Prof. dr hab. n. med. Katarzyna Szczerbińska

Kierownik Pracowni Badań and Starzejącym się Społeczeństwem

w Katedrze Epidemiologii i Medycyny Zapobiegawczej

na Wydziale Lekarskim

Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum

31-034 Kraków, ul. Kopernika 7a

e-mail: katarzyna.szczerbinska@uj.edu.pl

Kraków, dn. 2.03.2021

Recenzja

rozprawy na stopień doktora nauk medycznych

lek. med. Natalii Sołowianowicz

pt. „Otępienie jako kluczowy element złożonej patologii wieku starszego."

Praca została wykonana pod kierunkiem naukowym

Prof. dr hab. n. med. Barbary Bień

oraz **Dr n. med. Eweliny Łukaszyk** jako promotora pomocniczego

w Klinice Geriatrii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

Rozprawę oceniłam zgodnie z wymogami Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2017 r. poz. 1789) oraz rozporządzenia MNiSW z dnia 19 stycznia 2018 roku w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzania czynności w przewodach doktorskich, postępowaniu habilitacyjnym oraz postępowaniu o nadanie tytułu profesora, zgodnie z uchwałą Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku z dnia 28 stycznia 2021 roku, powołującego mnie na recenzenta w przewodzie doktorskim lek. med. Natalii Sołowianowicz.

Ocena wyboru tematu

Celem pracy jest szczegółowa charakterystyka kliniczna pacjentów z rozpoznaniem otępienia przyjętych do szpitala oraz ocena rokowania co do długości życia i ustalenie czynników zwiększających ryzyko zgonu. Większość badań występowania otępienia w populacji polskiej ma charakter epidemiologiczny, co wiąże się z zastosowaniem instrumentarium w postaci krótkich skal oceny zaburzeń funkcji poznawczych i nie ma charakteru pogłębionych analiz porównawczych wskaźników klinicznych. Przedstawione w rozprawie badania mają charakter przekrojowy, retrospektywny, połączony z analizą przeżycia i przedstawiają porównanie wybranych markerów stanu zdrowia u pacjentów hospitalizowanych z rozpoznaniem otępienia i bez niego. Na uwagę zasługuje fakt, że rekrutacja pacjentów do badania zawierała procedurę diagnostyczną prowadzącą do pełnej diagnozy klinicznej dającej pewność rozpoznania otępienia w odróżnieniu od projektów badawczych stosujących jedynie krótkie testy przesiewowe. Wyniki prezentowanych badań mają zatem wysokie walory poznawcze oraz znaczenie praktyczne dla klinicystów zwracając uwagę na istotne elementy diagnostyki otępienia.

Ocena formalna

Przedłożona mi do oceny rozprawa doktorska stanowi manuskrypt liczący 127 stron i ma typowy układ pracy oryginalnej. Zgodnie z przyjętymi standardami składa się z części teoretycznej przedstawionej w pierwszym rozdziale, który kończy się uzasadnieniem wyboru zagadnienia badawczego. Rozdział drugi przedstawia cel i założenia badania oraz pytania badawcze, a w trzecim znajduje się precyzyjny opis metodyki badania. Rozdział czwarty zawiera wyniki przeprowadzonych badań, których wszechstronne omówienie przedstawiono w kolejnym rozdziale piątym. Wnioski są spójne z celem pracy i odpowiadają na postawione pytania badawcze. Na końcu pracy jako załączniki zamieszczono zastosowane w badaniach narzędzia badawcze. Ponadto, zamieszczono spis siedemnastu tabel i trzynastu rycin, streszczenia w języku polskim i angielskim oraz wykaz piśmiennictwa liczący 322 pozycje. Większość cytowanych prac została opublikowana w ostatnich latach, przy czym starsze pozycje dotyczą zagadnień teoretycznych poruszanych we wstępie oraz opisu zastosowanych narzędzi badawczych w rozdziale dotyczącym metodyki badań. Praca zawiera drobne błędy literowe i pojedyncze stylistyczne, jak również bibliografię sporządzoną w sposób niecałkowicie jednolity, co jednak pozostaje bez wpływu na bardzo pozytywną ocenę merytorycznej wartości przedłożonej dysertacji. Badanie uzyskało zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

Ocena merytoryczna

We wstępie w oparciu o przegląd literatury przedstawiono zagadnienie starzenia przytaczając definicje starzenia się organizmu oraz opis demograficznych procesów zachodzących w populacji. Zwrócono uwagę na odrębności chorowania osób starszych, które wymagają podejścia interdyscyplinarnego realizowanego w ramach całościowej oceny geriatrycznej (COG) oraz opieki holistycznej. W pracy opisano również epidemiologiczne konsekwencje starzenia się polskiego społeczeństwa wyrażające się wielochorobowością i występowaniem tzw. wielkich zespołów geriatrycznych, w tym otępienia. Dużą część pierwszego rozdziału poświęcono diagnostyce otępienia szczegółowo omawiając klasyfikację zaburzeń funkcji poznawczych z uwzględnieniem charakterystycznego obrazu klinicznego dla poszczególnych typów otępienia. Przedstawiono zasadnicze cechy/objawy różnicujące otępienie z zaburzeniami funkcji poznawczych w przebiegu innych schorzeń. Omówiono symptomatologię otępienia oraz wpływ różnych schorzeń i czynników ryzyka na rozwój zaburzeń funkcji poznawczych. Ponadto, opisano zasady postępowania diagnostycznego podkreślając trudności związane z różnicowaniem otępienia z depresją i majaczeniem oraz innymi chorobami. Wstęp w sumie liczy 30 stron, a jego zawartość przekonuje o gruntownej wiedzy doktorantki na temat badanego zagadnienia pogłębionej znajomością najnowszych pozycji literatury naukowej.

W uzasadnieniu przeprowadzenia badań zwrócono uwagę na fakt opóźnionego stawiania rozpoznania otępienia przez lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej (POZ), co uniemożliwia prowadzenie postępowania zapobiegawczego i wczesne zastosowanie odpowiedniej terapii. To było główną przesłanką do przeprowadzenia prezentowanych badań. Ponadto, podkreślono potrzebę prowadzenia obserwacji wzdłużnych obok badań przekrojowych, na podstawie których można określić czynniki ryzyka mające znaczenie rokownicze.

W części dotyczącej metody precyzyjnie opisano charakter badania i sposób jego przeprowadzenia. Badanie dotyczyło 353 pacjentów Oddziału Geriatrii SP ZOZ MSWiA w Białymstoku przyjętych w okresie kolejnych 14 miesięcy (od 1 grudnia 2016 roku do 31 stycznia 2018), u których przeprowadzono całościową ocenę geriatryczną, w tym funkcji poznawczych. Należy podkreślić, że kwalifikacja pacjentów do grupy badawczej odbywała się pod warunkiem rozpoznania otępienia z zastosowaniem kryteriów ICD-10 (z roku 2018) i miała charakter kilkuetapowy. Procedura rekrutacji pacjentów obejmowała preselekcję przy użyciu przez pielęgniarkę Testu Oceny Upośledzenia Funkcji Poznawczych wg Blessed'a w dniu przyjęcia do szpitala. Następnie lekarz geriatra wykonywał Krótką Skalę Oceny Stanu Umysłowego (ang. *Mini Mental State Examination* - MMSE), a psycholog kliniczny przeprowadzał dokładną ocenę

neuropsychologiczną. Postępowanie było uzupełnione stosownymi badaniami diagnostycznymi tj. tomografią komputerową lub rezonansem magnetycznym głowy oraz badaniami laboratoryjnymi krwi i prowadziło do postawienia pełnej diagnozy klinicznej. Grupę kontrolną stanowiły osoby, u których w wyniku wymienionych badań wykluczono rozpoznanie otępienia. Wszyscy włączeni do badania pacjenci rutynowo podlegali całościowej ocenie geriatrycznej przy użyciu zestawu wystandaryzowanych narzędzi tj. Indeksu Barthel, skali IADL (ang. *Instrumental Activities of Daily Living*) pochodzącej z kwestionariusza OARS (*Older Americans Resources and Services*) autorstwa G. Fillenbaum, skali oceny ryzyka odleżyn wg D. Norton, Geriatrycznej Skali Oceny Depresji wg Yesavage'a, testu Blessed'a, MMSE oraz Kwestionariusza Oceny Stanu Odżywienia (MNA - *Mini Nutritional Assessment* wg Guigoz). Następnie, przeprowadzono analizę przeżycia w oparciu o dane z rejestru zgonów 55 pacjentów z otępieniem i 42 pacjentów bez otępienia, którzy zmarli w okresie 2,1 lat od momentu rozpoczęcia projektu badawczego. Należy docenić kompleksowy protokół badawczy, który pozwolił na obserwację losów dokładnie zdiagnozowanych pacjentów z rozpoznaniem otępienia i porównanie ich z grupą kontrolną pacjentów bez tego schorzenia.

W pracy zastosowano różne metody analizy statystyczne, co świadczy o bardzo dobrym opanowaniu przez doktorantkę warsztatu badacza. Otóż, statystykę opisową pogłębiono przeprowadzeniem analizy wieloczynnikowej z zastosowaniem regresji logistycznej (logit) w celu ustalenia zmiennych powiązanych z występowaniem otępienia. Ponadto, przeprowadzono jednowymiarową analizę przeżycia Kaplana-Meiera oraz zastosowano model proporcjonalnego hazardu Coxa w celu ustalenia uwarunkowań zgonów pacjentów z rozpoznaniem otępienia.

Wyniki badań zostały przedstawione w systematyczny sposób w kolejności postawionych pytań badawczych. Praca dostarcza wielu interesujących informacji na temat szczegółowej charakterystyki klinicznej szpitalnych pacjentów z otępieniem, co stanowi o jej nowatorskości. W ciekawie poprowadzonej dyskusji dokładnie omówiono uzyskane rezultaty, które w większości są zgodne z konkluzjami badań przeprowadzonych w innych krajach. Poniżej odniosę się tylko do tych, których interpretacja może przysparzać trudności.

W odpowiedzi na pierwsze pytanie badawcze doktorantka stwierdziła nadrozpoznawalność otępienia w badaniach przesiewowych z użyciem testu MMSE. W dyskusji wspomniała jednak, że w ocenie MMSE nie stosowano korekty wyniku ze względu na wiek i wykształcenie badanych, która mogłaby skorygować uzyskany wynik podwyższając próg rozpoznania otępienia i tym samym potwierdzić wiarygodność testu również w grupie osób powyżej 70. roku życia.

Innym rezultatem odbiegającym od danych raportowanych w innych publikacjach jest niski odsetek otępienia w grupie hospitalizowanych pacjentów powyżej 90 roku życia. Moim zdaniem ten wynik może pośrednio świadczyć o rzadszym kierowaniu do szpitala chorych na otępienie w tym wieku z powodu: trudności w wyrażaniu przez nich skarg przy braku silnie prezentowanych objawów, ograniczeń wskazań w zakresie diagnostyki, ale też zaniechań ze strony opiekunów rodzinnych jak również gorszej dostępności wizyt lekarskich w domu pacjenta.

Rzadsze zgłaszanie bólu przez pacjentów z otępieniem uczestniczących w przeprowadzonym badaniu może być wynikiem trudności w komunikacji i wyrażaniu emocji, co ma swoje udokumentowanie w literaturze naukowej. Słusznie w omówieniu wyników zauważono, że ocena bólu w tej grupie pacjentów jest trudna i wymaga stosowania narzędzi obiektywizujących obserwację chorego.

Natomiast ostrożnej interpretacji uzyskanych wyników wymagają niższe wyniki glikemii ze względu na powiązanie z niższym BMI i rzadziej stwierdzaną otyłością u badanych pacjentów z otępieniem. Chorzy w zaawansowanym stadium otępienia charakteryzują się obniżeniem BMI i zwiększeniem ryzyka niedożywienia, które jak potem wykazano w analizie przeżycia ma również znaczenie rokownicze.

Podobnie, wpływ nadciśnienia tętniczego jako czynnika przyspieszającego rozwój miażdżycy jest udokumentowany i ma istotny wpływ na rozwój otępienia. Dlatego odpowiedź na (zadane na str. 62) kontrowersyjne pytanie, czy wyższe ciśnienie chroni przed otępieniem, rzeczywiście wymaga przeprowadzenia badań longitudinalnych. Jednak ustalenie istnienia związku możliwe jest również w wyniku analizy regresji, która w przedstawionym badaniu go nie wykazała (tabela 13, str. 65).

Jak widać przeprowadzone badania potwierdziły wiele stwierdzonych wcześniej prawidłowości, ale też wskazały zagadnienia, które wymagają dalszych badań w celu wyjaśnienia zależności. Należy docenić dyskusję, w której Doktorantka prezentuje własną, dojrzałą opinię na temat uzyskanych wyników podbudowaną praktycznym doświadczeniem i obszernym przeglądem literatury.

Praca ma istotne walory praktyczne. Obok szczegółowego opisu klinicznego pacjentów chorujących na otępienie zwraca uwagę na problemy diagnostyczne. Stwierdzono, że 54% hospitalizowanych pacjentów z rozpoznanym w ramach projektu badawczego otępieniem nie miało wcześniej ustalonego tego rozpoznania. Z kolei część pacjentów miała błędnie postawioną diagnozę otępienia. W świetle tych wyników zwraca uwagę problem trudności diagnostycznych i błędów w zakresie rozpoznawania i nierozpoznawania otępienia popełnianych przez lekarzy kierujących chorych do szpitala.

Szczególnie cenne są wyniki analizy przeżycia 55 pacjentów z otępieniem i 42 pacjentów bez otępienia, którzy zmarli w okresie 2,1 lat obserwacji. W wyniku tej analizy wykazano, że pacjenci z otępieniem żyją istotnie krócej niż obserwowani pacjenci bez otępienia. Samo otępienie nie jest jednak czynnikiem zwiększającym ryzyko zgonu - są nimi wielochorobowość, pogorszenie sprawności, niedożywienie i depresja. W świetle tych wyników można przypuszczać, że wczesne rozpoznanie i właściwa opieka nad chorymi na otępienie mogłaby poprawić ich rokowanie co do życia w wyniku lepszej kontroli współwystępujących schorzeń.

Podsumowanie

Podsumowując, niniejsza rozprawa stanowi wartościowe dokonanie Doktorantki i świadczy o bardzo dobrym opanowaniu warsztatu pracy naukowej i głębokiej wiedzy klinicznej. Jest to ciekawa praca dostarczająca szczegółowego opisu klinicznego hospitalizowanych chorych na otępienie. Z tego względu ma znaczenie praktyczne dla klinicystów. Zwraca uwagę na konieczność lepszego przygotowania lekarzy do rozpoznawania i leczenia otępienia oraz schorzeń towarzyszących, w celu poprawy rokowania u tych chorych. O wartości naukowej rozprawy doktorskiej decyduje również zastosowana metodyka, która obejmuje badanie przekrojowe uzupełnione obserwacją longitudinalną z analizą przeżycia oraz sposób rekrutacji pacjentów prowadzący do postawienia lub wykluczenia diagnozy klinicznej otępienia w oparciu o specjalistyczne badanie lekarskie i neuropsychologiczne.

Biorąc pod uwagę wszystko powyższe, stwierdzam, że przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska zatytułowana *„Otępienie jako kluczowy element złożonej patologii wieku starszego."* autorstwa lek. med. Natalii Sołowianowicz stanowi dzieło nowatorskie, oryginalne, cechujące się wartościami poznawczymi i praktycznymi i spełnia warunki określone w art.13 Ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 z późn. zm.), a tym samym spełnia wszystkie wymagania stawiane rozprawom doktorskim. W związku z powyższym pozytywnie oceniam przedłożoną rozprawę i kieruję do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku wniosek o dopuszczenie lek. med. Natalii Sołowianowicz do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

K. Szczerbińska

Kraków, 2.03.2021 r.

prof. dr hab. n. med. Katarzyna Szczerbińska