

Prof. zw. dr hab. med. Alina Borkowska
Katedra i Zakład Neuropsychologii Klinicznej
UMK w Toruniu, Collegium Medicum w Bydgoszczy

Ocena rozprawy doktorskiej
mgr Doroty Szcześniak

pt. „Właściwości psychometryczne i zastosowanie nowych narzędzi przesiewowych do badania funkcji poznawczych pacjentów z łagodnymi deficytami i otępieniem”

W ostatnich latach nastąpił dynamiczny rozwój badań nad zaburzeniami funkcji poznawczych w przebiegu chorób mózgu. W szczególności koncentrują się one na poszukiwaniu markerów kognitywnych chorób otępiennych oraz markerów progresji z etapu łagodnych zaburzeń poznawczych (MCI) do otępienia, które u ponad połowy pacjentów zapowiadają rozwój poważnej choroby mózgu, jaką jest choroba Alzheimera. Zaburzenia poznawcze w przebiegu różnych chorób somatycznych, psychicznych czy otępiennych są przyczyną znacznych zaburzeń funkcjonowania psychospołecznego pacjentów. Okazuje się jednak, że badania nad funkcjami poznawczymi nie dostarczyły dotąd spójnych wyników, czego przyczyną są różne podejścia metodologiczne, w tym brak adekwatnych narzędzi do badania przesiewowego, które często dają fałszywie pozytywne lub negatywne wyniki, jak np. w przypadku najczęściej stosowanego testu Mini Mental State Examination. Kolejnym problemem dotyczącym naszego kraju jest barak wystarczającej oferty testów do badań neuropsychologicznych zaadaptowanych do warunków polskich, zarówno polskich wersji językowych opartych o przyjęte na świecie procedury przekładu językowego, jak i badań walidacyjnych.

Posiadanie dostosowanych do populacji polskiej metod badań przesiewowych jest tym bardziej istotna, że obecnie rośnie liczba osób w starszym wieku, u których występują choroby przebiegające z zaburzeniami poznawczymi, dlatego badania Doktorantki wpisują się nie tylko w istotny nurt badań naukowych, ale też mają wymiar praktyczny.

Przedstawiona do recenzji praca doktorska składa się z cyklu czterech artykułów pełnotekstowych o łącznej punktacji IF 4,315, MNSiW 70p. Publikacje te stanowią

odzwierciedlenie rozwijanego przez Doktorantkę nurtu badań nad narzędziami do oceny funkcji poznawczych w MCI i otępieniu.

Pierwsza praca – Szcześniak D, Rymaszewska J „Otępienia-praktyczne rekomendacje diagnostyczne i terapeutyczne w podstawowej opiece zdrowotnej” *Terapia* 2015, 3(1): 1-7 jest pracą poglądową i stanowi wstęp do przedstawionej dysertacji. Omówiono w nim problemy związane z diagnozą otępień w podstawowej opiece zdrowotnej (POZ), zwrócono uwagę na bariery w procesie diagnozy otępień związane z różnymi czynnikami (jak nieprawidłowości w zakresie wiedzy i postaw lekarzy, organizacji systemu opieki nad pacjentem starszym, a także bariery związane z dostępem do dalszej opieki specjalistycznej), przedstawiono algorytm diagnostyczny otępień w POZ. Ten aspekt jest szczególnie istotny praktycznie, gdyż nie ma aktualnie standardów diagnostycznych otępień w POZ. Algorytm diagnostyczny zaprezentowany przez Autorkę zakłada wstępną ocenę stanu zdrowia pacjenta, występujące u niego czynniki ryzyka choroby otępiennej, wykonanie pełnego badania fizykalnego i laboratoryjnego. W kolejnym etapie badania zaleca ona zastosowanie standaryzowanych narzędzi badania przesiewowego, w kolejnym etapie ocenę codziennego funkcjonowania pacjenta, diagnozę behawioralnych i psychologicznych zaburzeń prezentowanych przez osobę chorą, a także ocenę potrzeb opiekuna. Ten ostatni aspekt ujęty w algorytmie diagnostycznym jest bardzo ważny z punktu widzenia holistycznego spojrzenia na pacjenta z chorobą otępienną i najbliższe środowisko, w którym funkcjonuje. Jest to podejście nowatorskie, jeśli chodzi o zalecenia dotyczące diagnostyki otępień w POZ. Zaprezentowano również czynniki ryzyka zaburzeń funkcji poznawczych, które są kluczowymi objawami klinicznymi w chorobach otępiennych, zwracającymi uwagę otoczenia na problem pacjenta. Na uwagę zasługuje kompleksowe ujęcie czynników ryzyka dysfunkcji poznawczych związanych z wiekiem, chorobami somatycznymi, w szczególności zwiększających prawdopodobieństwo rozwoju chorób sercowo-naczyniowych, urazami czaszkowo-mózgowymi, związanymi z dietą i stylem życia (gdzie wskazano głównie aktywność fizyczną) oraz genetycznymi, które – jak widać- są istotne, ale niewystarczające do rozwoju dysfunkcji poznawczych. W tym miejscu zabrakło mi czynników związanych z aktywnością poznawczą, m.in. wykształceniem, gdyż nie zawsze uzyskane wykształcenie przekłada się na aktywność poznawczą. Wiele badań wskazuje jednak, że intensywna praca umysłowa lub aktywność angażująca funkcje poznawcze działa prewencyjnie wobec dysfunkcji kognitywnych. Wielu badaczy zwraca podkreśla też rolę -przewlekłego lub przekraczającego możliwości adaptacyjne człowieka- stresu w etiologii zaburzeń poznawczych. Jednakże artykuł adresowany był głównie do lekarzy POZ, dla których i tak

przedstawiona wiedza jest nowością. Bardzo słusznie zaprezentowano badania laboratoryjne, które lekarz POZ może zalecić, jeśli podejrzewa u pacjenta zaburzenia poznawcze, aby zwiększyć szanse na zdiagnozowanie ew. otępienia. Artykuł ten powinien stać się literaturą obowiązkową dla lekarzy POZ, gdyż zawiera praktyczne wskazówki, jak postępować z pacjentem prezentującym zaburzenia poznawcze, jak je zbadać, jakich metod można użyć oraz jak dobrać w razie potrzeby i jak stosować leczenie farmakologiczne. Wyjaśniono też jakie interwencje psychospołeczne powinny być zastosowane u chorego z otępieniem oraz jaką rolę odgrywają one w leczeniu pacjenta. Niewielu lekarzy, nawet zajmujących się chorymi starszymi, posiada orientację w tym względzie, dlatego omówienie znaczenia i celu interwencji psychospołecznych uważam za bardzo cenne.

W rozdziale IV przedstawiono cel i założenia pracy doktorskiej. Celem pracy była ocena właściwości psychometrycznych polskich wersji językowych narzędzi przesiewowych do badania funkcji poznawczych u osób z MCI i otępieniem oraz ocena ich przydatności klinicznej. Ostatnie zdanie w celu pracy „uwzględniając potrzebę rozpowszechniania czułych narzędzi przesiewowych” jest nieco życzeniowe, gdyż nie przeprowadzono analizy rynku docelowego ani aktualnie istniejącego zapotrzebowania. Autorka jest jednak świadoma braku na polskim rynku adekwatnych, czułych narzędzi badawczych w tym zakresie i podjęła próbę rozpowszechnienia wiedzy na ich temat publikując artykuły w Polsce i za granicą. Szczegółowe cele, to adaptacja do warunków polskich niektórych narzędzi do badania przesiewowego w kierunku otępienia: Test Your Memory (TYM), DemTect® , test SLUMS (The Saint Louis University Mental Status Examination), ocena właściwości psychometrycznych testów (rzetelności, trafności czułości i specyficzności) oraz normalizacja polskich wersji językowych tych narzędzi, co mogłoby stanowić podstawę wprowadzenia ich do praktyki klinicznej i badań naukowych.

Rozdział V - to ogólne zaprezentowanie idei doboru metod stosowanych w badaniach własnych, opublikowanych w kolejnych pracach. Autorka porównywała wyniki uzyskane w różnych testach poznawczych przez osoby powyżej 55 roku życia : zdrowe, z rozpoznaniem łagodnych zaburzeń poznawczych oraz z otępieniem typu Alzheimerowskiego. Nie wyjaśniła, czy dobór badanych był losowy, czy też starała się stosować zasadę doboru „head to head”, bardziej optymalną w tego typu badaniach, gdyż zmniejsza ona ryzyko ingerencji czynników, które mogą okazać się istotne w badaniach poznawczych, jak wiek, wykształcenie, aktywność psychospołeczna i środowisko. Zastosowano dobrze znane i obowiązujące w badaniach tego typu zasady i kryteria rozpoznania MCI i otępienia, zgodnie z zaleceniami National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer’s Disease and

elated Disorders Association. W celu obiektywizacji zaburzeń użyto skali CDR (Clinical Dementia Rating).

Cykl publikacji zamieszczonych w rozdziale VI składa się z artykułów:

1. Szcześniak D, Wojtyńska R, Rymaszewska J. Test Your Memory (TYM) as a screening instrument in clinical Practice – the Polish Validation study. *Aging and Mental Health*, 2013.
2. Wojtyńska R, Szcześniak D. DemTect® - effective to asses MCI and dementia-validation study of the Polish language version. *Aging and Mental Health*, 2015.
3. Szcześniak D, Rymaszewska J. Przydatność testu SLUMS w diagnostyce łagodnych zaburzeń poznawczych i otępień. *Psychiatria Polska* 2015, 17.

Pierwszy artykuł „Test Your Memory (TYM) as a screening instrument in clinical practice – the Polish validation study” jest prezentacją krótkiej skali przesiewowej w kierunku otępienia, przeznaczonej do badania funkcji poznawczych u osób z MCI i otępieniem. Przebadano grupę 66 pacjentów z chorobą Alzheimera, 65 z MCI oraz 94 osoby zdrowe w wieku powyżej 55 lat. Badani różnili się wiekowo, pacjenci z chorobą Alzheimera byli najstarsi, oraz pod względem wykształcenia, które najniższe było u pacjentów z chorobą Alzheimera. Różnice dotyczyły również proporcji mężczyzn i kobiet w badanych grupach osób. Czynniki te stanowią pewne ograniczenie badań i dlatego wyniki badań kognitywnych powinny być interpretowane z ostrożnością. Porównano wyniki uzyskane w testach neuropsychologicznych MMSE, DemTect®, FAS, CDT, CDR i TYM, pomiędzy osobami z chorobą Alzheimera i MCI, gdzie osoby z MCI uzyskały istotnie lepsze wyniki, co było do przewidzenia. Interesująca jest jednak analiza wyników testu TYM w grupie osób zdrowych, gdzie Autorka zaprezentowała wyniki uzyskane przez osoby w różnych przedziałach wiekowych i z różnym wykształceniem. Okazało się, że im starsze były osoby badane, tym niższe wyniki uzyskiwały, podobnie było w przypadku wykształcenia, gdzie wyższe wykształcenie wiązało się z lepszymi wynikami. Nie podano jednak liczby osób w poszczególnych przedziałach wiekowych, więc nie wiadomo, czy były to próby reprezentatywne, uwaga ta odnosi się też do poszczególnych poziomów wykształcenia badanych. Analiza porównawcza pomiędzy badanymi grupami osób w zakresie wyników w podskalach testu TYM wykazała istotne różnice pomiędzy grupą osób z chorobą Alzheimera i osobami z MCI oraz zdrowymi, co dotyczyło wszystkich parametrów. Testy te, poza próbą angażującą funkcje wykonawcze nie różnicowały osób z MCI i zdrowych. Wskazuje to, że test TYM nie spełnia oczekiwań co

do detekcji wczesnych zaburzeń poznawczych u osób z MCI, co znacznie ogranicza jego przydatność kliniczną w tej grupie pacjentów, pomimo niewątpliwych innych zalet tego testu, jak np. łatwość jego przeprowadzenia przez klinicystów nie będących neuropsychologami. Autorka w konkluzji stwierdziła, że może być to test konkurencyjny z MMSE u pacjentów z otępieniem, należałoby jednak bardziej krytycznie odnieść się do jego przydatności u osób z wczesną postacią tej choroby, na etapie MCI. Uważam, że test wymaga dalszych badań na większych grupach osób chorych i zdrowych, w szczególności analizy czynników, które w największym stopniu wiążą się z obniżeniem wyników w teście TYM. Słusznie więc zauważono, że czynniki związane z wiekiem i wykształceniem badanych są istotne dla wyników testu w populacji polskiej.

W kolejnym artykule „DemTect® - effective to assess MCI and dementia-validation study of the Polish language version” przeprowadzono podobną analizę w odniesieniu do testu DemTect®. Przebadano osoby w wieku 55-94 lata, 109 pacjentów a chorobą Alzheimera, 85 z MCI i 30 osób zdrowych. Podobnie i w tym przypadku osoby z chorobą Alzheimera były starsze i gorzej wykształcone niż badani z grupy MCI i zdrowych. Dokonano oceny różnych aspektów funkcji poznawczych za pomocą baterii testów: MMSE, FAS, CDT, CDR, TYM oraz skalą DemTect®. Pacjenci z chorobą Alzheimera uzyskali wyniki istotnie gorsze we wszystkich skalach, w porównaniu z osobami z MCI i zdrowymi, natomiast osoby z MCI istotnie gorsze wyniki uzyskały w skali FAS, CDR, TYM, DemTect® wynik całkowity, a także w niektórych podskalach tego testu (supermarket i odtwarzanie odroczone listy słów), w porównaniu z osobami zdrowymi. Stwierdzono, że test DemTect® cechuje się wysoką specyficznością i sensytywnością wykrywania zaburzeń, szczególnie wynik poniżej 10 punktów w tym teście wskazuje na zaburzenia otępienne. Test jest też bardziej czuły w detekcji zaburzeń poznawczych, niż test MMSE, jest prosty w przeprowadzeniu, a także lepiej niż MMSE różnicuje chorych z AD, MCI i zdrowych, co jest bardzo istotne.

W artykule opublikowanym w Psychiatrii Polskiej „Przydatność testu SLUMS w diagnostyce łagodnych zaburzeń poznawczych i otępień” dokonano prezentacji nowego na rynku medycznym w Polsce testu, oceniono jego właściwości psychometryczne i porównano je z innymi testami przesiewowymi. Przebadano 58 osób w wieku powyżej 64 roku życia, a jako kryterium włączenia do badania zastosowano wynik powyżej 15 punktów w skali MMSE, poważne choroby psychiczne i uzależnienie od alkoholu. Test SLUMS jest skalą badającą różne aspekty funkcji poznawczych, w tym wykonawcze, które w MMSE i innych skalach przesiewowych były w zasadzie pomijane. Skala została

przetłumaczona na j. polski na zasadzie retranslacji, co jest przyjętą zasadą w opracowywaniu innych, niż oryginalna, wersji językowych skal psychometrycznych. Ponadto zastosowano metodę sędziów kompetentnych wprowadzając zmiany (dostosowując je do warunków społeczno kulturowych w Polsce), jak nazwy miast, imiona, nazwy zawodów. Osoby badane podzielono na grupy w zależności od wyniku testu CDR: brak objawów zaburzeń otępiennych, obecność objawów dysfunkcji poznawczych na poziomie MCI, obecność objawów wskazujących na otępienie. Analiza post-hoc wykazała istotne różnice w wyniku testu SLUMS pomiędzy tymi trzema badanymi grupami. Test charakteryzuje się dobrą rzetelnością i trafnością diagnostyczną, a co najistotniejsze - znaczną niezależnością jego wyników od wieku i wykształcenia badanych. Słusznie więc zauważono, że test SLUMS może być skutecznym narzędziem do wykrywania łagodnych zaburzeń poznawczych. Wykazano też, że polska wersja testu SLUMS jest bardziej trafna w wykrywaniu zaburzeń poznawczych, niż test MMSE, natomiast wyniki testu SLUMS wysoko korelują z wynikami testu TYM i STMS. Wyniki te są bardzo zachęcające, zwłaszcza, że jak dotąd trudno jest o dobrą metodę przesiewową zaburzeń poznawczych łagodnych i otępiennych, niezależnych od czynników socjodemograficznych.

W rozdziale VII przedstawiono podsumowanie wyników i siedem wniosków, które bezpośrednio odnoszą się do uzyskanych wyników badania skal przesiewowych. Stanowią one syntetyczne podsumowanie wyników badań i są bardzo szczegółowe. Niektóre z nich (np. wniosek 1 i 2, 6 i 7) mogłyby zostać połączone. Bardzo istotne są wnioski szósty i siódmy, które wskazują na istotną wartość testu DemTect® i SLUMS w rozpoznawaniu łagodnych zaburzeń poznawczych, jako alternatywy do krytykowanego, choć powszechnie używanego testu MMSE.

Podsumowując, pracę Doktorantki, na którą składają się cztery tematycznie powiązane artykuły, oceniam bardzo wysoko. Zaplanowała ona i przeprowadziła bardzo rzetelne badania istotne klinicznie i naukowo, wyniki ich mają duże znaczenie poznawcze, ale też bardzo istotne znaczenie praktyczne. Zajęła się bardzo potrzebnym w Polsce problemem opracowania i adaptacji skal przesiewowych w kierunku otępienia, które są potrzebne naukowcom i praktykom. Mam też nadzieję, że Autorka rozwinie ten kierunek badań, gdyż w neuropsychologii brakuje testów zaadaptowanych do polskich warunków. Jest ona młodym, ale już bardzo doświadczonym naukowcem, publikującym wyniki badań w pismach o zasięgu międzynarodowym. Wskazuje na to jej ogólny dorobek naukowy, na który składa się 11 prac,

w tym dwa rozdziały w monografiach, o łącznej punktacji MNSiW 147 p, IF 8.748. Ponadto posiada już doświadczenia w zakresie współpracy międzynarodowej, aktualnie uczestniczy w projekcie międzynarodowym finansowanym przez NCN dotyczącym wsparcia dla osób z otępieniem i ich opiekunów w Europie.

Praca spełnia wszelkie wymagania stawiane pracom doktorskim na stopień doktora zgodnie z paragrafem 5,1 rozporządzenia Ministra Edukacji Narodowej i Sportu z dnia 15 stycznia 2004 roku w sprawie szczegółowego trybu przeprowadzania czynności w przewodach doktorskim i habilitacyjnym oraz o nadanie tytułu profesora (Dz. U. Nr 15 z 2004 r. poz. 128), dlatego mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego w Uniwersytecie im. Piastów Śląskich we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie mgr Doroty Szcześniak do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z uwagi na wyjątkową wartość praktyczną i naukową jej pracy, zwłaszcza dla klinicystów praktyków i naukowców w Polsce wnoszę o jej wyróżnienie.

Prof. zw. dr hab. n. med. Alina Borkowska

Bydgoszcz 1.08.2015