advocacy for, and intervention in neurocognitive problems in survivors of childhood cancer: A report from the Children's Oncology Group. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine, 161*, 798–806.
- Nęcka, E. (2005). *Inteligencja. Geneza, struktura, funkcje*. Gdańsk: Gdańskie Wydawnictwo Psychologiczne.
- Nęcka, E., Orzechowski, J. i Szymura, B. (2007). *Psychologia poznawcza*. Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN.
- Noll, R. B., Kupst, M. J. (2007). Commentary: The psychological impact of pediatric cancer: Hardiness, the exception or the rule? *Journal of Pediatric Psychology, 32*, 9, 1089–1098.
- Ogińska-Bulik, N. (2012a). Osobowy wzrost u nastolatków zmagających się z chorobą nowotworową. *Psychoonkologia, 1*, 1-8.
- Ogińska-Bulik, N. (2012b). Prężność a potraumatyczny rozwój u młodzieży. W: Ogińska-Bulik, N., Miniszewska, J. (red.), *Zdrowie w cyklu życia człowieka* (s. 75-87). Łódź: Wydawnictwo UŁ.
- Ogińska-Bulik, N. (2015). Strategie radzenia sobie a osobowy wzrost u nastolatków, którzy doświadczyli negatywnych wydarzeń życiowych. *Polskie Forum Psychologiczne, 20*, 149-164.

- Oliveira-Gomes, E. R., Leite, D. S., Garcia, D. F., Maranhão, S., and Hazin, I. (2012). Neuropsychological profile of patients with acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Psychology and Neuroscience*, 5, 175–182.
- Orzechowska, A. (2013). Funkcjonowanie poznawcze w wybranych chorobach zakaźnych (HIV, HCV). W: Talarowska, M., Gałęcki, P. (red.), *Zaburzenia funkcji poznawczych w wybranych chorobach somatycznych* (s. 100-111). Wrocław: Continuo.
- Owoc-Lempach, J., Dyla, A., Gorczyńska, E. (2015). Ostra białaczka limfoblastyczna. W: Chybicka, A. (red.), *Od objawu do nowotworu. Wczesne rozpoznawanie chorób nowotworowych u dzieci* (s. 201-209). Wrocław: Edra Urban & Partner.
- Pąchalska, M. (2014). *Rehabilitacja neuropsychologiczna. Procesy poznawcze i emocjonalne*, Lublin: Wydawnictwo UMCS.
- Pastorczak A., Młynarski W., Szczepański T. (2011) Prognostic and therapeutic implications of genetic aberrations in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Hematologia*, 2, 43–50.
- Patel, S. K., Schulte, F., Kelly, N. C., Stelle, A. C. (2016). Neurocognitive Late Effects in Children with Cancer. W: Abrams, A. N., Muriel, A. C., Wiener, L. (red.), *Pediatric Psychosocial Oncology: Textbook for Multidisciplinary Care* (s. 157-174). New York: Springer International Publishing.
- Patterson, J., Blum, R. (1996). Risk and resilience among children and youth with disabilities. *Archives of Paediatric and Adolescents Medicine*, 150, 7, 692-698.
- Pauly, M., Silverman, L. B. (2018). Diagnosis and Treatment of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. W: Wiernik, P. H., Dutcher, J. P., Gertz, M. A. (red.), *Neoplastic Disease of the Blood* (s. 307-336). Cham: Springer.
- Pawińska-Wąsikowska, K. (2018). Leczenie wspomagające w terapii przeciwnowotworowej. W: Pietrzyk, J., Kwinta, P. (red.), *Pediatrics* (t. 2, s. 633-640). Kraków: Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego.
- Pawlicki, M., Rolski, J., Wiczyńska, B. (2006). Późne i odległe powikłania systemowego leczenia przeciwnowotworowego. W: Krzakowski, M. (red.), *Onkologia kliniczna* (t. 1, s. 613-627). Warszawa: Borgis Wydawnictwo Medyczne.
- Pereira, M. M., Befi-Lopes, D. M., Soares, A. J., Sassi, F. C., de Andrade, C. R. (2021). Linguistic-Cognitive Outcomes in Children with Acute Lymphoid Leukemia: An Exploratory Study. *Journal of Multidisciplinary Healthcare*, 14, 1285 - 1295.

- Perek, D. (2008). Podstawy chemioterapii. W: Kowalczyk, J. R. (red.), *Wprowadzenie do onkologii i hematologii dziecięcej. Skrypt dla lekarzy specjalizujących się w onkologii i hematologii dziecięcej* (s. 87-98). Warszawa: Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego.
- Perek, D., Dembowska-Bagińska, B. (2018). Choroby nowotworowe u dzieci. W: Kawalec, W., Grenda, R., Kulus, M. (red.), *Pediatrics* (t. 1, s. 651-708). Warszawa: PZWL Wydawnictwo Lekarskie.
- Piaget, J. (2005). *Mowa i myślenie dziecka*. Warszawa: PWN.
- Piaget, J., Inhelder, B. (1996). *Psychologia dziecka*. Wrocław: Wydawnictwo Siedmioróg.
- Pilecka, W. (2007). Psychospołeczne aspekty przewlekłej choroby somatycznej dziecka – perspektywa ekologiczna. W: Cytowska, B., Winczura, B. *Dziecko chore. Zagadnienia biopsychiczne i pedagogiczne* (s. 13-38). Kraków: Oficyna Wydawnicza „Impuls”.
- Pinkel, D., Simone, J., Hustu, H. O., Aur, R. J. (1972). Nine years' experience with “total therapy” of childhood acute lymphocytic leukemia, *Pediatrics*, 50, 2, 246-251.
- Poćwiartowska, B. (2019). Wspomaganie rozwoju funkcji wykonawczych dzieci w wieku przedszkolnym jako wczesne działanie profilaktyczne. *Studia Paedagogica Ignatiana*, 22, 3, 95-114.
- Potapska, A. (2017). Psychometryczna diagnoza procesów uwagi u dzieci, W: Fecenec, D. (red.), *IDS w praktyce psychologicznej* (s. 45-51). Warszawa: Pracownia Testów Psychologicznych PTP.
- Price, R. (1983). Therapy related central nervous system diseases in children with acute lymphocytic leukemia. W: Mastrangelo, R., Poplack, D., Riccardi, R. (red.), *Central nervous system leukemia* (s.71-80). Netherlands: Martimus Nijhoff Publishers.
- Przetacznikowa, M. (1976). Wiek przedszkolny. W: Żebrowska, M. (red.), *Psychologia rozwojowa dzieci i młodzieży* (s. 416-521). Warszawa: PWN.
- Przetacznikowa, M., Spionek, H. (1976). Wiek poniemowlęcy. W: Żebrowska, M. (red.), *Psychologia rozwojowa dzieci i młodzieży* (s. 343-415). Warszawa: PWN.
- Pui, C. H, Mullighan, C. G., Evans, W. E., Relling, M. V. (2012). Pediatric acute lymphoblastic leukemia: where are we going and how do we get there? *Blood*, 120, 6, 1165-1174.

Pui, C. H., Campana, D., Pei, D., Bowman, W. P., Sandlund, J. T., Kaste, S. C., Ribeiro, R. C., Rubnitz, J., Raimondi, S. C., Onciu, M., Coustan-Smith, E., Kun, L. E., Jeha, S., Cheng, C., Howard, S. C., Simmons, V., Bayles, A., Metzger, M. L., Boyett, J. M., Leung, W., Handgretinger, R., Downing, J. R., Evans, W. E., Relling, M. V. (2009) Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. *The New England Journal of Medicine*, 360, 2730-2741.

Pui, C. H., Evans, W. E. (2013). A 50-Year Journey to Cure Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Seminars Hematology*, 50, 3, 185–196.

Putko, A. (2008). *Dziecięca teoria umysłu w fazie jawnej i utajonej a funkcje wykonawcze*. Poznań: Wydawnictwo Naukowe UAM.

Putko, A. (2013). Zimne versus gorące funkcje zarządzające i język a rozumienie przez dzieci własnych oraz innych osób stanów umysłowych. *Psychologia Rozwojowa*, 18, 4, 65-82.

Raffa, R. B., Duong, P. V., Finney, J., Garber, D. A., Lam, L. M., Mathew, S. S., Patel, N. N., Plaskett, K. C., Shah, M., Jen Weng, H. F. (2006). Is ‘chemo-fog’/‘chemo-brain’ caused by cancer chemotherapy? *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 31, 2, 129–138.

Recklitis, C. J., Liptak, C. (2015). W: Mucci, G. A., Torno, L. R. (red.), *Handbook of Long-Term Care of The Childhood Cancer Survivor* (s. 265-281). New York: Springer.

Reddick, W. E., Conklin, H. M. (2010). Impact of acute lymphoblastic leukemia therapy on attention and working memory in children. *Expert Review of Hematology*, 3, 6, 655-659.

Reddick, W. E., Glass, J. O., Helton, K. J., Langston, J. W., Li, C. S., Pui, C. H. (2005). A quantitative MR imaging assessment of leukoencephalopathy in children treated for acute lymphoblastic leukemia without irradiation. *American Journal of Neuroradiology*, 26, 9, 2371-2377.

Reddick, W. E., Glass, J. O., Helton, K. J., Langston, J. W., Xiong, X., Wu, S., Pui, C. H. (2005). Prevalence of leukoencephalopathy in children treated for acute lymphoblastic leukemia with high-dose methotrexate. *American Journal of Neuroradiology*, 26, 5, 1263-1269.

Reddick, W. E., Shan, Z. Y., Glass, J. O., Helton, S., Xiong, X., Wu, S., Bonner, M., Howard, S. C., Christensen, R., Khan, R. B., Pui, C. H., Mulhern, R. K. (2006). Smaller white-matter volumes are associated with larger deficits in attention and learning among long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*, 106, 4, 941–949.

- Reitan, R. M. (1971). Trail making test results for normal and brain-damaged children. *Perceptual and Motor Skills*, 33, 575–581.
- Rosoff, P. (2006). The Two-Edged Sword of Curing Childhood Cancer. *The New England journal of medicine*, 355, 15, 1522-1523.
- Rostowski, J. (2012). *Rozwój mózgu człowieka w cyklu życia. Aspekty bioneuropsychologiczne*. Warszawa: Diffin.
- Sabbagh, M. A., Moses, L. J., Shiverick, S. (2006). Executive functioning and Preschoolers' Understanding of False Beliefs, False Photographs, and False Signs. *Child Development*, 77, 4, 1034-1049.
- Sallan, S.E., Hitchcock-Bryan, S., Gelber, R., Cassady, J. R., Frei III, E., Nathan, D. G. (1983). Influence of intensive asparaginase in the treatment of childhood non-T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Research*, 43, 5601–5607.
- Samardakiewicz, M. (2008). *Optymalizacja metod wspomagania biopsychospolecznego dzieci leczonych z powodu choroby nowotworowej*. Lublin: Wydawnictwo POLIHYMNIA Sp. z o.o.
- Saykin, A., Ahles, T., McDonald, B. (2003). Mechanisms of chemotherapy-induced cognitive disorders: Neuropsychological, pathophysiological, and neuroimaging perspectives. *Seminars in Clinical Neuropsychiatry*, 8, 4, 201–216.
- Schatz, J., Kramer, J. H., Ablin, A., Matthay, K. K. (2000). Processing speed, working memory, and IQ: A developmental model of cognitive deficits following cranial radiation therapy. *Neuropsychology*, 14, 2, 189–200.
- Searle, N. S., Askins, M., Bleyer, W. A. (2003). Adolescent cancer patients' perspectives on their educational experiences: ten case studies. *Psycho-oncology*, 12, 4, S78.
- Secinti, E., Thompson, E. J., Richards, M., Gaysina, D. (2017). Research Review: Childhood chronic physical illness and adult emotional health - a systematic review and meta-analysis. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 58, 7, 753-769.
- Semrud-Clikeman, M. (2004). *Traumatic brain injury in children and adolescents*. New York: Guilford Press.
- Semrud-Clikeman, M. (2007). *Social Competence in Children*. New York: Springer.
- Semrud-Clikeman, M., Teeter Ellison, P. A. (2009). *Child Neuropsychology*. New York: Springer.

Seniów, J. (2019). *Terapia neuropsychologiczna dorosłych chorych z uszkodzeniem mózgu*. Warszawa: Instytut Psychiatrii i Neurologii.

Shallice, T., Burgess, P. (1991). Higher cognitive impairments and frontal lobe lesion in man. W: Levin, H. S. Eisenberg, H. M., Benton, A. L. (red.), *Frontal lobe function and dysfunction* (s. 125-138). Oxford: Oxford University Press.

Shuper, A., Stark, B., Kornreich, L., Cohen, I. J., Aviner, S., Steinmetz, A., Stein, J., Goshen, Y., Yaniv, I. (2000). Methotrexate treatment protocols and the central nervous system: significant cure with significant neurotoxicity. *Journal of Child Neurology*, 15, 9, 573-580.

Shuper, A., Stark, B., Kornreich, L., Cohen, I. J., Avrahami, G., Yaniv, I. (2002). Methotrexate-Related Neurotoxicity in the Treatment of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *The Israel Medical Association Journal*, 4, 11, 1050-1053.

Skoczeń, S. (2018). Powikłania leczenia przeciwnowotworowego. W: Pietrzyk, J., Kwinta, P. (red.), *Pediatrics* (t. 2, s. 647-655). Kraków: Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego.

Smidts, D. P., Jacobs, R., Anderson, V. (2004). The object classification task for children (OCTC): A measure of concept generation and mental flexibility in early childhood. *Developmental Neuropsychology*, 26, 385-401.

Smith, M., Arthur, D., Camitta, B., Carroll, A. J., Crist, W., Gaynon, P., Gelber, R., Heerema, N., Korn, E. L., Link, M., Murphy, S., Pui, C. H., Pullen, J., Reamon, G., Sallan, S. E., Sather, H., Shuster, J., Simon, R., Trigg, M., Tubergen, D., Uckun, F., Ungerleider, R. (1996). Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, 14, 18-24.

Solecka, D. (2007). Dziecko chore somatycznie. W: Będkowska-Korpała, B., Gierowski, J. K. (red.), *Psychologia lekarska w leczeniu chorych somatycznie* (s. 17-34). Kraków: Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego.

Sonuga-Barke, E., Brandeis, D., Holtmann, M., Cortese, S. (2014). Computer-based cognitive training for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. A review of current evidence. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 23, 4, 807-824.

Spiegler, B. J., Kennedy, K., Maze, R., Greenberg, M. L., Weitzman, S., Hitzler, J. K., Nathan, P. C. (2006). Comparison of long-term neurocognitive outcomes in young children with acute lymphoblastic leukemia treated with cranial radiation or high-dose or very high-dose intravenous methotrexate. *Journal of Clinical Oncology*, 24, 24, 3858-3864.

- Stachowicz-Stencel, T., Krawczyk, M., Balcerska, A. (2010). Wczesna diagnostyka choroby nowotworowej u dzieci, *Forum Medycyny Rodzinnej*, 4, 6, 431-437.
- Stefańska-Klar, R. (2014). Późne dzieciństwo. Młodszy wiek szkolny. W: Harwas-Napierała, B., Trempała, J. (red.), *Psychologia rozwoju człowieka* (t.2, s. 130-162). Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN.
- Stenka, K. E., Izdebski, P. K. (2017). Radzenie sobie przez dzieci i młodzież z doświadczeniem choroby nowotworowej oraz skutkami jej leczenia. *Psychiatria i Psychologia Kliniczna*, 17, 4, 334-341.
- Stuart, F. A., Segal, T. Y., Keady, S. (2005). Adverse psychological effects of corticosteroids in children and adolescents. *Archives of Disease in Childhood*, 90, 5, 500-506.
- Stuss, D. T. (1992). Biological and psychological development of executive functions. *Brain and Cognition*, 20, 8-23.
- Styczyński, J., Balwierz, W., Dembowska-Bagińska, B., Kazanowska, B., Wachowiak, J., Matysiak, M., Klukowska, A., Krawczuk-Rybak, M., Adamkiewicz-Drożyńska, E., Młynarski, W., Irga-Jaworska, N., Bień, E., Kowalczyk, J., Samardakiewicz, M., Raciborska, A., Kałwak, K., Wróbel, G., Pietras, W., Ussowicz, M., Godziński, J., Urański, T., Peregud-Pogorzelski, J., Badowska, W., Karolczyk, G., Sobol-Milejska, G., Chaber, R., Woszczyk, M., Wysocki, M., Szczepański, T. (2018). Paediatric oncology and haematology in Poland: position paper. *Pediatrics Polska - Polish Journal of Paediatrics*, 93, 6, 451-461.
- Sullivan, M.P., Chen, T., Dymont, P. G., Hvizdala, E., Teuber, C. P. (1982). Equivalence of intrathecal chemotherapy and radiotherapy as central nervous system prophylaxis in children with acute lymphatic leukemia: a pediatric oncology group study. *Blood*, 60, 948-958.
- Swerdlow, S. H., Campo, E., Harris, N. L., Jaffe, E. S., Pileri, S. A., Stein, H., Thiele, J., Vardiman, J. W. (2008). *WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th edition*. Lyon: International Agency for Research on Cancer.
- Szafryna-Kliwicka, A. (2013). Funkcjonowanie poznawcze indukowane systemową terapią przeciwnowotworową. W: Talarowska, M., Gałęcki, P. (red.), *Zaburzenia funkcji poznawczych w wybranych chorobach somatycznych* (s. 79-87). Wrocław: Continuo.
- Szafryna-Kliwicka, A., Litwiniuk, M. (2011). Zaburzenia funkcji poznawczych indukowane chemioterapią przeciwnowotworową. *Onkologia Polska*, 14, 139-145.

- Szczepański, T. (2011). Immunologiczne podstawy diagnostyki nowotworów u dzieci. W: Kowalczyk, J. R. (red.), *Wprowadzenie do onkologii i hematologii dziecięcej. Skrypt dla lekarzy specjalizujących się w onkologii i hematologii dziecięcej* (s. 41-50). Warszawa: Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego.
- Szczepański, T., Kraszewska, M., Derwich, K., Dawidowska, M. (2009). Biologia molekularna ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci. W: Witt, M., Szczepański, T., Dawidowska, M. (red.), *Hematologia molekularna. Patogeneza, patomechanizmy i metody badawcze*. Poznań: Ośrodek Wydawnictw Naukowych.
- Szczepański, T., Orfão, A., van der Velden, V., San Miguel, J. F., van Dongen, J. J. (2001). Minimal residual disease in leukemia patients. *The Lancet Oncology*, 2, 409-417.
- Szeląg, E., Szymaszek, A. (2016). *Dr Neuronowski - pomysł na bystry umysł i płynną mowę. Usprawnianie zegara neuronalnego wspomaga moc naszego umysłu*. Poznań: Harpo.
- Szepietowska, E. M. (2012). Diagnostyka neuropsychologiczna i jej zastosowanie kliniczne. *Polski Przegląd Neurologiczny*, 8, 3, 107-113.
- Szepakowski, G. M., Gauvain, M., Carberry, M. (1994). The development of planning skills in children with and without mental retardation. *Journal of Applied Developmental Psychology*, 15, 2, 187-206.
- Szpak, E., Kowalski, R., Bogomas-Woźnicka, B., Irga-Jaworska, N., Lewandowski, K. (2017). Znaczenie farmakoterapii monitorowanej w chemioterapii z użyciem metotreksatu. *Diagnostyka Laboratoryjna*, 53, 4, 241-246.
- Szuman, S. (1968). Badania nad rozwojem apercpcji i produkcji prostych kształtów przez dziecko. W: Wołoszynowa, L. (red.), *Materiały do nauczania psychologii. s. II* (t.1, s. 415-487). Warszawa: PWN.
- Szweda, E. (2018). Psychologiczne aspekty leczenia dzieci z chorobami nowotworowymi. W: Pietrzyk, J., Kwinta, P. (red.), *Pediatrics* (t. 2, s. 641-646). Kraków: Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego.
- Taillibert, S. (2010). Is systemic anti-cancer therapy neurotoxic? Does “chemobrain” exist? And should we rename it? W: Raffa, R. B., Tallarida, R. J. (red.), *Chemo Fog: Cancer Chemotherapy-Related Cognitive Impairment* (s. 86–95). New York: Springer/Landes.

- Talarowska, M. (2013a). Funkcjonowanie poznawcze pacjentów chorujących na cukrzycę. W: Talarowska, M., Gałęcki, P. (red.), *Zaburzenia funkcji poznawczych w wybranych chorobach somatycznych* (s. 23-27). Wrocław: Continuo.
- Talarowska, M. (2013b). Funkcjonowanie poznawcze pacjentów z chorobami układu oddechowego. W: Talarowska, M., Gałęcki, P. (red.), *Zaburzenia funkcji poznawczych w wybranych chorobach somatycznych* (s.46-53). Wrocław: Continuo.
- Talarowska, M., Florkowski, A., Zboralski, K., Gałęcki, P. (2008). Funkcjonowanie poznawcze pacjentów z rozpoznaniem cukrzycy. *Postępy Psychiatrii i Neurologii*, 17, 4, 327-336.
- Tannock, I. F., Ahles, T. A., Ganz, P. A., Vam Dam, F. S. (2004). Cognitive impairment associated with chemotherapy for cancer: report of a workshop. *Journal of Clinical Oncology*, 22, 2233–2239.
- Tarter, R. E., Butters, M., Beers, S. R. (red.), (2001). *Medical Neuropsychology — second edition*. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers.
- Tedeschi, R. G., Calhoun, L. G. (2007). Podejście kliniczne do wzrostu po doświadczeniach traumatycznych. W: Linley, P. A., Joseph, S. (red.), *Psychologia pozytywna w praktyce* (s. 230-248). Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN.
- Temming, P., Jenney, M. E. (2010). The neurodevelopmental sequelae of childhood leukaemia and its treatment. *Archives of Disease in Childhood*, 95, 11, 936-940.
- Thompson, S. J., Leigh, L., Christensen, R., Xiong, X., Kun, L. E., Heideman, R. L., Reddick, W. E., Gajjar, A., Merchant, T., Pui, C. H., Hudson, M. M., Mulhern, R. K. (2001). Immediate neurocognitive effects of methylphenidate on learning-impaired survivors of childhood cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 19, 1802–1808.
- Tołoczko-Grabarek, A., Cybulski, C., Zajączek, S., Lubiński, J. (2008). Znaczenie badań genetycznych i molekularnych w rozpoznawaniu i leczeniu nowotworów u dzieci. W: Chybicka, A., Sawicz-Birkowska, K. (red.), *Onkologia i hematologia dziecięca* (t. 1, s. 80-95). Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL.
- Turkiewicz, D. (2008). Powikłania wczesne allogenicznego przeszczepiania komórek krwiotwórczych ze szpiku kostnego lub krwi obwodowej. W: Chybicka, A., Sawicz-Birkowska, K. (red.), *Onkologia i hematologia dziecięca* (t. 1, s. 629-644). Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL.

Turlejski, K. (1997). Rozwój osobniczy mózgu ssaków. W: Górską, T., Grabowska, A., Zagrodzka, J. (red.), *Mózg a zachowanie* (s. 106-126). Warszawa: PWN.

Tuzuner, N. N., Bennett, J. M. (2018). Classification of the Acute Leukemias: Cytochemical and Morphologic Considerations. W: Wiernik, P., Dutcher, J., Gertz, M. (red.), *Neoplastic Diseases of the Blood* (s. 197-236). Cham: Springer.

van Dongen J. J., Seriu, T., Panzer-Grümayer, E. R., Biondi, A., Pongers-Willemsse, M. J., Corral, L., Stolz, F., Schrappe, M., Maserà, G., Kamps, W. A., Gadner, H., van Wering, E. R., Ludwig, W. D., Basso, G., de Bruijn, M. A., Cazzaniga, G., Hettinger, K., van der Does-van den Berg, A., Hop, W. C., Riehm, H., Bartram, C. R. (1998). Prognostic value of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukaemia in childhood. *Lancet*, 352, 1731-1738.

Van Doren, J., Arns, M., Heinrich, H., Vollebregt, M. (2019). Sustained effects of neurofeedback in ADHD: a systematic review and meta-analysis. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 28, 1, 293-305.

Volpe, J. (2000). Overview: Normal and abnormal human brain development. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, 6, 1, 1–5.

Waber, D. P., Carpentieri, S. C., Klar, N., Silverman, L. B., Schwenn, M., Hurwitz, C. A., Mullenix, P. J., Tarbell, N. J., Sallan, S. E. (2000). Cognitive Sequelae in children treated with dexamethasone or prednisone. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 22, 3, 206–213.

Waber, D. P., Turek, J., Catania, L., Stevenson, K., Robaey, P., Romero, I., Adams, H., Alyman, C., Jandet-Brunet, C., Neuberg, D. S., Sallan, S. E., Silverman, L. B. (2007). Neuropsychological outcomes from a randomized trial of triple intrathecal chemotherapy compared with 18 Gy cranial radiation as CNS treatment in acute lymphoblastic leukemia: findings from Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 95-01. *Journal of Clinical Oncology*, 25, 31, 4914-4921.

Wachowiak, J. (2009). Przeszczepianie allogenicznych macierzystych komórek krwiotwórczych. W: Witt, M., Szczepański, T., Dawidowska, M. (red.), *Hematologia molekularna. Patogeneza, patomechanizmy i metody badawcze*. Poznań: Ośrodek Wydawnictw Naukowych.

Wachowiak, J., Balwierz, W., Chybicka, A., Drabko, K., Gorczyńska, E., Goździk, J., Kałwak, K., Kazanowska, B., Kowalczyk, J. R., Matysiak, M., Styczyński, J., Ussowicz, M., Wróbel, G., Wysocki, M. (2014). Wskazania do transplantacji komórek krwiotwórczych u dzieci i

młodzieży – rekomendacje Polskiej Pediatricznej Grupy ds. Transplantacji Komórek Krwiotwórczych – 2014. *Acta Haematologica Polonica*, 45, 301–312.

Waldstein, S. R., Snow, J., Muldoon, M. F., Katzel, L. I. (2001). Neuropsychological Consequences of Cardiovascular Disease. W: Tarter, R. E., Butters, M. A., Beers, S. R. (red.), *Medical Neuropsychology — second edition*. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers.

Walsh, K. S., Paltin, I., Gioia, G. A., Isquith, P., Kadan-Lottick N. S., Neglia J. P., Brouwers, P. (2015). Everyday executive function in standard-risk acute lymphoblastic leukemia survivors. *Child Neuropsychology*, 21, 1, 78-89.

Walsh, S., Primeu, M. (2013). Neuropsychological rehabilitation. W: Noggle, C. A., Dean, R. S. (red.), *The Neuropsychology of Cancer and Oncology* (s. 381-398). New York: Springer Publishing Company.

Warris, L. T., van den Heuvel-Eibrink, M. M., den Hoed, M. A. H., Aarsen, F. K., Pieters, R., van den Akker, E. L. T. (2014). Does dexamethasone induce more neuropsychological side effects than prednisone in pediatric acute lymphoblastic leukemia? A systematic review. *Pediatric Blood & Cancer*, 61, 7, 1313–1318.

Webb, S. J., Monk, C. S., Nelson, C. A. (2001) Mechanisms of postnatal neurobiological development: implications for human development. *Developmental Neuropsychology*, 19, 2, 147–171

Wellman, H. M., (1988). The early development of memory strategies. W: Weinert, F. E., Perlmutter, M. (red.), *Memory development: Universal changes and individual differences* (s. 3-30). Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates.

Williams, B. R., Ponesse, J. S., Schachar, R. J., Logan, G. D. i Tannock, R. (1999). Development of inhibitory control across the life span. *Developmental Psychology*, 35, 1, 205–213.

Winnicka, D., Samardakiewicz, M. (2018). Terapia Snoezelen (Sala Doświadczenia Świata) jako propozycja działań terapeutycznych dla dzieci chorych na nowotwory. *Psychoonkologia*, 22, 4, 136-143.

Włodarski, Z. (1996). *Psychologia uczenia się*. Warszawa: PWN.

Wójcik-Krzemiń, A. (2011). Dziecko w sytuacji choroby zagrażającej życiu. Pediatriczna opieka paliatywna. W: Pilecka, W. (red.), *Psychologia zdrowia dzieci i młodzieży* (s. 201-228). Kraków: Wydawnictwa Uniwersytetu Jagiellońskiego.

Wolańczyk, T. (2007). Zaburzenia psychiczne w chorobach somatycznych. W: Namysłowska, I. (red.), *Psychiatria Dzieci i Młodzieży* (s. 382-405). Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL.

Wygotski, L. S. (2002). Wczesne dzieciństwo. W: Brzezińska, A., Marchow, M. (red.), *Wybrane prace psychologiczne II. Dzieciństwo i dorastanie*. Poznań: Zysk i S-ka.

Yeates, K. O., Taylor, H. G., Drotar, D., Wade, S. L., Klein, S., Stancin, T., Schatschneider, C. (1997). Preinjury family environment as a determinant of recovery from traumatic brain injuries in school-age children. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 3, 6, 617–630.

Zajac-Spychała, O. (2014). *Odległe neuroanatomiczne i neuropsychologiczne następstwa zapobiegania zajęciu ośrodkowego układu nerwowego u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną leczonych według programu ALL IC-BFM 2002*. (Niepublikowana rozprawa doktorska). Klinika Onkologii, Hematologii i Transplantologii Pediatricznej, II Katedra Pediatrii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

Zajac-Spychała, O., Pawlak, M. A., Karmelita-Katulska, K., Pilarczyk, J., Derwich, K., Wachowiak, J. (2017). Long-term brain struktural magnetic resonanse imaging and cognitive functioning in children treated for acute lymfgoblastic leukemia with high-dose methotrexate chemotherapy alone or combined with CNS radiotherapy at reduced total dose to 12 Gy. *Neuroradiology*, 59, 147-156.

Zajac-Spychała, O., Pawlak, M. A., Karmelita-Katulska, K., Pilarczyk, J., Jończyk-Potoczna, K., Przepióra, A., Derwich, K., Pieczonka, A., Wachowiak, J. (2020). Long-term brain status and cognitive impairment in children treated for high-risk acute lymphoblastic leukemia with and without allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A single-center study. *Pediatric Blood & Cancer*, 67, 6, e28224.

Zajac-Spychała, O., Wachowiak, J. (2012). Odległe następstwa leczenia zapobiegającego rozwojowi nacieków białaczkowych ośrodkowym układzie nerwowym u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną: wysokie dożylne dawki metotreksatu versus napromienienie ośrodkowego układu nerwowego – przegląd piśmiennictwa. *Medycyna Wieku Rozwojowego*, 2, 128-138.

Zareifar, S., Shoushtari, A. A., Abrari, A., Haghpanah, S. (2019). Neurocognitive Function of Children suffering from Acute Lymphoblastic Leukemia in Southern Iran, *Iranian Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2019, 9, 2, 73-82.

Zebrack, B. J., Chesler, M. A. (2002). Quality of life in childhood cancer survivors. *Psychooncology*, *11*, 132–141.

Zelazo, P. D. (2006). The Dimensional Change Card Sort (DCCS): a method of assessing executive function in children. *Nature Protocol*, *1*, 1, 297-301.

Zelazo, P. D., Müller, U. (2010). Executive Function in Typical and Atypical Development. W: U. Goswami (red.), *The Wiley-Blackwell Handbook of Childhood Cognitive Development, Second edition* (pp. 574-603). Oxford: Wiley-Blackwell.

Zhou, C., Zhuang, Y., Lin, X., Michelson, A., Zhang, A. (2019). Changes in neurocognitive function and central nervous system structure in childhood acute lymphoblastic leukaemia survivors after treatment: a meta-analysis. *British Journal of Haematology*, *188*, 6, 945-961.

Ziarko, M. (2014). *Zmaganie się ze stresem choroby przewlekłej*. Poznań: Wydawnictwo Naukowe Wydziału Nauk Społecznych.

SPIS TABEL

- Tabela 1. Standaryzowane współczynniki zachorowalności na choroby nowotworowe na 1 milion dzieci do 14 roku życia w Polsce – dane uzyskiwane z rejestru nowotworów dziecięcych z 2004 roku (Kowalczyk, 2008a).
- Tabela 2. Najczęstsze nowotwory występujące u dzieci w zależności od wieku (Perek, Dembowska-Bagińska, 2018).
- Tabela 3. Ocena stanu szpiku kostnego (Kowalczyk, Gorczyńska, 2013).
- Tabela 4. Leczenie ALL u dzieci według ALL IC BFM 2009 (Campbell, Castillo i in., 2009; Kowalczyk, Gorczyńska, 2013).
- Tabela 5. Dawki leków stosowanych w leczeniu dokanałowym według ALL IC BFM 2009 (Kowalczyk, Gorczyńska, 2013).
- Tabela 6. Zasady profilaktyki OUN według ALL IC BFM 2009 (Campbell, Castillo i in., 2009; Kowalczyk, Gorczyńska, 2013).
- Tabela 7. Dawki profilaktycznej i terapeutycznej radioterapii w zależności od grupy terapeutycznej, wieku, i stanu OUN (Campbell, Castillo i in., 2009).
- Tabela 8. Powikłania występujące u dzieci związane z metodami leczenia ALL (Campbell, Castillo i in., 2009; Gorczyńska, 2008; Perek, Dembowska-Bagińska, 2018; Skoczeń, 2018; Turkiewicz, 2008).
- Tabela 9. Klasyfikacja wznowy ALL (Kowalczyk, 2018).
- Tabela 10. Możliwe problemy psychospołeczne wynikające z choroby przewlekłej dziecka (Miniszewska, 2020).
- Tabela 11. Operacjonalizacja zmiennej zależnej.
- Tabela 12. Liczebności pacjentów z grupy klinicznej zbadanych w poszczególnych klinikach.
- Tabela 13. Statystyki opisowe dla zmiennej wieku w grupie klinicznej i kontrolnej.
- Tabela 14. Rozkład częstości w poszczególnych grupach wiekowych w grupie klinicznej i kontrolnej.
- Tabela 15. Rozkład częstości w grupie klinicznej i kontrolnej w zakresie poziomu wykształcenia rodziców, posiadania rodzeństwa i struktury rodziny.
- Tabela 16. Rozkład częstości w grupie klinicznej i kontrolnej w zakresie miejsca zamieszkania oraz aktywności zawodowej rodziców.
- Tabela 17. Statystyki opisowe dla zmiennej wieku rodziców w grupie klinicznej i kontrolnej.
- Tabela 18. Rozkład częstości w grupie klinicznej i kontrolnej z uwzględnieniem podziału na grupy wiekowe.

- Tabela 19. Rozkład częstości w grupie klinicznej w zakresie grupy terapeutycznej, immunofenotypu oraz występowania powikłań.
- Tabela 20. Statystyki opisowe dla zmiennych: wiek (w latach), wiek w momencie rozpoznania (w latach), czas od rozpoznania choroby (w dniach), a także liczba dawek dokanałowej chemioterapii.
- Tabela 21. Rozkład częstości w grupach klinicznych: G1, G2 i G3 ze względu na płeć.
- Tabela 22. Statystyki opisowe dla zmiennych w grupach G1, G2 i G3: aktualny wiek (w latach), wiek w momencie rozpoznania (w latach), czas od rozpoznania choroby (w dniach).
- Tabela 23. Rozkład częstości w poszczególnych grupach wiekowych w podgrupach wyodrębnionych z uwagi na etap leczenia.
- Tabela 24. Statystyki opisowe dla zmiennych w grupach dziewczynek i chłopców: aktualny wiek (w latach), wiek w momencie rozpoznania (w latach), czas od rozpoznania choroby (w dniach).
- Tabela 25. Struktura IDS i IDS-P.
- Tabela 26. Charakterystyka zastosowanych w badaniu testów (Jaworowska, Matczak, Fecenec, 2012; Fecenes, Jaworowska, Matczak, 2015).
- Tabela 27. Konstrukcja Próby Sortowania Kart.
- Tabela 28. Konstrukcja Próby Hazard.
- Tabela 29. Procedura badania w grupie klinicznej
- Tabela 30. Procedura badania w grupie kontrolnej.
- Tabela 31. Statystyki opisowe dla wyników IDS i IDS-P w grupie klinicznej.
- Tabela 32. Statystyki opisowe dla wyników IDS i IDS-P w grupie kontrolnej.
- Tabela 33. Statystyki opisowe dla wyników w Próbie Łączenia Punktów dla Dzieci w grupie klinicznej.
- Tabela 34. Statystyki opisowe dla wyników w Próbie Łączenia Punktów dla Dzieci w grupie kontrolnej.
- Tabela 35. Statystyki opisowe dla wyników w Próbie Kształtów i Kolorów w grupie klinicznej.
- Tabela 36. Statystyki opisowe dla wyników w Próbie Kształtów i Kolorów w grupie kontrolnej.
- Tabela 37. Statystyki opisowe dla wyników Próbie Sortowania Kart w grupie klinicznej.
- Tabela 38. Statystyki opisowe dla wyników Próbie Sortowania Kart w grupie klinicznej.
- Tabela 39. Statystyki opisowe dla wyników w Próbie Sortowania Kart w grupie kontrolnej.
- Tabela 40. Liczebności w zakresie wskaźnika ogólnego w Próbie Sortowania Kart w grupie kontrolnej.

- Tabela 41. Statystyki opisowe dla wyników w Próbie Hazard w grupie klinicznej.
- Tabela 42. Statystyki opisowe dla wyników w Próbie Hazard w grupie kontrolnej.
- Tabela 43. Porównanie wyników grupy klinicznej i kontrolnej w IDS i IDS-P (test t-Studenta).
- Tabela 44. Porównanie wyników grupy klinicznej i kontrolnej w IDS i IDS-P (test U Manna-Whitney'a - podano statystykę Z z uwagi na liczebności porównywanych grup).
- Tabela 45. Porównanie grupy klinicznej i kontrolnej dla wyników Próby Łączenia Punktów dla Dzieci (test t-Studenta).
- Tabela 46. Porównanie grupy klinicznej i kontrolnej dla wyników Próby Łączenia Punktów dla Dzieci (test U Manna-Whitney'a - podano statystykę Z z uwagi na liczebności porównywanych grup).
- Tabela 47. Porównanie grupy klinicznej i kontrolnej dla wyników Próby Kształtów i Kolorów (test U Manna-Whitney'a - podano statystykę Z z uwagi na liczebności porównywanych grup).
- Tabela 48. Porównanie grupy klinicznej i kontrolnej dla wyników Próby Sortowania Kart (test U Manna-Whitney'a - podano statystykę Z z uwagi na liczebności porównywanych grup).
- Tabela 49. Rozkład częstości w grupach: klinicznej i kontrolnej ze względu na poziom wykonania Próby Sortowania Kart (χ^2).
- Tabela 50. Porównanie grupy klinicznej i kontrolnej dla wyników Próby Hazard (test U Manna-Whitney'a – podano statystykę Z z uwagi na liczebności porównywanych grup).
- Tabela 51. Zestawienie wyników uzyskanych przez grupę kliniczną i kontrolną.
- Tabela 52. Liczebności grup w trzyczynnikowej analizie wariancji w schemacie międzygrupowym dla czynników: etap leczenia, wiek, płeć; wynik testu χ^2 .
- Tabela 53. Testy efektów międzyobiektowych (aspekty funkcjonowania poznawczego) dla efektów głównych: etap leczenia, grupa wiekowa oraz płeć.
- Tabela 54. Testy efektów międzyobiektowych (aspekty funkcjonowania poznawczego) dla efektów interakcji czynników.
- Tabela 55. Porównania parami średnich wartości (Test Scheffego) w zakresie aspektów funkcjonowania poznawczego pomiędzy dziećmi z ALL będącymi na różnym etapie leczenia – wyniki istotne statystycznie.
- Tabela 56. Statystyki opisowe dla zmiennych: różnica między wyborami „korzystnymi” i „niekorzystnymi”, liczba wyborów „korzystnych” i „niekorzystnych” w grupach wyodrębnionych z uwagi na etap leczenia.
- Tabela 57. Statystyki opisowe dla zmiennych: Percepcja wzrokowa, Koordynacja wzrokowo-ruchowa, Rozumowanie logiczno-matematyczne i IQ skryzalizowana w grupach wyodrębnionych z uwagi na wiek.

- Tabela 58. Statystyki opisowe dla wybranych wskaźników prób eksperymentalnych włączonych do analizy trzyczynnikowej, przedstawione w grupach wyodrębnionych z uwagi na wiek.
- Tabela 59. Porównanie wybranych aspektów funkcjonowania poznawczego w grupie klinicznej - analizy nieparametryczne – jednoczynnikowa analiza wariancji Kruskala-Wallisa, zmienna grupująca: etap leczenia; test U Manna-Whitney'a dla zmiennych: wiek i płeć.
- Tabela 60. Porównania parami średnich wartości (analiza nieparametryczna – U Manna-Whitney'a) w zakresie Mowy biernej pomiędzy dziećmi z ALL będącymi na różnym etapie leczenia – wyniki istotne statystycznie.
- Tabela 61. Statystyki opisowe dla wybranych wskaźników prób eksperymentalnych włączonych do analiz nieparametrycznych w grupach wyodrębnionych z uwagi na wiek.
- Tabela 62. Testy efektów międzyobiektowych (Słownik) dla efektów głównych: etap leczenia i płeć oraz efektu interakcji czynników (N=24).
- Tabela 63. Liczebności grup w dwuczynnikowej analizie wariancji w schemacie międzygrupowym dla czynników: wiek, płeć; wynik testu Chi².
- Tabela 64. Testy efektów międzyobiektowych (aspekty funkcjonowania poznawczego) dla efektów głównych: grupa wiekowa, płeć i efekt interakcji.
- Tabela 65. Statystyki opisowe dla zmiennych: Percepcja wzrokowa, Pamięć fonologiczna, Koordynacja wzrokowo-ruchowa i Mowa bierna IDS-P/IDS w grupach wyodrębnionych z uwagi na wiek.
- Tabela 66. Statystyki opisowe dla zmiennych w grupie kontrolnej: PŁPD-BT, PŁPD-DB, PKK-WWA, PKK-WWB, PSK-L4, H-LK, H-LN, HR-R w grupach wyodrębnionych z uwagi na wiek.
- Tabela 67. Porównanie wybranych aspektów funkcjonowania poznawczego w grupie kontrolnej - analizy nieparametryczne – U Manna-Whitney'a, zmienne grupujące wiek i płeć.
- Tabela 68. Statystyki opisowe dla zmiennych w grupie kontrolnej dla wybranych wskaźników prób eksperymentalnych w grupach wyodrębnionych z uwagi na wiek.
- Tabela 69. Porównanie wyników dziewczynek i chłopców z kontrolnej w teście Słownik (test t-Studenta).
- Tabela 70. Zestawienie istotnych statystycznie różnic w zakresie funkcjonowania poznawczego dzieci z grupy klinicznej z uwagi na: etap leczenia, wiek i płeć oraz interakcje między tymi czynnikami.
- Tabela 71. Zestawienie istotnych statystycznie różnic w zakresie funkcjonowania poznawczego dzieci z grupy kontrolnej z uwagi na: wiek i płeć oraz interakcje między tymi czynnikami.

- Tabela 72. Liczebności grup wyodrębnionych na podstawie zmiennych niezależnych: grupa terapeutyczna; wynik testu χ^2 .
- Tabela 73. Statystyki opisowe dla wyników IDS i IDS-P (WP i IQ) w grupie klinicznej w podziale na grupę terapeutyczną.
- Tabela 74. Statystyki opisowe dla wyników prób eksperymentalnych w grupie klinicznej w podziale na grupę terapeutyczną.
- Tabela 75. Statystyki opisowe dla wyników IDS i IDS-P w grupie klinicznej w podziale na immunofenotyp ALL.
- Tabela 76. Statystyki opisowe dla wyników prób eksperymentalnych w grupie klinicznej w podziale na immunofenotyp ALL.
- Tabela 77. Statystyki opisowe dla zmiennych niezależnych: wiek, wiek rozpoznania, czas od rozpoznania, liczba dawek MTX dla grup wyodrębnionych z uwagi na grupę terapeutyczną i immunofenotyp.
- Tabela 78. Porównanie wśród grupy klinicznej w zakresie wyników IDS i IDS-P u dzieci, u których występowały powikłania oraz tych, u których nie występowały (test t-Studenta lub U Manna-Whitney'a).
- Tabela 79. Porównanie wśród grupy klinicznej wyników prób eksperymentalnych oceniających funkcje wykonawcze u dzieci, u których występowały powikłania oraz tych, u których nie występowały (test t-Studenta lub U Manna-Whitney'a).
- Tabela 80. Statystyki opisowe dla zmiennych niezależnych: wiek, wiek rozpoznania, czas od rozpoznania, liczba dawek MTX dla grup wyodrębnionych z uwagi na występowanie powikłań bądź ich brak (test t-Studenta lub U Manna-Whitney'a).
- Tabela 81. Zestawienie wyników uzyskanych przez grupę dzieci z ALL, u których wystąpiły powikłania w trakcie leczenia oraz pacjentów, u których one nie wystąpiły.
- Tabela 82. Statystyki opisowe dla zmiennych niezależnych: wiek, wiek rozpoznania, czas od rozpoznania, liczba dawek MTX w grupie klinicznej.
- Tabela 83. Współczynniki korelacji rho-Spearmana i r-Pearsona między wynikami IDS-P/IDS (WP w testach i IQ) a czasem od rozpoznania, liczbą dawek MTX, wiekiem i wiekiem w momencie rozpoznania (N=39).
- Tabela 84. Współczynniki korelacji rho-Spearmana i r-Pearsona między wynikami Próby Łączenia Punktów dla Dzieci a czasem od rozpoznania, liczbą dawek MTX, wiekiem i wiekiem w momencie rozpoznania (N=39).

- Tabela 85. Współczynniki korelacji rho-Spearmana między wynikami Próby Kształtów i Kolorów a czasem od rozpoznania, liczbą dawek MTX, wiekiem i wiekiem w momencie rozpoznania (N=39).
- Tabela 86. Współczynniki korelacji rho-Spearmana między wynikami Próby Sortowania Kart a czasem od rozpoznania, liczbą dawek MTX, wiekiem i wiekiem w momencie rozpoznania (N=39).
- Tabela 87. Współczynniki korelacji r-Pearsona oraz rho-Spearmana między wynikami Próby Hazard a czasem od rozpoznania, liczbą dawek MTX, wiekiem i wiekiem w momencie rozpoznania (N=39).
- Tabela 88. Statystyki opisowe dla zmiennej wiek w grupie kontrolnej.
- Tabela 89. Współczynniki korelacji rho-Spearmana między wynikami IDS-P/IDS (WP w testach i IQ) a wiekiem – grupa kontrolna (N=39).
- Tabela 90. Współczynniki korelacji rho-Spearmana między wynikami prób eksperymentalnych a wiekiem – grupa kontrolna (N=39).
- Tabela 91. Zestawienie wyników uzyskanych przez grupę dzieci z ALL w zakresie istotnych statystycznie zależności pomiędzy zmiennymi niezależnymi medycznymi i socjodemograficznymi a poziomem funkcjonowania poznawczego.
- Tabela 92. Zestawienie wyników uzyskanych przez dzieci z grupy kontrolnej w zakresie istotnych statystycznie zależności pomiędzy wiekiem a poziomem funkcjonowania poznawczego.

SPIS RYSUNKÓW

- Rysunek 1.* Częstość występowania poszczególnych nowotworów w Polsce w latach 1995-2003 (Perek, Dembowska-Bagińska, 2018).
- Rysunek 2.* Stratyfikacja dzieci z ALL według programu ALL IC BFM 2009 (Campbell, Castillo i in., 2009).
- Rysunek 3.* Etapy leczenia wg ALL IC-BFM 2009. Opracowanie własne na podstawie: Kowalczyk, Gorczyńska, 2013.
- Rysunek 4.* Schemat programu leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej IC BFM 2009 (Kowalczyk, Gorczyńska, 2013).
- Rysunek 5.* Obszary zastosowania diagnozy neuropsychologicznej. Opracowanie własne na podstawie: Szepietowska, 2012.
- Rysunek 6.* Obszary występowania następstw poznawczych w wyniku leczenia ALL u dzieci. Opracowanie własne na podstawie: Carey i in., 2007; Cheung, Krull, 2015; Chidambaram i in., 2014; Jacola i in., 2016; Krull, Hockenberry i in., 2013; Krull, Zhang i in., 2013; Zając-Spychała i in., 2017, 2020).
- Rysunek 7.* Czynniki ryzyka wystąpienia następstw neurokognitywnych w efekcie leczenia ALL (opracowanie własne).
- Rysunek 8.* Mediatorzy i moderatory psychospołecznego i neurokognitywnego funkcjonowania osób po przebytych w dzieciństwie nowotworze (Kadan-Lottick i Kunin-Batson, 2015).
- Rysunek 9.* Medyczne i psychospołeczne czynniki ryzyka wystąpienia negatywnych psychospołecznych konsekwencji leczenia nowotworu u dzieci (Askins, Ann-Yi, Moore, 2015).
- Rysunek 10.* Główne obszary terapii i wspomaganie rozwoju dzieci i młodzieży (Borkowska, 2020).
- Rysunek 11.* Obszary interwencji mających na celu poprawę stanu neuropoznawczego osób, które w dzieciństwie przeżyły nowotwór. Opracowanie własne na podstawie: Walsh i Primeau, 2013.
- Rysunek 12.* Zestawienie wyników (*M*) w zakresie testu IDS-P/IDS – Pamięć wzrokowo-przestrzenna z podziałem na grupy według etapu leczenia (G1, G2 i G3) i płci (dziewczynki, chłopcy) jednocześnie.
- Rysunek 13.* Zestawienie wyników (*M*) w zakresie testu IDS-P/IDS – Pamięć wzrokowo-przestrzenna z podziałem na grupy według wieku (3-5lat, 6-8 lat) i płci (dziewczynka i chłopcy) jednocześnie.

- Rysunek 14.* Zestawienie wyników (M) w zakresie testu IDS-P/IDS – Pamięć fonologiczna z podziałem na grupy według wieku i płci jednocześnie – grupa kontrolna.
- Rysunek 15.* Zestawienie wyników (M) w zakresie testu IDS-P/IDS – Rozumowanie pojęciowe z podziałem na grupy według wieku i płci jednocześnie – grupa kontrolna.
- Rysunek 16.* Zestawienie wyników (M) w zakresie testu IDS-P/IDS – Rozumowanie pojęciowe z podziałem na grupy według płci i wieku jednocześnie – grupa kontrolna.

ZAŁĄCZNIKI

- Załącznik 1 Instrukcje do prób eksperymentalnych
- Załącznik 2 Arkusz Próby Łączenia Punktów dla Dzieci
- Załącznik 3 Materiał testowy Próby Kształtów i Kolorów
- Załącznik 4 Materiał testowy Próby Sortowania Kart
- Załącznik 5 Materiał testowy Próby Hazard
- Załącznik 6 Ankieta danych medycznych
- Załącznik 7 Ustrukturalizowany wywiad kliniczny z rodzicem/opiekunem prawnym
- Załącznik 8 Informacja dla rodzica/opiekuna prawnego pacjenta
- Załącznik 9 Informacja dla rodzica/opiekuna prawnego dziecka
- Załącznik 10 Ankieta dla rodzica/opiekuna prawnego dziecka

ZAŁĄCZNIK 1

Instrukcje do wszystkich prób eksperymentalnych:

PRÓBA ŁĄCZENIA PUNKTÓW DLA DZIECI (PŁPD)

Material:

- Pieczątką;
- Arkusze (arkusze PŁPD w Załączniku 2);
- Stoper.

Instrukcje:

WARUNEK A

„Tutaj jest rodzina piesków. Ten najmniejszy to szczeniaczek, tutaj jest jego siostra, a tu brat. Mama piesków jest tutaj, a ten największy pies to tatuś. Ta rodzina piesków mieszka w tej budzie.” – wskazując poszczególne elementy na arkuszu. Dziecko w każdym z warunków zapoznaje się z instrukcją i ustala kolejność elementów w zadaniu próbnym oraz właściwym.

„Czy możesz mi pokazać szczeniaczka? Postaw na nim pieczątkę. Siostra szczeniaczka jest obok największego psa, pokaż gdzie ona jest? Postaw na niej pieczątkę. Teraz przejdźmy do brata tego pieska, gdzie jest jego brat? Postaw na nim pieczątkę. Mama piesków jest obok największego psa. Możesz mi pokazać gdzie ona jest? Postaw na niej pieczątkę. Tata jest największym spośród piesków – gdzie on jest? Postaw na nim pieczątkę.” Instrukcja jest powtarzana dopóki dziecko jej nie zrozumie i nie wskaże prawidłowo piesków.

Przy kolejnej stronie: *„Rodzina piesków uwielbia grać w piłkę na dworze. Tutaj szczeniaczek, jego siostra i brat grają w piłkę razem ze swoją mamą i tatą.”*

Następna strona: *„Teraz zaprowadź rodzinę piesków do budy. Żeby to zrobić, postaw znaczek na każdym z piesków w kolejności od najmniejszego do największego, za pomocą tej pieczątki. Zaczynij od szczeniaczka, później przejdź do jego siostry, brata, mamy i na koniec największego pieska. Zaprowadź rodzinę piesków do budy, stawiając znaczek na budzie. Zrób to najszybciej jak potrafisz, nie popełniając błędów. Czy wszystko zrozumiałeś? Zaczynamy.”*

W przypadku, gdy dziecko popełnia błąd osoba badająca wskazuje ostatniego poprawnie zaznaczonego pieska i mówi: *„Postaw znaczek przy kolejnym piesku – większym od tego”*.

WARUNEK B

Następna strona: *„Dobrze, teraz pieski są głodne. Pieski lubią jeść kości. Tutaj jest trochę kości. Zgadnij, którą kość będzie chciał zjeść szczeniaczek? Następna, większa kość jest dla siostry, a kolejna większa – dla brata.”*

„Teraz nauczymy się karmić pieski. Tutaj jest szczeniaczek. Która kość będzie dla szczeniaczka? Postaw pieczątkę na szczeniaczku, a teraz na jego kości. Tutaj jest siostra. Która kość będzie dla siostry? Postaw znaczek na siostrze, a teraz na jej kości. Tutaj jest brat. Która kość będzie dla brata? Również postaw na bracie, a teraz na jego kości.”

Następna strona: „*Teraz będziesz karmił pieski. Żeby je nakarmić, postaw znaczek na piesku, a następnie na jego kości za pomocą tej pieczątki w kolejności rosnącej. Zaczynij od szczeniaczka, postaw pieczątkę na szczeniaczku, a następnie znajdź jego kości i postaw na niej znaczek, by go nakarmić. Zrób to najszybciej jak potrafisz, nie popełniając błędów. Czy wszystko rozumiałeś? Zaczynamy.*”

W przypadku, gdy dziecko popełnia błąd osoba badająca wskazuje ostatnie poprawnie zaznaczone obrazki i mówi: „*Postaw znaczek przy kolejnym piesku – większym od tego / Postaw znaczek przy kości dla.... (szczeniaczka, siostry, brata, mamy czy taty)*”.

WARUNEK C

Następna strona: „*OK, świetnie! Teraz pieski są najedzone i położą się do łóżka. Zjadły tyle kości, ile mogły i nie chcą już więcej. Ale spójrz, tutaj jest więcej kości. Teraz zaprowadź pieski do budy bez karmienia ich kośćmi. Żeby zaprowadzić pieski do budy musisz postawić znaczek na każdym piesku w kolejności od najmniejszego pieska do największego za pomocą pieczątki. Zaczynij od szczeniaczka, później przejdź do jego siostry, brata, mamy i taty i zaprowadź rodzinę piesków do budy, stawiając na niej znaczek. Nie stawiaj znaczków na żadnej kości. Pamiętaj – pieski już nie są głodne. Zrób to najszybciej jak potrafisz, nie popełniając błędów. Czy wszystko rozumiałeś? Zaczynamy.*”

W przypadku, gdy dziecko popełnia błąd osoba badająca wskazuje ostatniego poprawnie zaznaczonego pieska i mówi: „*Postaw znaczek przy kolejnym piesku – większym od tego*”.

WARUNEK D

Następny obrazek: „*Wszystkie pieski śpią w budzie. Zaczyna się nowy dzień, świeci słońeczko.*”

Następna strona: „*Pieski znowu są głodne! Chciałyby zjeść śniadanie. Ale spójrz, kotki próbują zjeść ich kości. O nie! Żeby pozwolić pieskom zjeść kości postaw znaczek na piesku, a następnie na jego kości za pomocą tej pieczątki w kolejności rosnącej. Zaczynij od szczeniaka, postaw pieczątkę na szczeniaczku, a następnie znajdź jego kość i postaw na niej znaczek, by go nakarmić. Następnie postaw znaczek na siostrze i jej kości, później postaw znaczek na bracie i jego kości. Nie stawiaj znaczków na kotach. Jeśli to zrobisz, kot dostanie kość. Zrób to najszybciej jak potrafisz, nie popełniając błędów. Czy wszystko rozumiałeś? Zaczynamy.*”

Gdy błąd - wskazuje ostatnie poprawnie zaznaczone obrazki: „*Postaw znaczek przy kolejnym piesku – większym od tego / Postaw znaczek przy kości dla.... (szczeniaczka, siostry, brata, mamy czy taty)*”.

Osoba badająca w każdym z warunków oznacza kolejność stawiania znaczków na kartce w momencie, gdy dziecko skończy pracę.

PRÓBA KSZTAŁTÓW I KOLORÓW (PKK)

Material:

- Książeczka testowa z rysunkami budynku szkoły oraz kolorowych (czerwonych, żółtych i niebieskich) figur (koła i kwadratu) – materiał PKK w Załączniku 3.
- Przesłonka i stoper.

Instrukcje:

PRÓBA A:

„Teraz opowiem Ci pewną historię. To są uczniowie, którzy chodzą do tej szkoły. Uczniowie 1 klasy bawią się teraz na podwórku, zawołaj ich po imieniu. Imiona tych uczniów są takie, jak ich kolory.”

A:

„Za chwilę przewrócę stronę. Będzie tam więcej uczniów z tej klasy. Zawołaj po kolei wszystkich uczniów do szkoły, mówiąc ich imiona. Imiona tych uczniów są takie, jak ich kolory. Rób to tak szybko jak potrafisz, nie myśląc się przy tym. Zaczniemy od tego ucznia.”

PRÓBA B:

„Ok, świetnie! Teraz jest przerwa i uczniowie udają się teraz na śniadanie. Niestety, nie wszyscy uczniowie skończyli wykonywać zadanie. Uczniowie, którzy mają radosne buzie, skończyli już pracę i mogą udać się na śniadanie, natomiast uczniowie, którzy mają smutne buzie nie skończyli jeszcze pracy i nie mogą udać się na śniadanie. Zawołaj teraz po imieniu wszystkich uczniów, którzy skończyli już pracę. Pamiętaj, żeby nie wołać tych uczniów, którzy jeszcze nie skończyli pracy. Imiona tych uczniów są takie, jak ich kolory.”

B:

„Za chwilę przewrócę stronę. Będzie tam więcej uczniów z tej klasy. Zawołaj na śniadanie po kolei wszystkich uczniów, którzy ukończyli już swoją pracę, mówiąc ich imiona. Pamiętaj, żeby nie wołać tych uczniów, którzy jeszcze nie skończyli pracy. Imiona tych uczniów są takie, jak ich kolory. Rób to tak szybko jak potrafisz, nie myśląc się przy tym. Zaczniemy od tego ucznia.”

PRÓBA C:

„Przedstawię Ci teraz uczniów 2 klasy. Wyglądają podobnie, lecz niektórzy z nich noszą kapelusze. Zawołaj teraz wszystkich uczniów do klasy. Imiona uczniów, którzy mają na głowie kapelusze są takie, jak ich kształt – kwadrat lub koło. Natomiast imiona uczniów, którzy nie mają na głowie kapelusza są takie jak ich kolor – niebieski, żółty, czerwony. Zawołaj teraz tych uczniów, żeby przyszli do klasy.”

C:

„Za chwilę przewrócę stronę. Będzie tam więcej uczniów z tej klasy. Zawołaj po imieniu do klasy po kolei wszystkich uczniów. Pamiętaj, że imiona uczniów, którzy mają na głowie kapelusze są takie, jak ich kształt. Natomiast imiona uczniów, którzy nie mają na głowie kapelusza są takie jak ich kolor. Rób to tak szybko jak potrafisz, nie myśląc się przy tym. Zaczniemy od tego ucznia.”

PRÓBA D:

„Uczniowie 2 klasy będą mieli teraz zajęcia ze sztuki. Niestety, nie wszyscy uczniowie są gotowi do tych zajęć. Uczniowie gotowi do zajęć mają radosne buzie, natomiast uczniowie, którzy nie są gotowi do zajęć mają smutne buzie. Zawołaj teraz na zajęcia uczniów, którzy są gotowi do zajęć. Imiona uczniów, którzy mają na głowie kapelusze są takie, jak ich kształt – kwadrat lub koło. Natomiast imiona uczniów, którzy nie mają na głowie kapelusza są takie jak ich kolor – niebieski, niebieski, żółty. Zawołaj teraz po kolei tych uczniów, żeby przyszli na zajęcia.”

D:

„Za chwilę przewrócę stronę. Będzie tam więcej uczniów z tej klasy. Zawołaj po kolei po wszystkich uczniach, którzy są gotowi do zajęć ze sztuki. Pamiętaj, że imiona uczniów, którzy mają na głowie kapelusze są takie, jak ich kształt. Natomiast imiona uczniów, którzy nie mają na głowie kapelusza są takie jak ich kolor. Rób to tak szybko jak potrafisz, nie myląc się przy tym. Zaczniemy od tego ucznia.”

PRÓBA SORTOWANIA KART DLA DZIECI (PSKD)

Material:

- Karty w kolorze niebieskim i żółtym z rysunkami misia i cukierka (rysunki w Załączniku 4);
- Dwa pudełka na karty;
- Stoper.

Instrukcja:

Etap 1 - demonstracyjny:

„To jest niebieski miś, a to żółty cukierek. Będziemy grać w karty. Teraz zagramy w kolory. W grze w kolory, wszystkie niebieskie obrazki będziesz wkładał tutaj (wskazując pudełko po lewej stronie dziecka), a żółte tutaj (wskazując pudełko po prawej stronie dziecka). Zobacz ten obrazek jest niebieski, więc położę go tutaj (pudełko po lewej). Teraz mamy żółty obrazek – gdzie powinniśmy go włożyć?”

Etap 2 – przed zmianą reguły:

„Wiesz już jak grać w kolory. Teraz Twoja kolej. Pamiętaj – w grze w kolory niebieski będzie tu, a żółty będzie tu” (wskazując odpowiednie pudełka). Następnie dziecku demonstrowanych jest kolejno 7 kart, z których każda poprzedzona jest z instrukcją: „Gramy w kolory. Ta karta jest czerwona/niebieska – gdzie ją położysz?”.

Etap 3 – po zmianie reguły:

„Teraz zagramy w nową grę. Nie będziemy już grali w kolory. Zagramy w kształty. W grze w kształty, wszystkie misie będziesz wkładał tu (wskazując pudełko po lewej stronie dziecka), a cukierki tutaj (wskazując pudełko po prawej stronie dziecka). Pamiętaj, w grze w kształty misie będą tu, a cukierki tu.” Następnie dziecku demonstrowanych jest kolejno 7 kart z instrukcją: „Gramy w kształty. Gdzie położysz tę kartę?”.

Etap 4 – z ramkami:

„Dobrze sobie poradziłeś. Mam teraz trudniejszą grę. W tej grze pojawiają się czasem karty, które mają czarną ramkę. Jeśli zobaczysz kartę z czarną ramką, jak ta (pokazując dziecku odpowiednią kartę), gramy w kolory. W grze w kolory niebieski będzie tu (wskazując pudełko po lewej), a żółty będzie tu (wskazując pudełko po prawej). Ta karta ma ramkę i jest żółta – wkładam ją tutaj (umieszczając kartę w pudełku po prawej). Ale jeżeli karta nie będzie miała czarnej ramki, jak ta (pokazując dziecku odpowiednią kartę), to gramy w kształty. W grze w kształty misie będą tu (wskazując pudełko po lewej stronie dziecka), a cukierki będą tutaj (wskazując pudełko po prawej stronie dziecka).

Ta karta ma ramkę i jest niebieska. Włóż ją tutaj. (umieszczając kartę w pudełku po lewej). ***Teraz Twoja kolej. Ta karta nie ma ramki i przedstawia misia – gdzie ją położysz?***”

Następnie podaję dziecku kolejno 12 kart (7 z ramkami i 5 bez ramek), za każdym razem powtarzając: „***Pamiętaj, jeśli na karcie jest ramka – gramy w kolory, jeśli nie ma ramki – gramy w kształty. Ta karta jest bez ramki/z ramką – gdzie ją położysz?***”.

Próba HAZARD

Material:

- 2 zestawy kart po 32 karty – w każdym zestawie 2 pierwsze to karty demonstracyjne (rysunek kart w *Załączniku 5*) oraz 2 pudełka na karty (wykorzystane pudełka z próby PSK);
- Nakrętki;
- Plastikowe pudełko na nakrętki.

Instrukcja:

Wrzucamy 10 nakrętek do pudełka. Zadaniem dziecka jest zdobyć jak najwięcej nakrętek żeby wygrać naklejkę.

„W tej grze będziesz starał się zebrać w tym pudełku jak najwięcej nakrętek. Na początek wrzucę Ci tutaj 10 nakrętek i pokażę Ci jak grać, żeby wygrać ich więcej.”

Demonstracja, zaczynając od kart z pozytywnego zestawu: „***Spójrz, tutaj mamy 1 wesołą buźkę – to znaczy, że wygrałeś 1 nakrętkę. Wrzucam ją tutaj. Teraz musimy odsłonić tę część karty, by zobaczyć co tam jest. Ta karta jest pusta, weźmiemy następną kartę*** (z zestawu negatywnego). ***Tutaj mamy 2 wesołe buźki – to znaczy, że wygrałeś 2 nakrętki. Wrzucam je tutaj. Teraz musimy odsłonić tę część karty, by zobaczyć co tam jest. Ta karta również jest pusta, weźmiemy następną kartę*** (z zestawu pozytywnego). ***Tutaj mamy 1 wesołą buźkę – to znaczy, że wygrałeś 1 nakrętkę. Wrzucam ją tutaj. Teraz musimy odsłonić tę część karty, by zobaczyć co tam jest. Tutaj mamy 1 smutną buźkę – to znaczy, że tracisz 1 nakrętkę. Zabieram 1 nakrętkę z pudełka. Teraz weźmy tę kartę*** (z zestawu negatywnego). ***Tutaj mamy 2 wesołe buźki – to znaczy, że wygrałeś 2 nakrętki. Wrzucam je tutaj. Teraz musimy odsłonić tę część karty, by zobaczyć co tam jest. Tutaj mamy 4 smutne buźki – to znaczy, że tracisz 4 nakrętki. Zabieram 4 nakrętki z pudełka. Nie lubimy smutnych buziek, ponieważ przez nie tracimy nakrętki. Lubimy wesołe buźki, bo dzięki nim wygrywamy nakrętki.”***

Badanie właściwe:

„OK, teraz rozpoczniemy grę. Będziesz wskazywać, z którego zestawu chcesz wziąć kartę. Możesz grać kartami z zestawu z kropką lub z kreską lub na zmianę z jednego i drugiego zestawu. Będziesz wskazywać kartę i za każdym razem sprawdzimy czy udało Ci się wygrać nakrętki. Będziemy grać, dopóki nie powiem Ci STOP. Możemy zacząć? Sprawdźmy ile uda Ci się zbierać nakrętek.”

ZAŁĄCZNIK 2

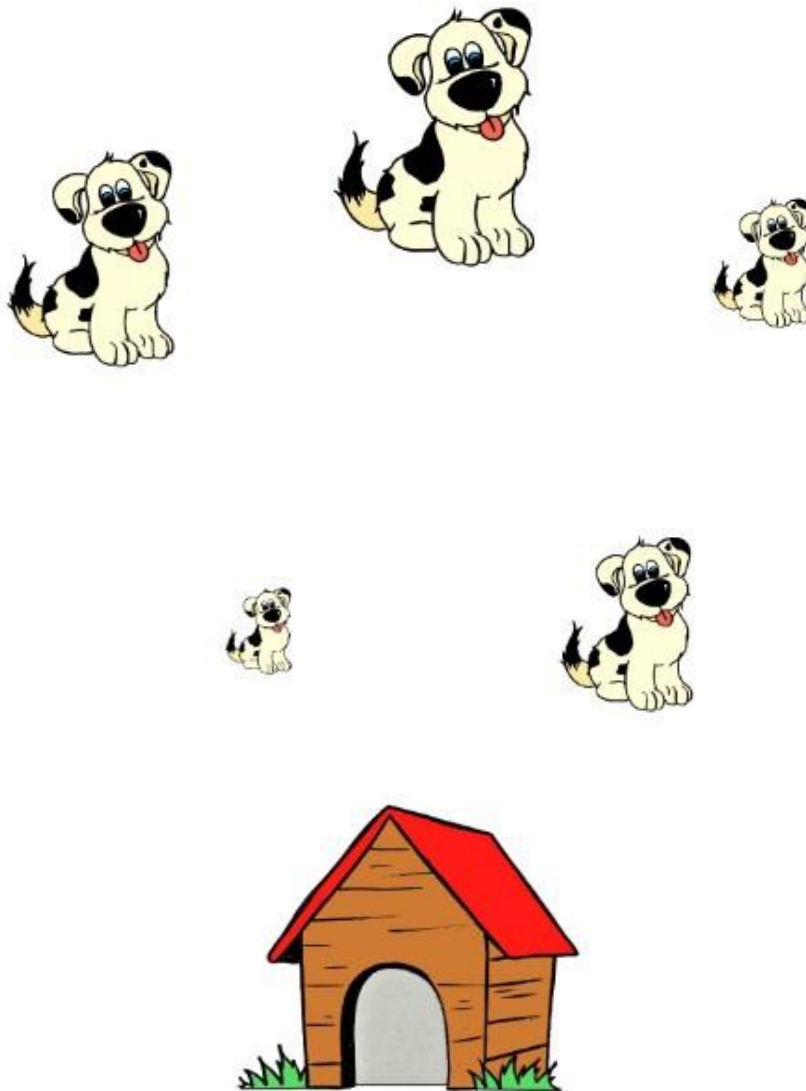
Arkusz do Próby Łączenia Punktów dla Dzieci (na potrzeby niniejszej pracy zmniejszony).

Próba Łączenia Punktów dla Dzieci -
część A

KOD:

DATA:

ZADANIE PRÓBNE



Próba Łączenia Punktów dla Dzieci -
część A

KOD:

DATA:

ZADANIE PRÓBNE



**Próba Łączenia Punktów dla Dzieci -
część A**

KOD:

DATA:

CZAS:

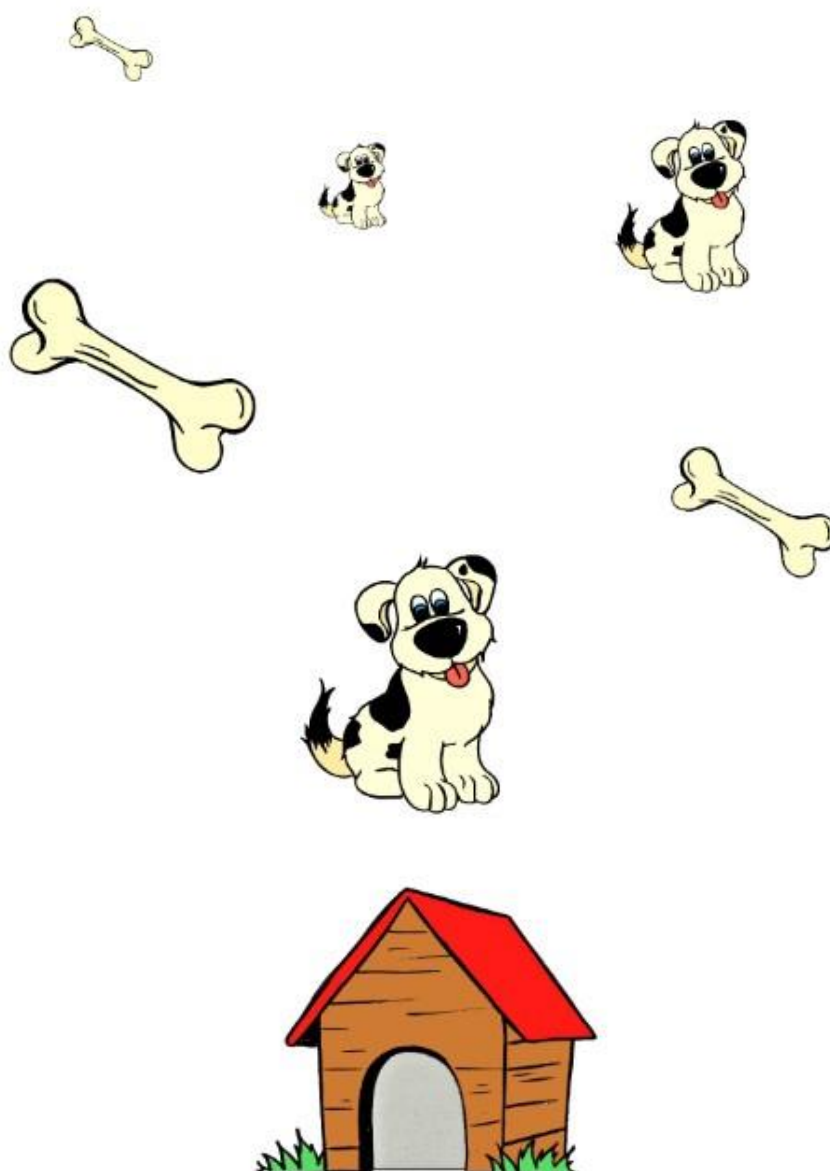


**Próba Łączenia Punktów dla Dzieci -
część B**

KOD:

DATA:

ZADANIE PRÓBNE



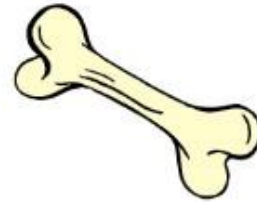
4

Próba Łączenia Punktów dla Dzieci -
część B

KOD:

DATA:

CZAS:



Próba Łączenia Punktów dla Dzieci -
część C

KOD:

DATA:

CZAS:



6

**Próba Łączenia Punktów dla Dzieci -
część D**

KOD:

DATA:

ZADANIE PRÓBNE

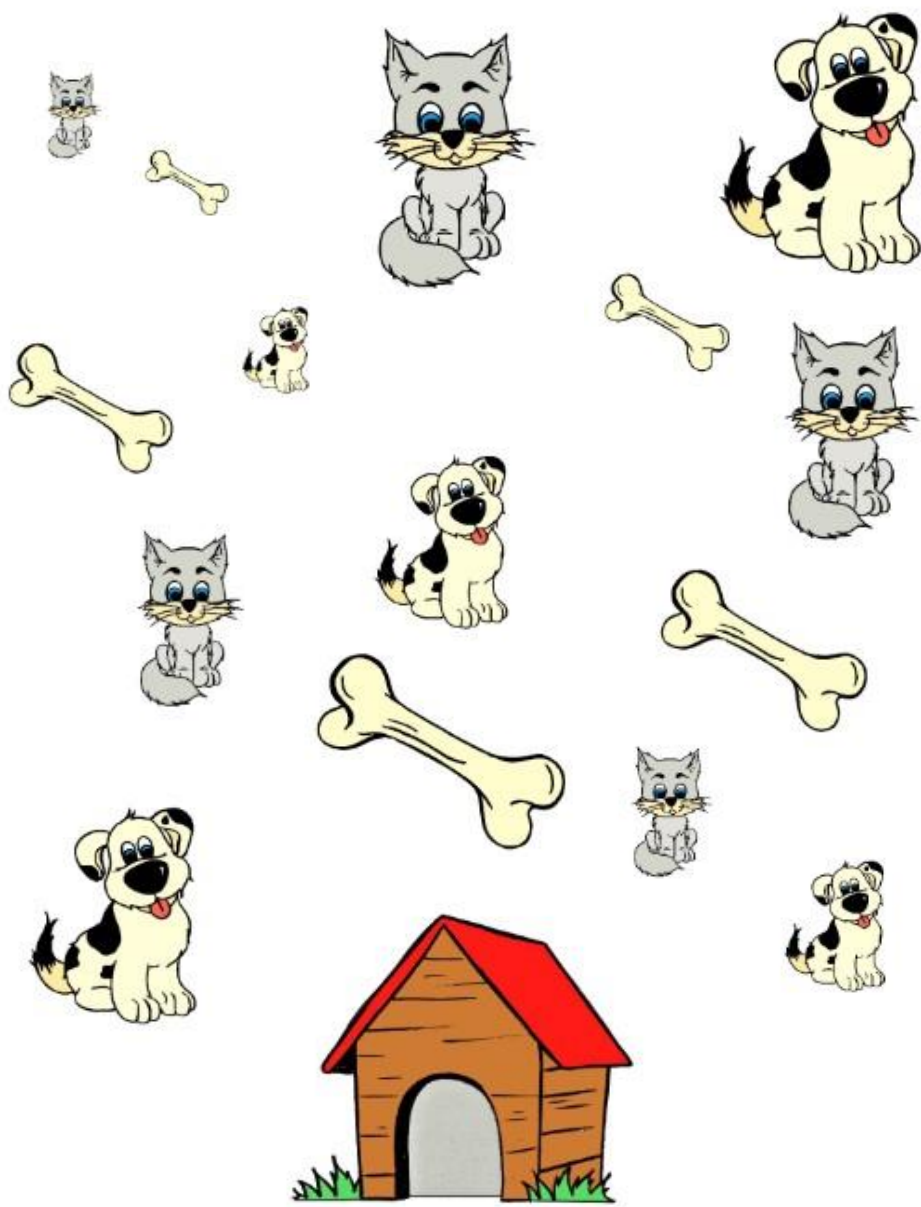


**Próba Łączenia Punktów dla Dzieci -
część D**

KOD:

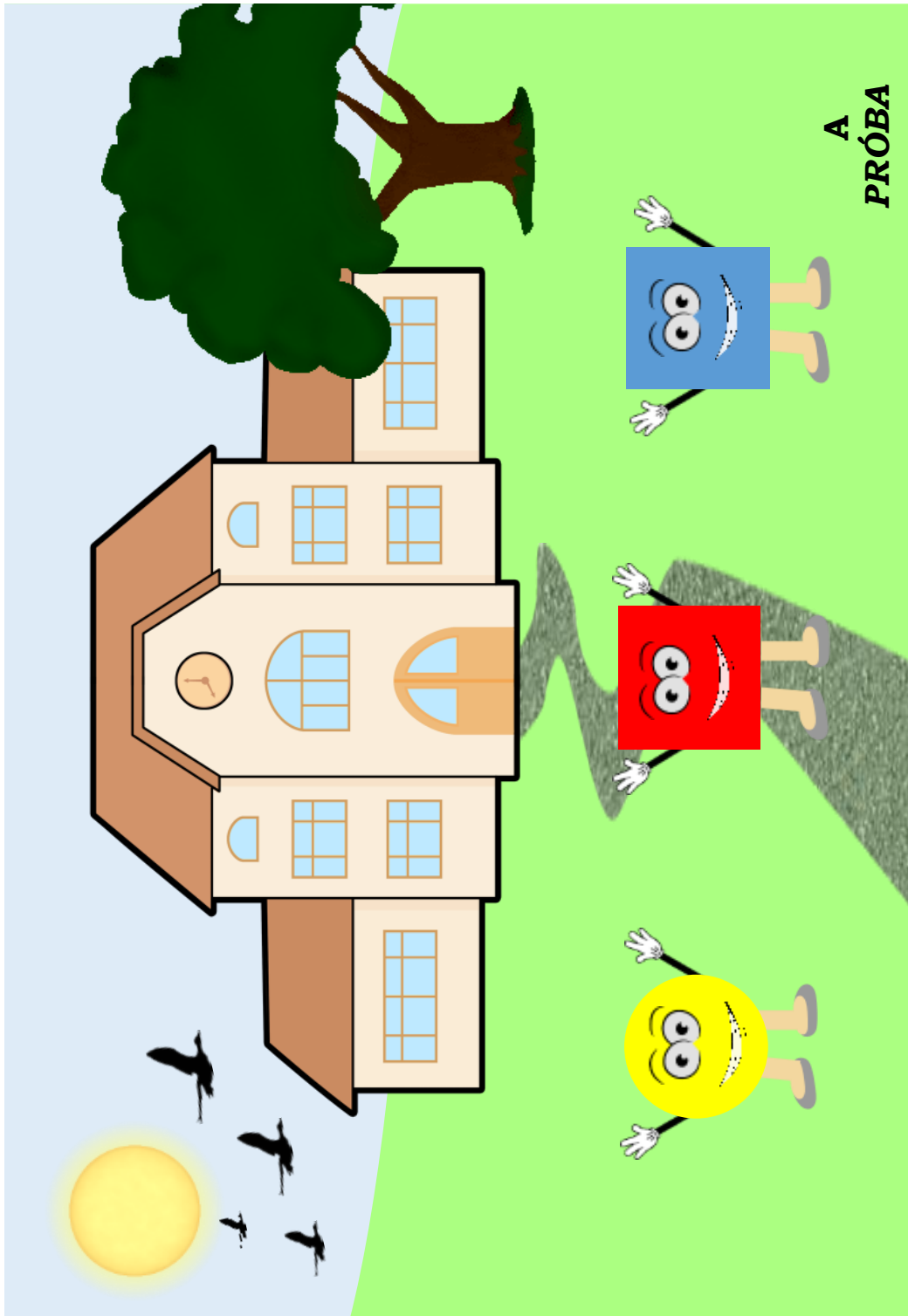
DATA:

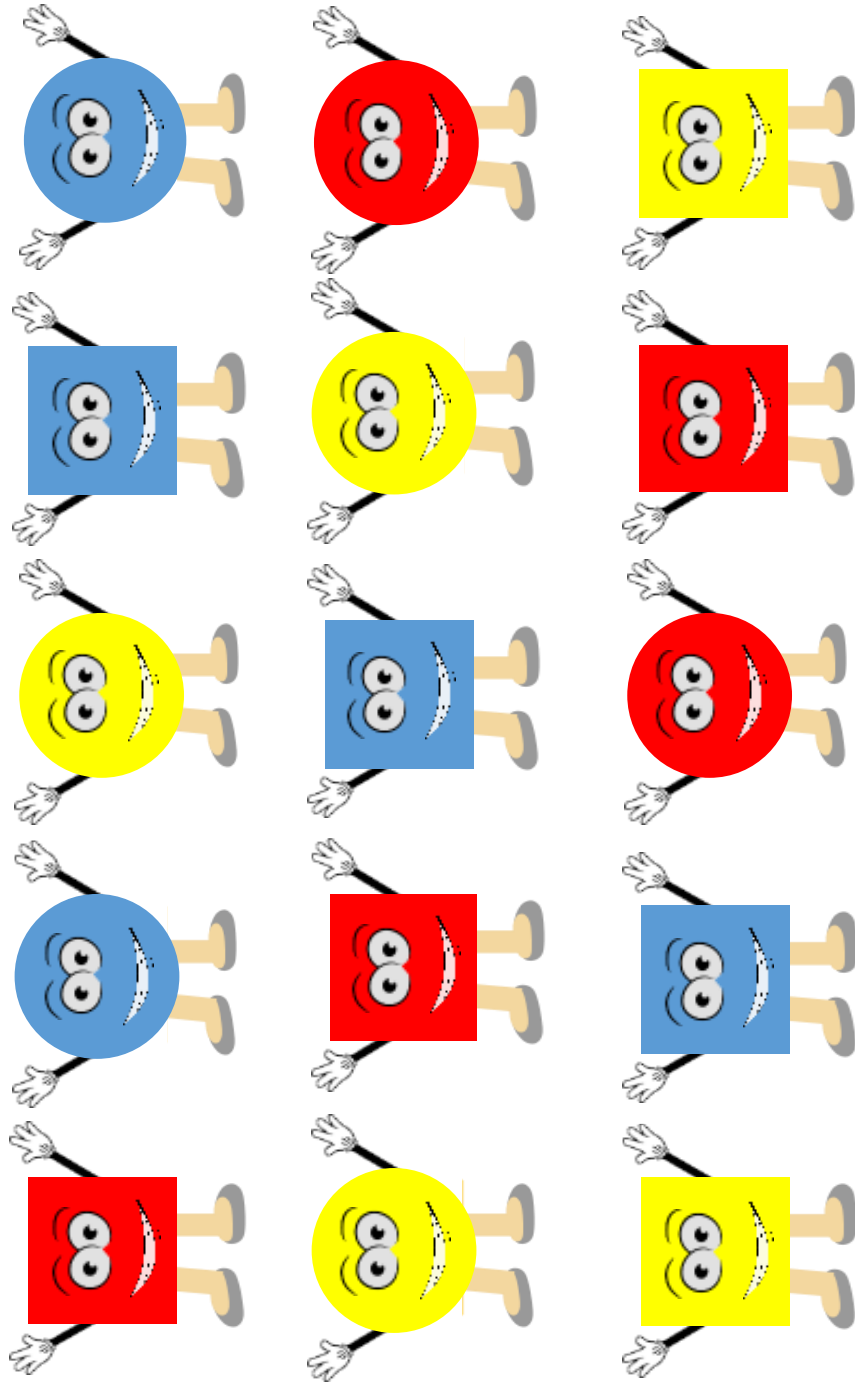
CZAS:



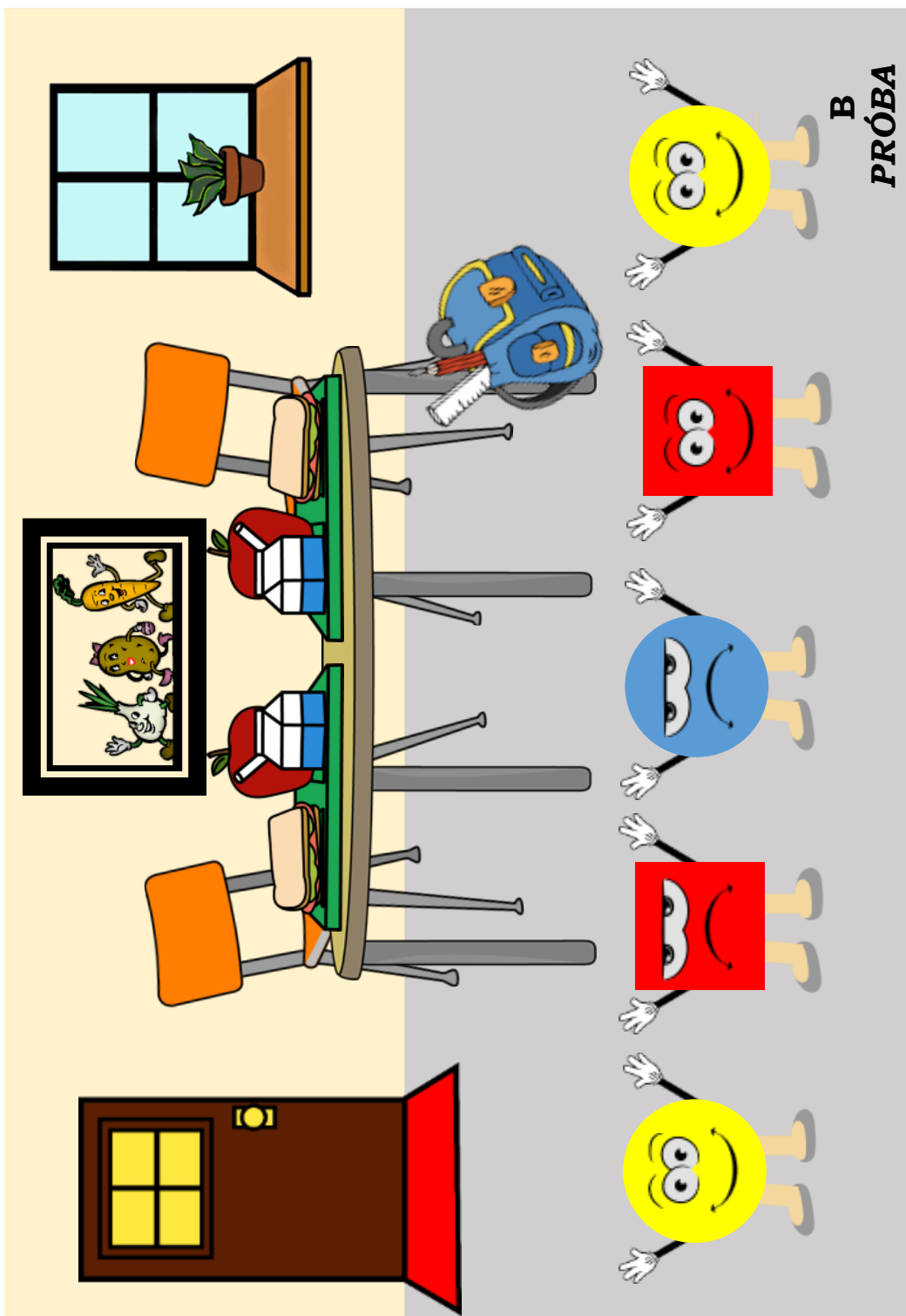
ZAŁĄCZNIK 3

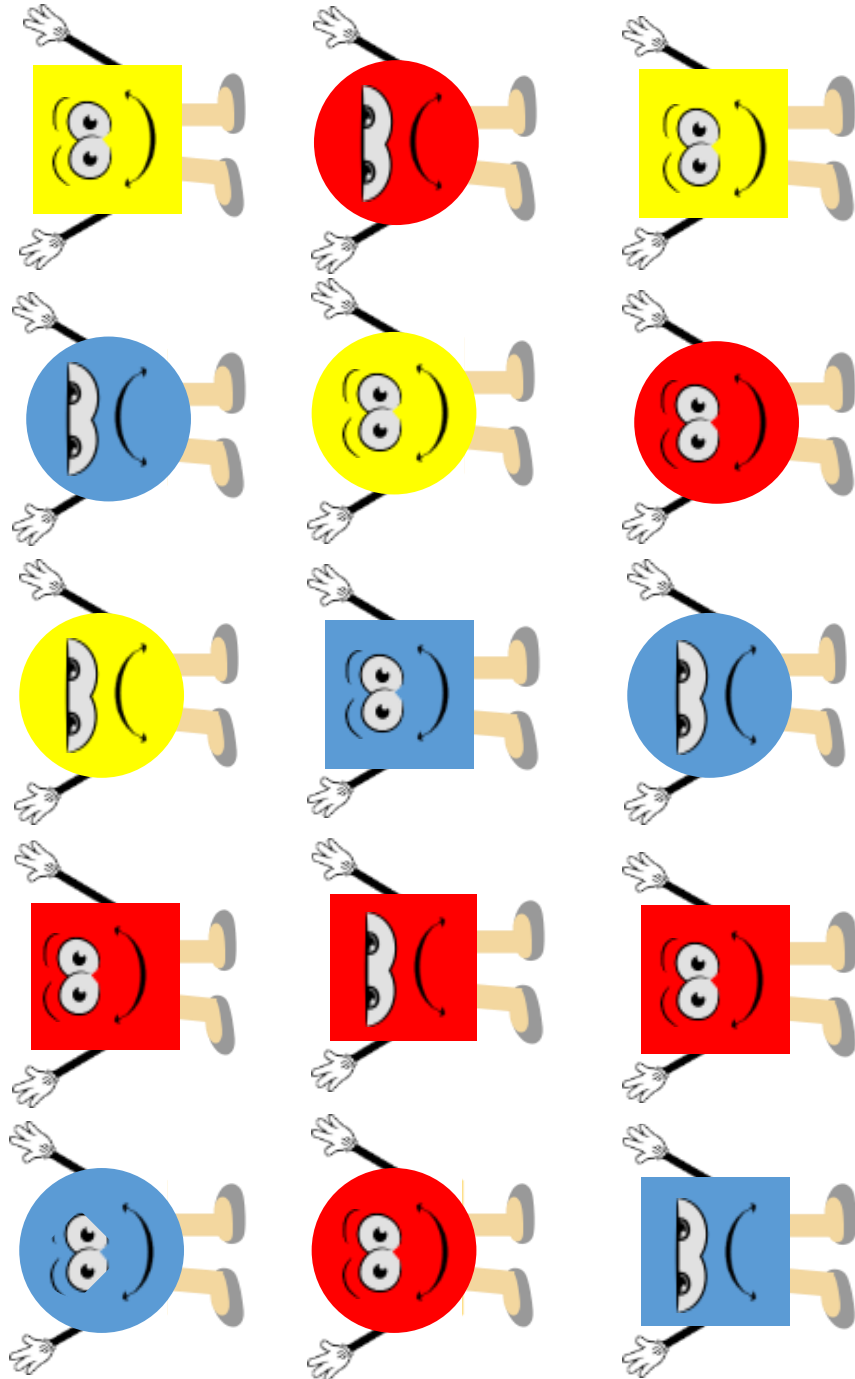
Materiał testowy Próby Kształtów i Kolorów (na potrzeby niniejszej pracy materiał PKK pomniejszony).



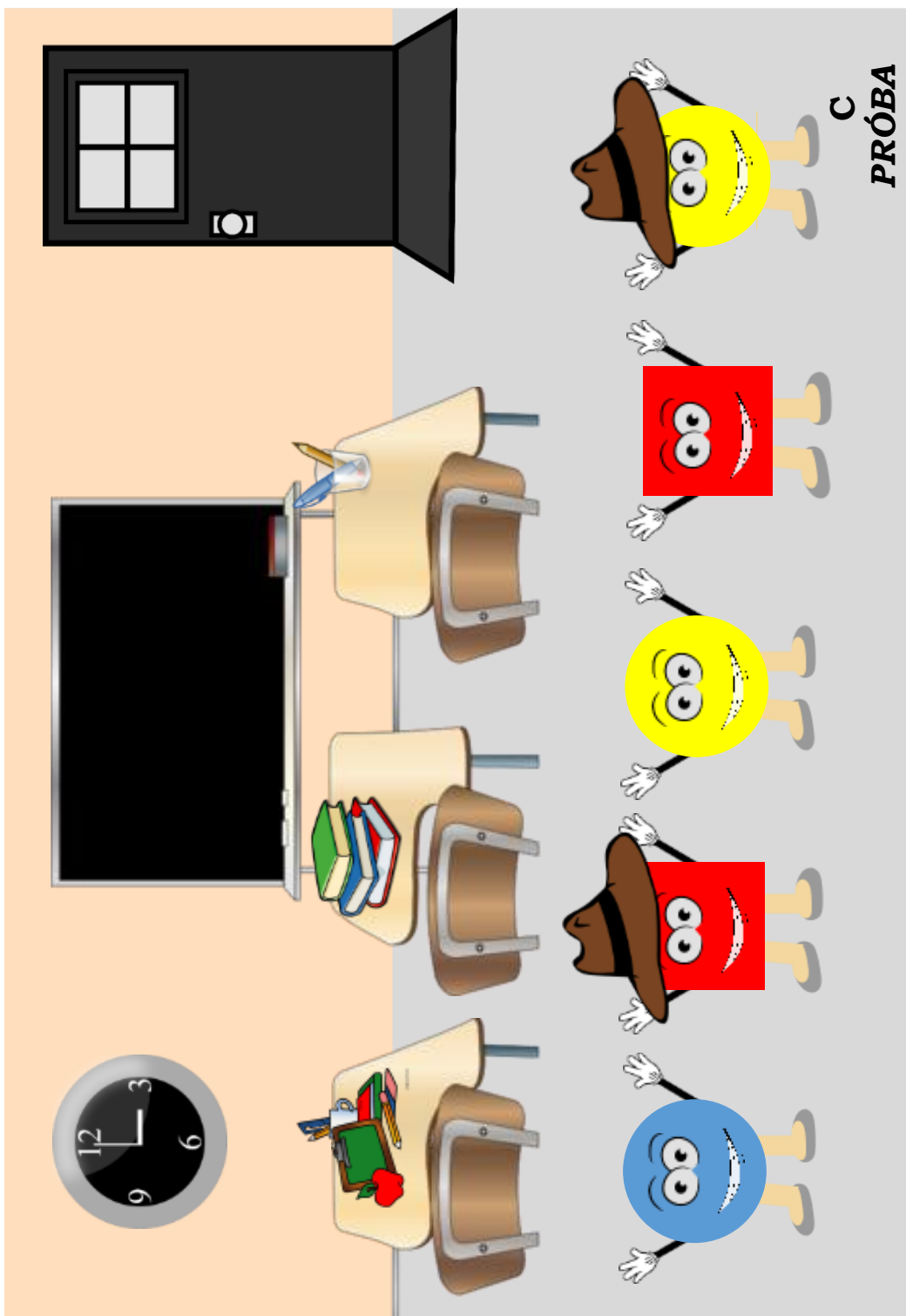


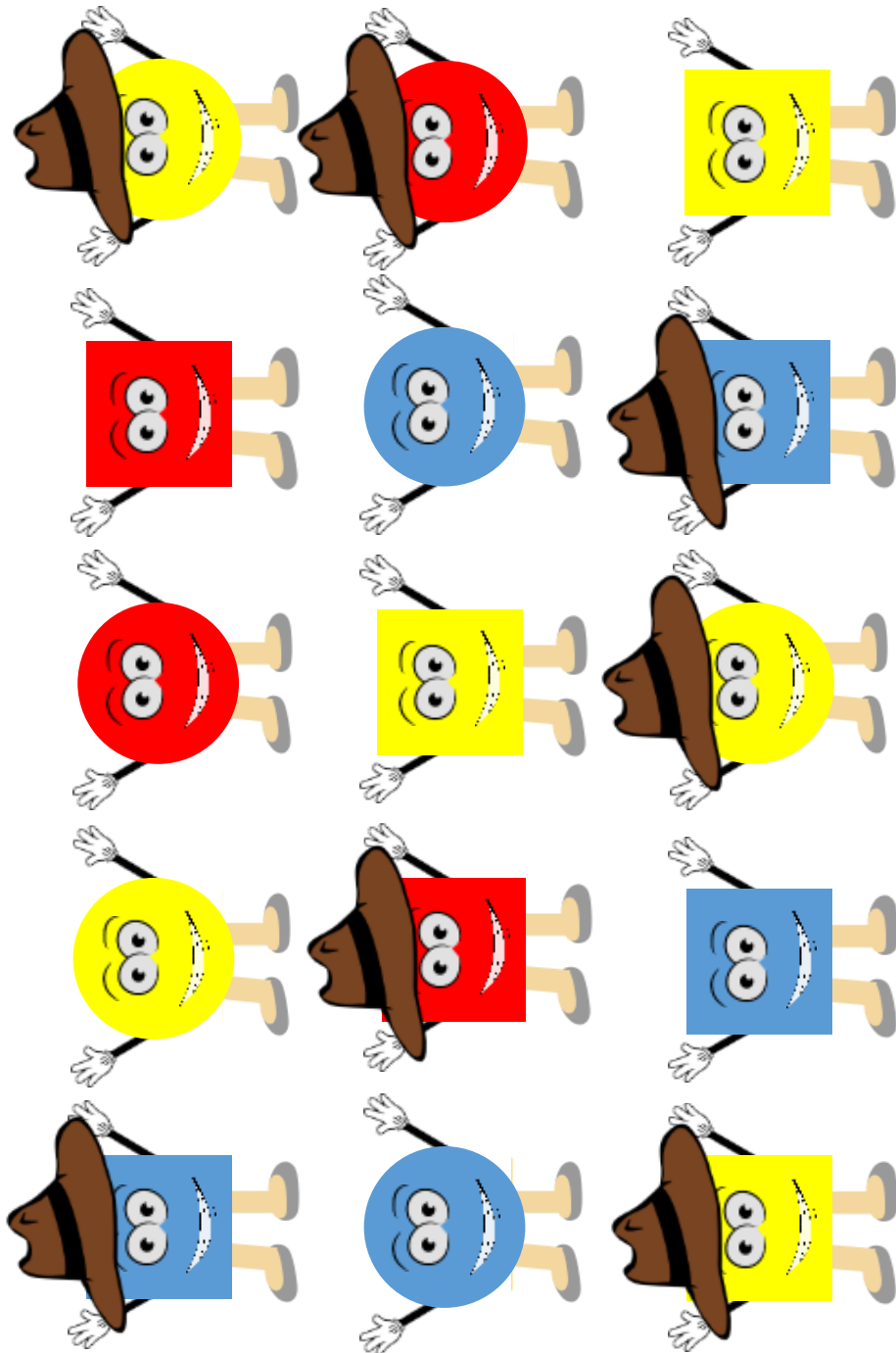
A



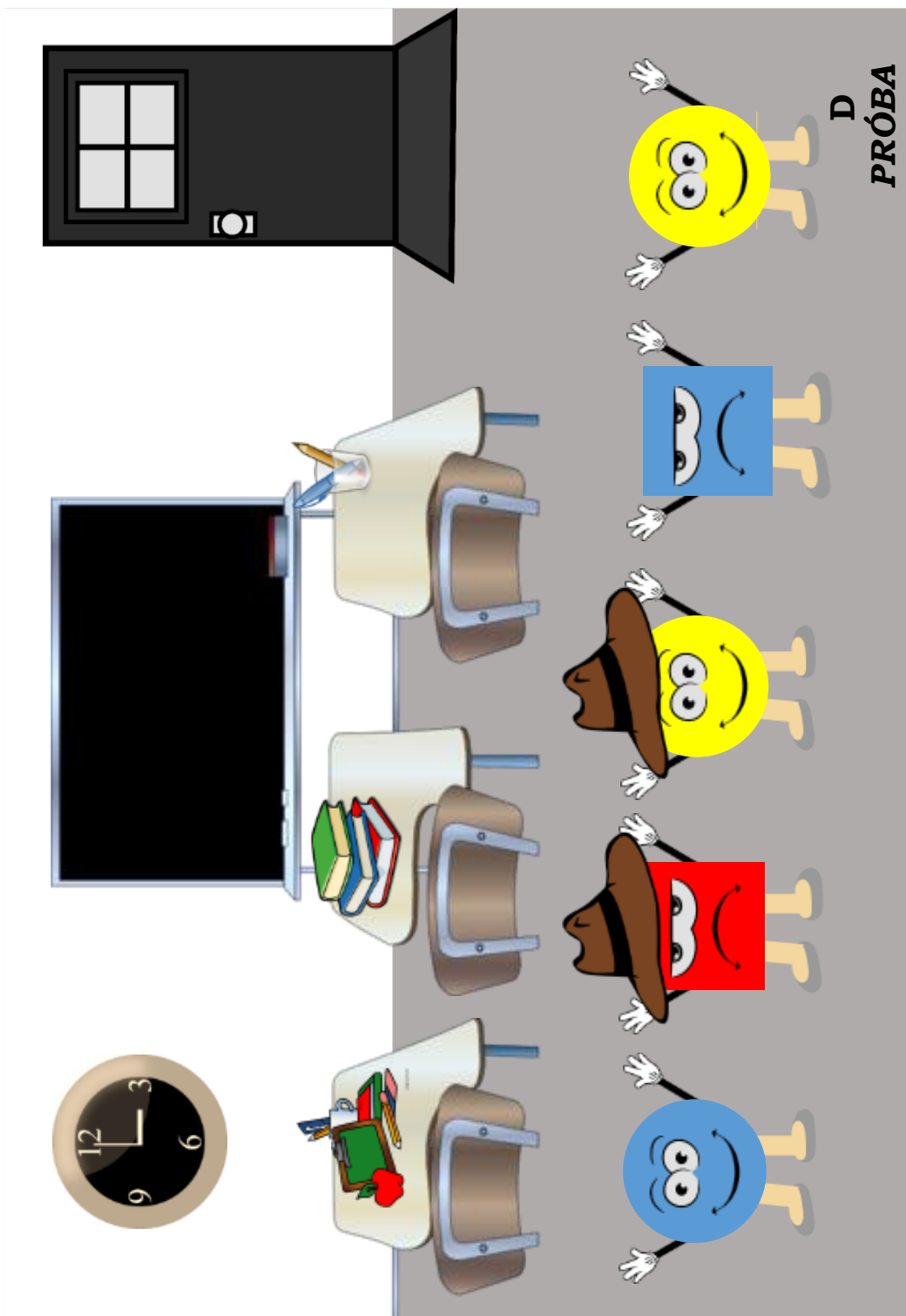


B

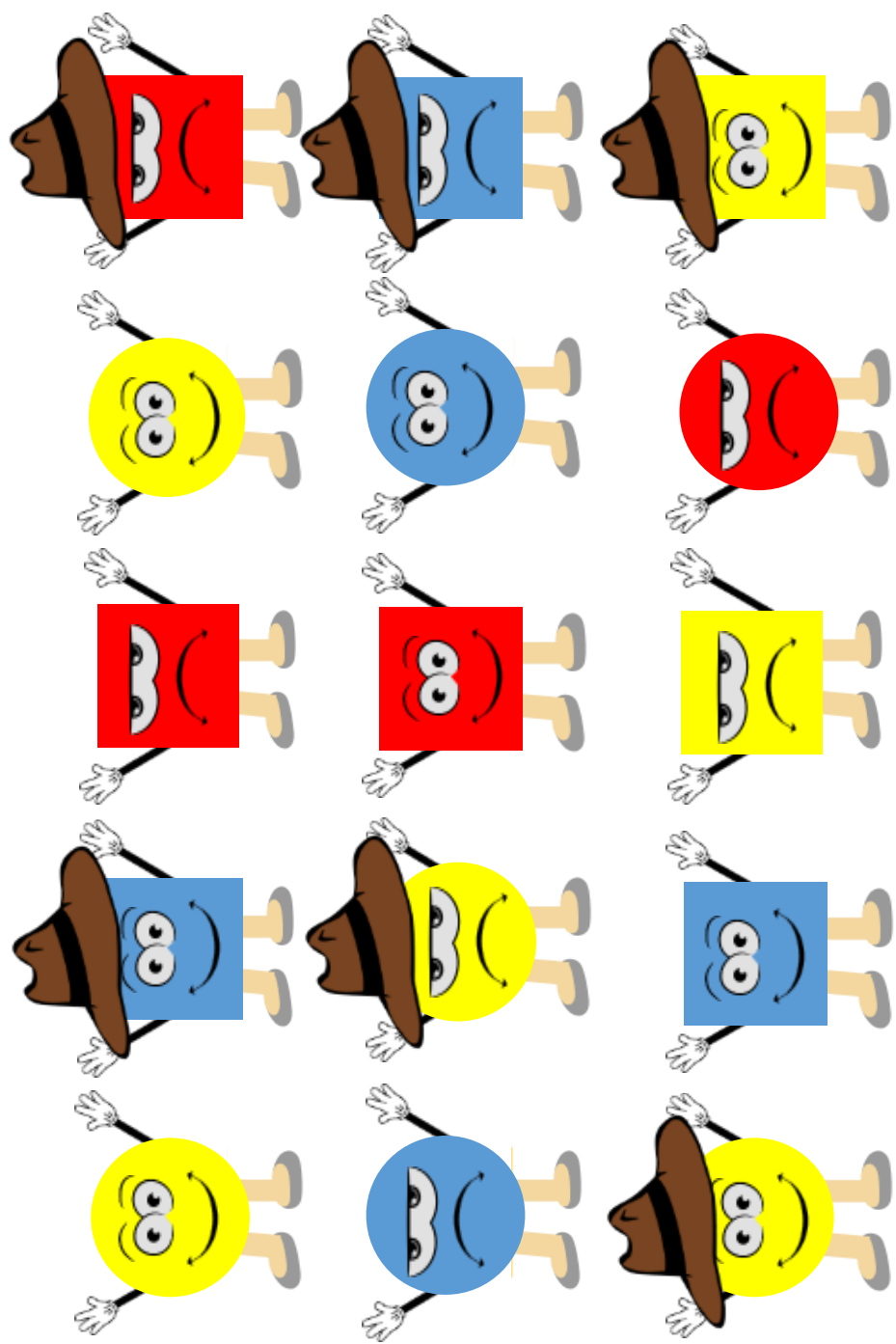




c



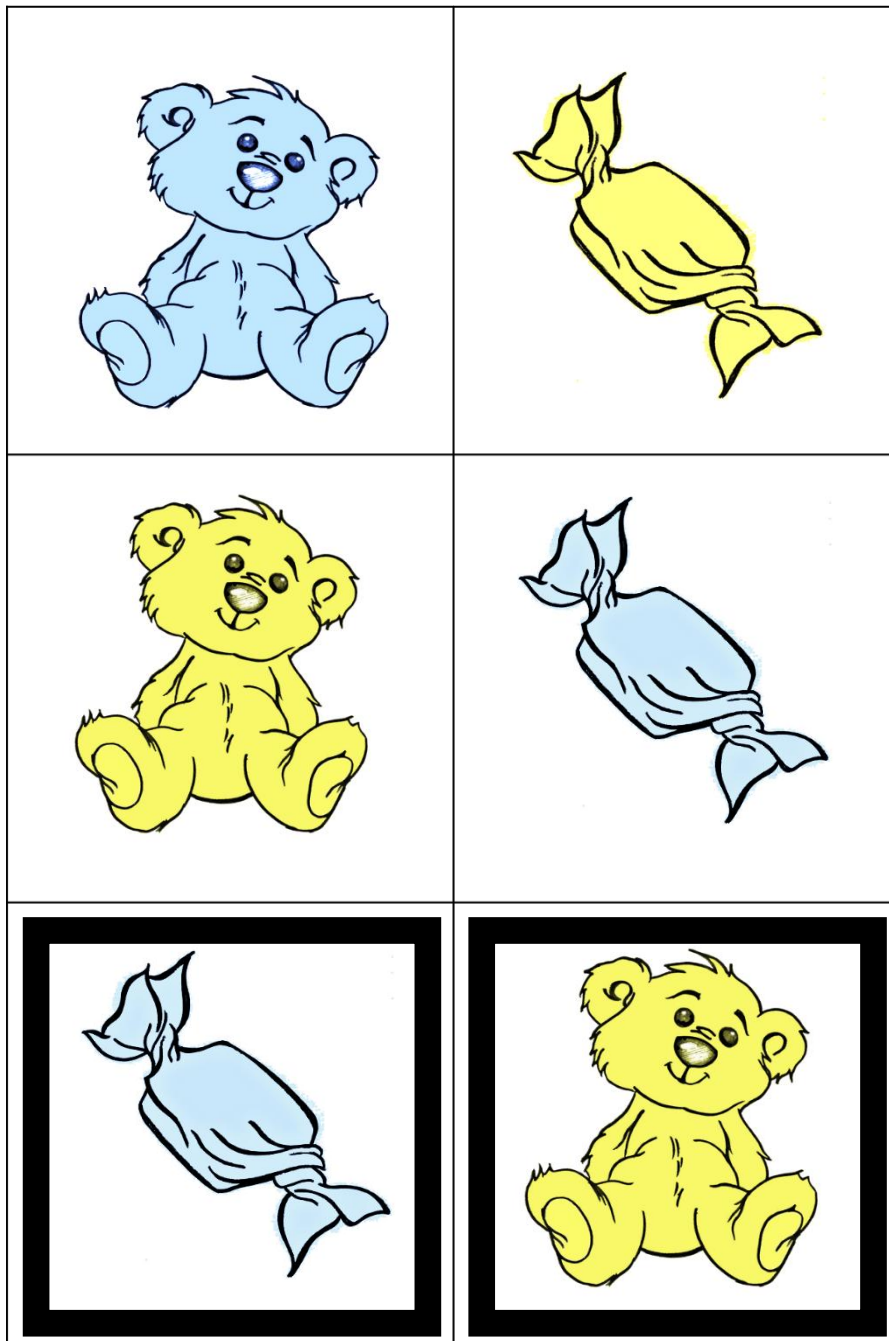
D
PRÓBA



D










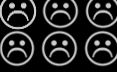
ZAŁĄCZNIK 4

Materiał testowy Próby Sortowania Kart (zamieszczone wzory kart demonstracyjnych: niebieski miś i żółty cukierek oraz testowych: niebieski cukierek i żółty miś bez ramki i z ramką). Na potrzeby niniejszej pracy wydrukowane w pomniejszeniu).



ZAŁĄCZNIK 5

Materiał testowy Próby Hazard (wzory kart; na potrzeby niniejszej pracy materiał pomniejszony).

ZAŁĄCZNIK 6

ANKIETA DANYCH MEDYCZNYCH

Tytuł badania: „Poznawcze następstwa leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci”
Doktorantka: mgr Karolina Kaproń (Faber)
Promotor: dr hab. Barbara Gawda, prof. nadzw.
Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej, Instytut Psychologii

Rozpoznanie dziecka			
Grupa terapeutyczna	SR	IR	HR
Liczba blastów w szpiku	M1	M2	M3
Stan OUN w momencie rozpoznania	CNS1	CNS2	CNS3
Kliniczne objawy nacieczenia OUN blastami			
Immunofenotyp			
Data rozpoznania			
Zastosowane leczenie (Program)			
Faza leczenia			
Doba leczenia			
Przebieg leczenia			
Dodatkowe leki / procedury			
Komplikacje w trakcie leczenia			

Miejscowość, data

.....

ZAŁĄCZNIK 7

USTRUKTURALIZOWANY WYWIAD KLINICZNY Z RODZICEM/OPIEKUNEM PRAWNYM

Tytuł badania: „Poznawcze następstwa leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci”
 Kierownik badania: *mgr Karolina Kaproń (Faber)*
 Promotor: *dr hab. Barbara Gawda, prof. nadzw.*
Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej, Instytut Psychologii

Płeć dziecka			Wiek dziecka (z dokładnością do miesiąca)		
Miejsce zamieszkania	Duże miasto	Średnie miasto	Małe miasto	Wieś	
Wiek rodziców	Matka		Ojciec		
Wykształcenie rodziców	Matka		Ojciec		
Wykonywany przez rodziców zawód	Matka		Ojciec		
Czy rodzice aktualnie pracują zawodowo?	Matka		Ojciec		
Rodzeństwo dziecka (płeć i wiek)					
Przedszkole (od kiedy?)					
Przebieg ciąży / porodu					
Przebieg dotychczasowego rozwoju dziecka					
Dotychczasowe choroby somatyczne dziecka					
Urazy / upadki / omdlenia					

Hospitalizacje			
Wzrok		Słuch	
Funkcjonowanie emocjonalne dziecka			
Funkcjonowanie społeczne dziecka			
Funkcjonowanie w szkole / przedszkolu			
Choroby somatyczne występujące w rodzinie			
Choroby/zaburzenia psychiczne występujące w rodzinie			
Historia chorób nowotworowych w rodzinie			
Proces adaptacji dziecka do leczenia (z uwzględnieniem stanu emocjonalnego w momencie badania)			

Miejscowość, data

.....

ZAŁĄCZNIK 8

INFORMACJA DLA RODZICA/OPIEKUNA PRAWNEGO PACJENTA

Projekt „Poznawcze następstwa leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci” jest realizowany przez mgr Karolinę Kaproń (Faber) w ramach rozprawy doktorskiej w Instytucie Psychologii Uniwersytetu Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie. Zakłada on ocenę funkcjonowania poznawczego dziecka w trakcie prowadzonego leczenia białaczki limfoblastycznej.

Przebieg badania:

- Badanie psychologiczne ma na celu ocenę funkcjonowania poznawczego dziecka w zakresie m.in.: pamięci, uwagi, koordynacji wzrokowo-ruchowej, zdolności planowania, rozwiązywania problemów oraz hamowania reakcji – w atrakcyjnej dla dziecka formie. Realizowane będzie w trakcie dwóch spotkań z dzieckiem trwających 30-45 minut i odbędzie się w czasie jego względnie dobrego samopoczucia.
- Ustrukturalizowany wywiad przeprowadzany przez doktorantkę z rodzicem / opiekunem prawnym dziecka w zakresie: wieku dziecka, liczby rodzeństwa, przebiegu dotychczasowego rozwoju dziecka, historii chorób dziecka oraz chorób w rodzinie, wieku i wykształcenia rodziców, wykonywanego przez nich zawodu, itp.
- Ankieta danych medycznych wypełniana przez lekarza prowadzącego dziecko w zakresie: rozpoznania, daty rozpoznania, grupy terapeutycznej, stosowanego leczenia, przebiegu leczenia, stosowanych dodatkowych leków, ewentualnych komplikacji w trakcie leczenia, itp.

Udział w badaniu jest bezpłatny i dobrowolny. W każdej chwili jest możliwość zrezygnowania przez Państwa z kontynuowania badania. Badanie zostanie przeprowadzone podczas Państwa pobytu w klinice (na oddziale dziennym lub stacjonarnym).

Uzyskane w trakcie realizacji badania wyniki wykorzystane zostaną w celach naukowych, nie wiąże się to jednak z wykorzystaniem danych osobowych, które pozostają anonimowe.

FORMULARZ ZGODY RODZICA/OPIEKUNA PRAWNEGO NA UDZIAŁ PACJENTA W BADANIU

Tytuł badania: „Poznawcze następstwa leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci”
 Doktorantka: mgr Karolina Kaproń (Faber)
 Promotor: dr hab. Barbara Gawda, prof. nadzw.
 Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej, Instytut Psychologii

Imię i nazwisko dziecka:	
Data urodzenia dziecka:	
Imiona i nazwiska rodziców:	
Telefon:	
Adres zamieszkania:	
Nazwa kliniki, w której jest leczone dziecko	

Zostałem poinformowany przez mgr Karolinę Kaproń (Faber) o planowanym badaniu naukowym na temat: „Poznawcze następstwa leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci”, w którym ma wziąć udział moje dziecko, w szczególności o jego celach, przebiegu i sposobie przeprowadzania, a także że otrzymałem, przeczytałem i zrozumiałem pisemną informację dla rodzica/opiekuna prawnego pacjenta.

Otrzymałem zadowolające odpowiedzi na wszystkie zadane przeze mnie pytania i rozumiem przekazane mi informacje dotyczące tego badania naukowego.

Zostałem poinformowany, że udział mojego dziecka w badaniu naukowym jest dobrowolny.

Zostałem poinformowany, że mogę wycofać zgodę na udział mojego dziecka w badaniu naukowym w dowolnym momencie, bez podania przyczyn.

Wyrażam wyraźną i dobrowolną zgodę na przetwarzanie danych osobowych moich i mojego dziecka zgodnie z przepisami Rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) Dz. Urz. UE L z 2016r. nr 119/1 – (zw. RODO) oraz ustawy z 10 maja 2018 r. o ochronie danych osobowych (Dz.U. z 2018 r. poz. 1000), przez administratora projektu w zakresie niezbędnym do realizacji projektu badawczego pt. „Poznawcze następstwa leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci”. Jednocześnie oświadczam, że moja zgoda spełnia wszystkie warunki, o których mowa w art. 7 RODO, tj. przysługuje mi możliwość jej wycofania w każdym czasie, zapytanie o zgodę zostało mi przedstawione w wyraźnej i zrozumiałej formie oraz poinformowano mnie o warunku możliwości jej rozliczalności. Zostałam/em również poinformowana/y o celu zbierania danych, dobrowolności ich podania, prawie wglądu i możliwości ich poprawiania oraz że dane te nie będą udostępniane innym podmiotom.

Miejscowość, data

.....

Miejscowość, data

.....

Czytelny podpis
Rodzica/Opiekuna prawnego

.....

Czytelny podpis osoby
przyjmującej zgodę

.....

ZAŁĄCZNIK 9

INFORMACJA DLA RODZICA/OPIEKUNA PRAWNEGO DZIECKA

Tytuł badania: „Poznawcze następstwa leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci”
Doktorantka: mgr Karolina Kaproń (Faber)
Promotor: dr hab. Barbara Gawda, prof. nadzw.
Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej, Instytut Psychologii

Projekt jest realizowany przez doktorantkę w ramach rozprawy doktorskiej w Instytucie Psychologii Uniwersytetu Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie. Zakłada on ocenę funkcjonowania poznawczego dziecka w trakcie prowadzonego leczenia białaczki limfoblastycznej, w porównaniu z grupą dzieci zdrowych.

Przebieg badania:

- Badanie psychologiczne - ma na celu ocenę funkcjonowania poznawczego dziecka w zakresie m.in.: pamięci, uwagi, koordynacji wzrokowo-ruchowej, zdolności planowania, rozwiązywania problemów oraz hamowania reakcji – w atrakcyjnej dla dziecka formie.
- Ankieta z rodzicem / opiekunem prawnym dziecka w zakresie: liczby rodzeństwa dziecka, przebiegu dotychczasowego rozwoju dziecka, historii chorób dziecka oraz chorób w rodzinie, wieku i wykształcenia rodziców, wykonywanego przez nich zawodu, itp.

Udział w badaniu jest bezpłatny i dobrowolny. W każdej chwili jest możliwość zrezygnowania przez Państwa z kontynuowania badania.

Uzyskane w trakcie realizacji badania wyniki wykorzystane zostaną w celach naukowych. Prowadzone badanie ma charakter poufny - gromadzone dane z badań będą podlegały anonimizacji – wszystkie arkusze, ankiety i pliki komputerowe z danymi z badań będą nazywane anonimowym kodem przydzielonym osobie badanej, dostęp do pełnych danych ma wyłącznie doktorantka.

FORMULARZ ZGODY RODZICA/OPIEKUNA PRAWNEGO NA UDZIAŁ DZIECKA W BADANIU

Należy zaznaczyć właściwą odpowiedź, wpisując znak „X” w miejscu . W przypadku miejsc wykropkowanych należy wpisać właściwą odpowiedź.

Imię i nazwisko dziecka	Data urodzenia dziecka⁵
..... - -r.
Placówka	Grupa przedszkolna

Wyrażam wyraźną i dobrowolną zgodę na przetwarzanie danych osobowych moich i mojego dziecka zgodnie z przepisami Rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) Dz. Urz. UE L z 2016r. nr 119/1 – (zw. RODO) oraz ustawy z 10 maja 2018 r. o ochronie danych osobowych (Dz.U. z 2018 r. poz. 1000), przez administratora projektu w zakresie niezbędnym do realizacji projektu badawczego pt. „Poznawcze następstwa leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci”. Jednocześnie oświadczam, że moja zgoda spełnia wszystkie warunki, o których mowa w art. 7 RODO, tj. przysługuje mi możliwość jej wycofania w każdym czasie, zapytanie o zgodę zostało mi przedstawione w wyraźnej i zrozumiałej formie oraz poinformowano mnie o warunku możliwości jej rozliczalności. Zostałam/em również poinformowana/y o celu zbierania danych, dobrowolności ich podania, prawie wglądu i możliwości ich poprawiania oraz że dane te nie będą udostępniane innym podmiotom.

Miejscowość, data

.....

Czytelny podpis Rodzica/Opiekuna prawnego

.....

⁵ Informacja potrzebna do obliczenia dokładnego wieku dziecka i odniesienia jego wyników do norm

ZAŁĄCZNIK 10

ANKIETA DLA RODZICA/OPIEKUNA PRAWNEGO DZIECKA

Należy zaznaczyć właściwą odpowiedź, wpisując znak „X” w miejscu . W przypadku miejsc wykropkowanych należy wpisać właściwą odpowiedź.

Miejsce zamieszkania	<input type="checkbox"/> <i>duże miasto</i> (pow. 100 tys. mieszkańców)	<input type="checkbox"/> <i>średnie miasto</i> (20 tys. - 100 tys. mieszkańców)	<input type="checkbox"/> <i>małe miasto</i> (do 20 tys. mieszkańców)	<input type="checkbox"/> <i>wieś</i>
Wiek rodziców	<i>Matka - lat</i>		<i>Ojciec - lat</i>	
Wykształcenie rodziców	<i>Matka</i>	<input type="checkbox"/> <i>podstawowe</i> <input type="checkbox"/> <i>zawodowe</i> <input type="checkbox"/> <i>średnie</i> <input type="checkbox"/> <i>wyższe</i>	<i>Ojciec</i>	<input type="checkbox"/> <i>podstawowe</i> <input type="checkbox"/> <i>zawodowe</i> <input type="checkbox"/> <i>średnie</i> <input type="checkbox"/> <i>wyższe</i>
Czy rodzice aktualnie pracują zawodowo?	<i>Matka</i>	<input type="checkbox"/> <i>tak</i> <input type="checkbox"/> <i>nie</i>	<i>Ojciec</i>	<input type="checkbox"/> <i>tak</i> <input type="checkbox"/> <i>nie</i>
Rodzina dziecka	<input type="checkbox"/> <i>niepełna</i> <i>rozwód rodziców/rodzic samotnie</i> <i>wychowujący dziecko</i>		<input type="checkbox"/> <i>pełna</i>	
Czy dziecko ma rodzeństwo?	<input type="checkbox"/> <i>tak</i>		<input type="checkbox"/> <i>nie</i>	
Od którego roku życia uczęszcza do przedszkola?	<i>od roku życia</i>			
Czy w czasie ciąży lub porodu były jakieś komplikacje?	<input type="checkbox"/> <i>tak</i> <i>jakiej?</i>		<input type="checkbox"/> <i>nie</i>	
Czy dziecko pozostaje pod opieką jakiejś poradni specjalistycznej? <i>(np. onkologicznej, hematologicznej, neurologicznej, kardiologicznej, alergologicznej, psychiatrycznej)</i>	<input type="checkbox"/> <i>tak</i> <i>jakiej?</i> <i>z jakiego powodu?</i>		<input type="checkbox"/> <i>nie</i>	
Czy dziecko jest/było leczone z powodu choroby przewlekłej?	<input type="checkbox"/> <i>tak</i> <i>jakiej?</i>		<input type="checkbox"/> <i>nie</i>	
Czy dziecko przyjmuje na stałe leki?	<input type="checkbox"/> <i>tak</i> <i>jakiej?</i>		<input type="checkbox"/> <i>nie</i>	
Czy dziecko miało epizody zasłabnięcia lub utraty przytomności?	<input type="checkbox"/> <i>tak</i>		<input type="checkbox"/> <i>nie</i>	
Czy dziecko przebywało kiedykolwiek w szpitalu?	<input type="checkbox"/> <i>tak</i> <i>kiedy i z jakiego powodu?</i>		<input type="checkbox"/> <i>nie</i>	
Czy dziecko było kiedykolwiek operowane?	<input type="checkbox"/> <i>tak</i> <i>kiedy i z jakiego powodu?</i>		<input type="checkbox"/> <i>nie</i>	
Czy dziecko było diagnozowane lub objęte opieką psychologa?	<input type="checkbox"/> <i>tak</i> <i>kiedy i z jakiego powodu?</i>		<input type="checkbox"/> <i>nie</i>	
Czy dziecko uczęszczało do logopedy?	<input type="checkbox"/> <i>tak</i> <i>kiedy i z jakiego powodu?</i>		<input type="checkbox"/> <i>nie</i>	

Czy w rodzinie dziecka występowały choroby nowotworowe?	<input type="checkbox"/> <i>tak</i>		<input type="checkbox"/> <i>nie</i>	
 <i>typ nowotworu</i>	 <i>u kogo?</i>	
Czy dziecko ma prawidłowy wzrok/słuch?	Wzrok		Słuch	
	<input type="checkbox"/> <i>prawidłowy</i>	<input type="checkbox"/> <i>wada wzroku</i> <i>jaka?</i>	<input type="checkbox"/> <i>prawidłowy</i>	<input type="checkbox"/> <i>wada słuchu</i> <i>jaka?</i>