

**Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Moniki Ponichtera-Kasprzykowskiej pt.: "Test fluencji słownej w diagnostyce otępienia w chorobie Alzheimera" zgłoszonej do Rady Nauk Medycznych Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi .**

**I. Celowość podjęcia badań**

Od połowy XX wieku obserwuje się powstawanie coraz bardziej trafnych i rzetelnych narzędzi neuropsychologicznych służących do precyzyjnej diagnozy procesów regulujących funkcjonowanie człowieka, analizy procesów percepcyjnych i poznawczych oraz funkcji adaptacyjnych. Wśród nich znajdują się czułe metody oceny zaburzeń funkcji czołowych, do których należą testy oceniające płynność słowną, takie jak Test Płynności Chicago, Newcombe lub Test Płynności złożonej. Coraz częściej stosowane są krótkie narzędzia przesiewowe. W Polsce stosowane testy neuropsychologiczne w większości nie są poddawane procedurze standaryzacji i normalizacji, co stanowi istotne ograniczenie oceny psychometrycznej i obniża wiarygodność wysuwanych wniosków.

Mimo pozornie wielu badań nad fluencją słowną nie uzyskano jednoznacznych wyników. Poziom wykonywania Testu fluencji słownej (TFS) jest bowiem związany z wieloma mechanizmami psychologicznymi i neuronalnymi. Należą do nich m.in. zmienne indywidualne: wiek, płeć, poziom wykształcenia, stan psychiczny w czasie badania (depresja, lęk), cechy osobowościowe lub fizjologiczne np. zaburzenia słuchu. Na wykonanie zadania wpływ mają także czynniki środowiskowe np. miejsce pochodzenia.

Z drugiej strony znalezienie odpowiedniego zestawu liter i wyrazów jest zadaniem bardzo trudnym, ponieważ używanie wyrazów trudnych i łatwych jest odmienne w różnych językach i uwarunkowane kulturowo. Z tego powodu powstaje wiele tłumaczeń i wersji testów, o których cechach psychometrycznych niewiele wiadomo. Wielości odmian towarzyszy wielość koncepcji odnośnie tego, co i jak można badać, np. w przypadku TFS analiza podkategorii w grupowaniu semantycznym i fonetycznym oraz liczby przełączeń.

Doprecyzowaniem wartości klinicznej testów jest więc, przede wszystkim, ustalenie czy różne odmiany testu posiadają podobne właściwości psychometryczne.

**II. Struktura formalna pracy**

Praca doktorska składa się z 199 stron i XXII tabel oraz 43 rycin. Układ rozprawy jest przejrzysty i klasyczny, wydzielone zostały główne części:

1. Przegląd współczesnego piśmiennictwa dotyczącego wiedzy nt. zespołów otępiennych, wraz z metodami diagnostycznymi;
2. Szczegółowe omówienie wskazań diagnostycznych, wartości psychometrycznej stosowanych narzędzi badawczych, mechanizmów warunkujących fluencję oraz zasadności stosowania testu fluencji słownej (TFS);
3. Założenia, cel pracy i hipotezy badawcze;
4. Metodyka badania, dobór grup, narzędzia badawcze, analizy statystyczne;
5. Omówienie wyników badania w postaci dyskusji odnoszącej się do postawionych hipotez badawczych;
6. Wnioski.

Wprowadzeniem do pracy jest lista skrótów stosowanych pojęć, zaś zakończeniem streszczenie w języku polskim i angielskim, aktualne piśmiennictwo liczące 294 pozycje, spis tabel i rycin, aneks z formularzami świadomej zgody badanych oraz instrukcja do zadań fluencji słownej. Pod względem edytorskim rozprawa przygotowana jest bardzo starannie, zarówno tabele jak i ryciny opisane są przejrzysto, w tekście ciągłym doktorantka opisuje szczegółowo częściowe wyniki badania.

W części teoretycznej doktorantka na 29 stronach podsumowuje wiedzę dotyczącą epidemiologii, czynników ryzyka, kryteria diagnostyczne oraz charakterystykę kliniczną zespołów otępiennych a także istotne elementy funkcji poznawczych zawarte w badaniu neuropsychologicznym. Na stronach 35-59 omówione zostały wszystkie aspekty dotyczące fluencji słownej(TFS): definicje, rodzaje fluencji, mechanizmy neuronalne, wpływ zmiennych demograficznych oraz rola czynników kulturowych. Omówienie fluencji, pisane dobrym językiem polskim pozwala na zrozumienie zjawiska, a uwzględnienie zmienności stosowanych narzędzi badawczych do diagnostyki, jest dodatkowym czynnikiem potwierdzającym zasadność podjęcia badania. Dobrze dobrane piśmiennictwo wskazuje na dojrzałość badawczą autorki oraz dobre zrozumienie opisywanej problematyki.

W kolejnym rozdziale doktorantka przedstawia cel pracy i hipotezy.

Celem głównym badania było porównanie wybranych wariantów testu fluencji słownej w diagnostyce otępienia w chorobie Alzheimerera, uwzględniając także otępienie mieszane lub atypowe.

Autorka sformułowała cztery główne hipotezy badawcze:

1. Warianty TFS z użyciem różnych zestawów liter i kategorii semantycznych są równoważne w populacji osób zdrowych;
  2. Warianty TFS z użyciem różnych zestawów liter i kategorii semantycznych są równoważne w populacji osób z otępieniem;
  3. Różne warianty TFS odróżniają z podobną skutecznością populację osób zdrowych od chorych;
  4. Istnieje zależność między wynikami uzyskiwanymi w TFS a nasileniem otępienia mierzonym skalą CDR i testem MMSE.
- Istotnym uzupełnieniem hipotez jest analiza związku pomiędzy wynikami różnych wariantów TFS i wiekiem, liczbą lat edukacji oraz płcią badanych.

Badanie zostało przeprowadzone u 140 osób, które zostały podzielone na dwie grupy - grupę kontrolną (80 osób) oraz grupę badaną (60 osób). Grupa kontrolna została podzielona w zależności od wieku badanych na osoby młodsze (n=40) w wieku 30-50 lat i osoby starsze (n=40) w wieku 65-90 lat. Wyniki badania uzyskane w tych grupach porównywano z wynikami w grupie badanej (n=60) z rozpoznaniem otępienia. Badanie przeprowadzono dwuetapowo: w pierwszym etapie oceniano ogólną sprawność umysłową u wszystkich badanych (MMSE, CDR, CDT) w celu potwierdzenia braku zaburzeń funkcji poznawczych u osób w grupach kontrolnych, ale także w celu wykluczenia z badania osób z otępieniem o nasileniu znacznym (poniżej 10 p. w MMSE). W drugim etapie badania zastosowano trzy warianty fonetyczne (F,A,S; K,P,M; W,Z,L) oraz wariant semantyczny, stosując najpierw zadania płynności semantycznej a następnie literowej.

W tej części rozprawy dokładnie zostały opisane stosowane narzędzia badawcze oraz zastosowano adekwatne metody statystyczne z programu Stata /Special Edition 14. W testach badawczych zastosowano typowe poziomy odcięcia, zgodnie z metodyką badania w MMSE nie zastosowano wzoru Mungasa. Informacje mogące wpłynąć na wyniki testów oceniono na podstawie zebranego wywiadu.

### III. Struktura merytoryczna pracy

W części teoretycznej rozprawy doktorantka bardzo szczegółowo omawia kryteria i obraz kliniczny choroby Alzheimera, zwracając także uwagę na czynniki ryzyka, które potem uwzględnia w swoim badaniu. Dodatkowo uwzględnia także otępienie z ciałami Lewy'ego, które nie należy do obszaru badawczego oraz, słusznie – otępienie naczyniowe, które współwystępując z otępieniem w chorobie Alzheimera u osób starszych charakteryzuje się odmiennym obrazem klinicznym. Interesujące jest szczegółowe omówienie fluencji słownej wraz z dokładnym opisem prób mających na celu uzyskanie międzynarodowego standardu badania. Autorka akcentuje trudności z znalezieniem odpowiednich zestawów liter, co powoduje występowanie licznych wariantów testu. W związku z odmiennością językową, częstością występowania różnych liter i wyrazów opisujących rzeczywistość w różnych językach, także definicje wyrazów łatwych i trudnych, badanie podjęte przez doktorantkę jest zadaniem niezwykle ambitnym. Jest to więc nie poszukiwanie standardu międzynarodowego dla testu, lecz poszukiwanie najbardziej dostosowanego TFS do języka polskiego i mentalności pacjenta. Tym samym uzasadnia celowość podjęcia badań.

Analiza wyników badania ujęta została w formie omówienia połączonych z dyskusją uwzględniającą postawione hipotezy badawcze. Autorka ustaliła, że niezależnie od wieku badanych osób zdrowych, najtrudniejsze w fluencji fonemicznej były litery: F,A,Z, natomiast najłatwiejsze: K,P. Porównanie wyniku z badaniami międzynarodowymi wskazuje na duże znaczenie wpływu czynników kulturowych, ale jest zbliżone do wyników innych badań polskich. Także w odniesieniu do kategorii semantycznej uzyskano podobne wyniki do uzyskiwanych w badaniach polskich i międzynarodowych w kategorii „zwierzęta” i „przedmioty ostre”. Kategoria „zwierzęta” wydaje się niezależna od kultury lub języka i jest bardziej bogata w przykłady niż kategoria „przedmioty ostre” we wszystkich badaniach. Doktorantka wyciąga wniosek, że wyniki wskazują na wysoką użyteczność TFS w grupach osób zdrowych - potwierdzając pierwszą hipotezę.

W analizie wariantów TFS w grupie osób z otępieniem uzyskano podobny profil wyników; w zestawach liter najmniej przykładów podawano w wyrazach na litery A,F,Z, natomiast najwięcej na litery K,P,M. W kategoriach semantycznych więcej wyrazów było w kategorii „zwierzęta” niż w kategorii „przedmioty ostre”. Oczywiście, wyniki w grupie osób z otępieniem były znacząco niższe, wskazując na większe deficyty w fluencji semantycznej niż fonemicznej. Wyniki badania uzyskane przez doktorantkę wskazują jednak na większe deficyty fluencji literowej niż semantycznej, co jest także uzyskiwane w podobnym stopniu w cytowanych badaniach pod nazwą rozbieżności fonetyczno-semantycznych zarówno u starszych osób zdrowych jak i z chorobą Alzheimera.

Weryfikując trzecią hipotezę autorka stwierdziła, że wszystkie jedenaście elementów TFS istotnie statystycznie ( $p < 0.001$ ) różnicowało osoby zdrowe w wieku 65-90 lat od chorych

z chorobą Alzheimera. Wynik ten wskazuje na wysoką czułość badanego narzędzia w diagnostyce różnicowej osób zdrowych od chorych na różnych etapach nasilenia otępienia.

Istotne korelacje pomiędzy wynikami TFS i testami przesiewowymi (MMSE, CDR) oceniającymi funkcje poznawcze stwierdzone przez doktorantkę, zwłaszcza w odniesieniu do fluencji semantycznej, są logiczne i potwierdzone w licznych wcześniejszych badaniach. Szkoda, że doktorantka dokonując dużego wysiłku w precyzyjnym obliczaniu wariantów fluencji, nie spróbowała porównania wyników w obszarze fluencji fonemicznej i kategoryjnej w podgrupach badanych osób z chorobą Alzheimera. Analiza taka mogłaby służyć dalszym badaniom nad rzetelnością TFS w mieszanych postaciach otępienia (naczyniowe) lub atypowych (wariant czołowy).

W kolejnej części badania autorka poszukiwała powiązań pomiędzy wynikami TFS i trzema zmiennymi: wiekiem, edukacją i płcią. W grupach osób zdrowych (30-50 i 65-90 lat) stwierdziła różnice w kategorii semantycznej oraz fonemicznej na niekorzyść osób starszych. U osób z otępieniem doktorantka stwierdziła brak istotnego związku pomiędzy wiekiem i fluencją z wyjątkiem kategorii fonemicznej, gdzie wystąpiła słaba korelacja dodatnia ( $p=0.26$ ; litery M; K; L). U osób chorych analiza związku pomiędzy fluencją i liczbą lat edukacji wykazała istotny statystycznie związek w zakresie fluencji fonemicznej (litery M; K; L) oraz w kategorii „przedmioty ostre” w obszarze fluencji semantycznej. Wnioski jakie wypływają z uzyskanej analizy nie są jednoznaczne. Generalnie, brak jest wyraźnego związku pomiędzy czasem edukacji i fluencją, jednak autorka słusznie pisze o konieczności wzięcia pod uwagę częstości występowania wyrazów w języku polskim oraz obecności wyrazów „łatwych” i „trudnych”. Trzecią analizowaną zmienną była płeć badanych. Autorka nie stwierdziła korelacji istotnej statystycznie pomiędzy płcią i fluencją, chociaż w dwóch kategoriach fonetycznych (litery A i K) kobiety mówiły więcej wyrazów niż mężczyźni.

#### IV. Podsumowanie

Rozprawa doktorska mgr **Moniki Ponichtera-Kasprzykowskiej** porusza niezwykle istotny, z punktu widzenia praktycznego, problem znalezienia odpowiedniego wariantu TFS, najbardziej dopasowanego do populacji polskiej. W przeprowadzonym badaniu doktorantka dokładnie przedstawiła problemy związane z rozpoznawaniem i różnicowaniem zespołów otępiennych i ich charakterystyką, uwzględniając zarówno elementy kliniczne jak i neuropsychologiczne. Szczegółowo przeanalizowała piśmiennictwo światowe poszukując nie tylko wzorca do swoich badań, ale także odniesienia do wyników swojego badania.

Praca przygotowana jest bardzo starannie, napisana dobrym językiem polskim, precyzyjnie wyjaśnia każdą zastosowaną definicję i opis. Doktorantka wykazuje umiejętność w logicznym łączeniu zjawisk z odmiennych obszarów i wyciąganiu wniosków. W przeprowadzonym badaniu nie uzyskała, niestety, jednoznacznej odpowiedzi, który z stosowanych wariantów TFS jest najbardziej odpowiedni, ale potwierdziła wysoką czułość diagnostyczną narzędzia, co umożliwi dalsze badania adaptacyjne i normalizacyjne oraz rozwój nowych kierunków badań u chorych z np. MCI, ale też w otępieniach występujących w innych chorobach zwyrodnieniowych.

Przedstawiona do recenzji rozprawa odpowiada w pełni wymogom stawianym pracom na stopień naukowy doktora zgodnie z art.13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 o stopniach naukowych oraz art.251 Ustawy z dnia 27 lipca 2005 roku. Doktorantka potrafi korzystać z

piśmiennictwa, posiada znaczną wiedzę teoretyczną oraz umiejętność samodzielnego rozwiązywania wybranych problemów naukowych, a także odpowiedniego planowania, przygotowania oraz organizacji pracy naukowej. W związku z powyższym przedstawiam Wysokiej Radzie Nauk Medycznych Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosek o dopuszczenie mgr Moniki Ponichtera-Kasprzykowskiej do kolejnych etapów przewodu doktorskiego.

Prof.dr hab.n.med. Tadeusz Parnowski  
Rada Języka Polskiego PAN

Warszawa

