

Warszawa, dn. 10 czerwca 2024

Dr hab. n. med. Łukasz Mokros
II Klinika Psychiatryczna
Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Recenzja rozprawy doktorskiej

mgr Zuzanny Rosy

pt. Skłonność do zachowań agresywnych, profil funkcji poznawczych i satysfakcja z życia, stężenie czynników neurotroficznych, zapalnych i neuropeptydów u pacjentów dorosłych z rozpoznaniem ADHD.

Zespół nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi (ADHD) stanowi istotny problem kliniczny, którego znaczenie w ostatnich latach zostaje coraz częściej podnoszone w przypadku osób dorosłych. Obserwuje się wzrost zachorowalności ADHD w tej grupie, który z jednej strony wynika z poprawy świadomości i diagnostyki zaburzeń neurorozwojowych, a z drugiej – z obserwacji, że ADHD może zaburzać funkcjonowanie dopiero w wieku dorosłym, kiedy zanika narzucona z zewnątrz struktura (środowiska rodzinnego czy szkolnego), zasoby intelektualne nie kompensują wystarczająco trudności, a dana osoba zaczyna cierpieć również na inne zaburzenia psychiczne. Z naukowego i klinicznego punktu widzenia wydaje się konieczne, aby scharakteryzować czynniki diagnostyczne, rokownicze i terapeutyczne dla ADHD w wieku dorosłym.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska podejmuje temat związku funkcjonowania poznawczego, skłonności do zachowań agresywnych, zadowolenia z życia i wybranych czynników neurotroficznych, zapalnych i neuropeptydów wśród osób dorosłych z rozpoznaniem ADHD. Doktorantka dokonała również porównania w zakresie wybranych zmiennych względem osób zdrowych, szczególnie stężeń biomarkerów, aby ocenić ich potencjalną wartość różnicującą obie grupy.

Rozprawa przedstawiona do recenzji liczy 188 stron (licząc z załącznikami), a jej układ jest typowy dla prac doktorskich.

Rozdział pierwszy zawiera wprowadzenie teoretyczne i został podzielony na dziewięć podrozdziałów. Doktorantka rozpoczyna od krótkiego wstępu dotyczącego problemu ADHD u dorosłych, a następnie przechodzi do przedstawienia kryteriów diagnostycznych ADHD według ICD i DSM. Na uwagę zasługuje to, że Doktorantka

przedstawiła kryteria z nowej wersji klasyfikacji ICD, tj. jedenastej. Podrozdział trzeci krótko omawia epidemiologię ADHD w wieku rozwojowym i u dorosłych, rysując skalę problemu oraz sygnalizując przyczyny rozbieżnych danych, wzrostu częstości rozpoznań oraz kontrowersje wokół tych tematów. Kolejny podrozdział wprowadzenia teoretycznego omawia czynniki etiologiczne ADHD. Autorka omawia neuroanatomiczne i neurofunkcjonalne korelaty tej grupy zaburzeń, ze zwróceniem uwagi na rolę sieci trybu domyślnego oraz dynamikę zmian w aktywności OUN związanych z wiekiem. Podkreślony został neurorozwojowy charakter ADHD i znaczenie interakcji czynników biologicznych i środowiskowych w etiopatogenezie zaburzeń. Podrozdział piąty wstępu teoretycznego dotyczy obrazu klinicznego ADHD w wieku dorosłym i zawiera omówienie typowo współwystępujących zaburzeń psychicznych i rysu osobowości oraz wskazanie na różnice w przebiegu ADHD między kobietami i mężczyznami. Omówione zostały zjawiska niezawarte w kryteriach diagnostycznych ADHD, a pojawiające się w jego przebiegu, np. *hyperfocus* czy tendencja do zamartwiania się. Akapity poświęcone diagnostyce różnicowej i współchorobowości ADHD omawiają temat obszernie i podkreślają złożoność kliniczną, szczególnie podobieństwa i różnice w obrazie ADHD, choroby afektywnej dwubiegunowej i osobowości typu *borderline*. Istotne z punktu widzenia praktyki klinicznej są oparte o dowody naukowe stwierdzenia, że pacjenci doświadczający dysregulacji emocji, niezależnie od przyczyny, winni podlegać przesiewowej ocenie w kierunku ADHD. Autorka wskazuje również, że ADHD może stać za lekoopornością w depresji, czym nawiązuje do wiodących problemów współczesnej psychiatrii. Przyznaję, że tę część wstępu teoretycznego czytałem ze szczególną przyjemnością. Doktorantka jasno i rzetelnie omawia temat oraz daje przykład swojej dobrej znajomości literatury przedmiotu oraz bogatego doświadczenia klinicznego. Podrozdział szósty wstępu teoretycznego wprowadza pojęcia agresywności i agresji oraz klasyfikację zjawiska, a także podsumowanie piśmiennictwa na temat związku agresji z ADHD. W podrozdziale siódmym omówiono funkcjonowanie poznawcze w przebiegu ADHD, ze szczególnym zwróceniem uwagi na funkcje wykonawcze, których zaburzenia są typowe dla ADHD. Jak zauważa Doktorantka, nie istnieje specyficzny profil zaburzeń funkcji poznawczych, który można by jednoznacznie przepisać ADHD. Wyniki badań neuropsychologicznych nie mogą być kluczowym czynnikiem w procesie diagnostycznym, ale mogą mieć znaczenie rokownicze czy służyć do monitorowania terapii ADHD. W tej sekcji pracy Doktorantka po raz kolejny prezentuje swoje doświadczenie kliniczne oraz znajomość piśmiennictwa, omawiając w sposób jasny, ale i obszerny, temat funkcji wykonawczych, który pozostaje kontrowersyjny wobec licznych dylematów definicyjnych. Kolejny, ósmy

podrozdział stanowi wprowadzenie pojęcia poczucia jakości i zadowolenia z życia oraz zwięźle charakteryzuje czynniki mające kluczową rolę dla globalnie obniżonej jakości i satysfakcji z życia pacjentów z ADHD w oparciu o najnowszą literaturę. W dziewiątym podrozdziale wstępu teoretycznego omówiono rolę wybranych czynników biologicznych w etiopatogenezie ADHD i tym samym rozszerzono treści z podrozdziału czwartego, nadając szczegółowych kontekst dla przeprowadzonych badań własnych w ramach niniejsze rozprawy. Doktorantka przedstawia wykazany bądź potencjalny związek wybranych biomarkerów z ADHD w oparciu o piśmiennictwo: interleukiny 6 (IL-6), czynnika wzrostu pochodzenia mózgowego (BDNF) i galaniny z funkcjonowaniem poznawczym, w tym w przebiegu zaburzeń psychicznych innych niż ADHD; neuropeptydu Y (NPY) i neuropeptytu S (NPS) z agresją. Doktorantka powołuje się na wyniki badań przeprowadzonych z udziałem ludzi, ale także na modelach zwierzęcych, co świadczy o wykonaniu rzetelnego i szczegółowego przeglądu literatury przedmiotu. Co ważne z klinicznego punktu widzenia, Doktorantka omawia także związek ADHD z chorobami atopowymi i autoimmunologicznymi. Niewątpliwą zaletą tego podrozdziału jest przejrzyste przedstawienie zagadnień, przechodzące „od ogółu do szczegółu” w przypadku każdego biomarkera, co pozwala na zrozumienie roli tych czynników, ale i ich wyboru jako zmiennych w przeprowadzonym badaniu własnym.

W rozdziale drugim przedstawiono cele i hipotezy badawcze. Doktorantka sformułowała 5 celów oraz 11 hipotez badawczych dotyczących porównań międzygrupowych (ADHD vs zdrowi) oraz oceny zależności między zmiennymi – stężeniami wybranych biomarkerów i nasileniem wybranych cech. Ich treść jest spójna z tematem pracy oraz uzasadniona przez wstęp teoretyczny.

Rozdział trzeci to opis metody badawczej. Scharakteryzowano dobór grupy badanej oraz procedurę. Ostatecznie do grupy badanej włączono 138 osób (78 osób z diagnozą ADHD i 61 osób zdrowych – grupa kontrolna). Przedstawiono kryteria włączenia i wyłączenia. Na uwagę zasługuje dwustopniowo weryfikacja rozpoznania ADHD, tj. przesiewowa ocena z użyciem kwestionariusza samoopisowego, a następnie badanie kliniczne w oparciu o kryteria ADHD według DSM-5 oraz kwestionariusz wywiadu ustrukturyzowanego MINI. Stanowi to o starannym doborze badanej próby. Następnie opisano zastosowane metody badawcze: kwestionariusze *Adult ADHD Self-Report Screening Scale for DSM-5* (ASRS-5), *Mini International Neuropsychiatric Interview* (MINI), Inwentarz Psychologiczny Syndromu Agresji (IPSA), Kwestionariusz Zadowolenia z Życia (FLZ), baterię komputerowych testów funkcji poznawczych *CNS Vital Signs*, laboratoryjne testy immunoenzymatyczne ELISA. Doktorantka przedstawiła także definicje wszystkich użytych zmiennych oraz opis

wykorzystanych metod statystycznych, z uwzględnieniem przyjętego poziomu istotności oraz sposób interpretacji obliczanych sił efektu. Należy zauważyć, że Doktorantka wykorzystwała zaawansowane metody statystyczne - analizę regresji logistycznej oraz analizę dyskryminacyjną ROC.

W rozdziale czwartym omówiono uzyskane wyniki. Doktorantka zaczyna od szczegółowego raportu dotyczącego przyczyn braków danych, w tym wypadania osób z badania, co zasługuje na pochwałę, bo świadczy o dużej rzetelności i transparentności prowadzonych prac. Następnie autorka dokonuje porównania w proporcji płci, średnim wieku i wykształceniu między grupami osób z ADHD i osób zdrowych – różnic nie były istotne statystycznie, co świadczy o optymalnym dopasowaniu grup. Po tym następuje obszerne i szczegółowe przedstawienie uzyskanych wyników, najpierw porównań międzygrupowych, a następnie korelacji między zmiennymi ciągłymi. Analizę korelacji również przeprowadzono w podziale na grupy. Pozwoliło to stwierdzić, że część z zależności przebiega inaczej u osób z ADHD i zdrowych mimo niewielkiej liczby korelacji istotnych statystycznie. Opis wyników został wzbogacony o ocenę siły efektu obserwowanych zależności, dzięki czemu jest możliwa ich interpretacja w kategoriach istotności klinicznej i praktycznej, a nie tylko statystycznej. Moją uwagę zwróciły szczególnie następujące wyniki:

- osoby z ADHD uzyskały wyższe wyniki na wszystkich skalach syndromu agresji i niższe wyniki na wszystkich skalach zadowolenia z życia, różnice te miały przeważnie umiarkowaną siłę efektu (wyjątek stanowiło zadowolenie z seksualności, dla którego siła efektu była słaba);
- osoby z ADHD miały niższy wskaźnik neuropoznawczy, słabszą pamięć werbalną i magazyn pamięciowy, niższy czas reakcji, słabszą uwagę złożoną, plastyczność poznawczą, tempo przetwarzania informacji, funkcje wykonawcze, pamięć roboczą i koncentrację przedłużoną niż osoby z grupy kontrolnej, a różnice te cechowała minimum umiarkowana siła efektu (z wyjątkiem pamięci werbalnej i magazynu pamięciowego, dla których siła efektu była słaba);
- stężenie IL-6 w surowicy osób z rozpoznaniem ADHD było wyższe niż u osób zdrowych i różnica ta miała umiarkowaną siłę efektu;
- na podstawie regresji logistycznej stwierdzono, że wzrost stężenia IL-6 o 1 pg/ml był związany z dwukrotnym wzrostem prawdopodobieństwa ADHD, a na podstawie analizy dyskryminacyjnej stwierdzono, że stężenie IL-6 $\geq 1,19$ pg/ml było związane z czterokrotnym wzrostem prawdopodobieństwa ADHD;

- wynik na skali uwagi prostej korelował ujemnie ze stężeniem IL-6 w grupie osób z ADHD, ale nie w grupie kontrolnej;
- szybkość motoryczna korelowała ze stężeniem galaniny w grupie kontrolnej, ale nie w grupie osób z ADHD;
- nie stwierdzono, aby korelacje między BDNF a funkcjonowaniem poznawczym były istotne statystycznie, choć wynik dla zależności między szybkością przetwarzania informacji a stężeniem BDNF wśród osób z ADHD był na granicy istotności statystycznej, co może wskazywać na pewien trend;
- stężenie NPS korelowało ujemnie z wynikiem na skali agresji pośredniej wśród osób zdrowych, ale nie osób z ADHD;
- wynik na skali agresji słownej, ogólny wskaźnik syndromu agresji i wskaźnik agresji skierowanej na zewnątrz korelowały dodatnio ze stężeniem NPY w grupie osób z ADHD, ale nie w grupie kontrolnej; z kolei w grupie kontrolnej stężenie NPY korelowało ujemnie z wynikiem na skali agresji pośredniej.

Opis wyników został uzupełniony o tabele, które pomimo swojej złożoności są czytelne i adekwatnie opisane, co ułatwia ich interpretację i odnalezienie wyników znamiennej statystycznie.

Rozdział piąty zawiera dyskusję, która została skonstruowana i uporządkowana w sposób nawiązujący do treści celów badawczych. Doktorantka dokonuje krytycznej oceny wyników badań własnych w kontekście wcześniejszych doniesień. Adekwatnie i krytycznie identyfikuje możliwe źródła rozbieżności rezultatów prac własnych względem piśmiennictwa, np. różnice dotyczące badanych grup czy stosowanych metod. Doktorantka wskazuje także na mocne strony i ograniczenia badania. Niniejsza praca jest jedną z pierwszych podejmujących problem ADHD wśród dorosłych w Polsce, a na pewno pierwszą, która oceniałaby związek ADHD i funkcjonowania poznawczego czy syndromu agresji ze stężeniem biomarkerów. Niewątpliwym walorem jest też to, że dotychczas nie publikowano prac oryginalnych dotyczących stężenia galaniny, NPY i NPS u dorosłych z ADHD, ani nie oceniano wartości dyskryminacyjnej IL-6 w ADHD. Ograniczenia przeprowadzonych badań zostały adekwatnie zidentyfikowane. Doktorantka trafnie wskazuje, że pewne zmienne (np. BMI) nie zostały wzięte pod uwagę przy doborze grup, jednak nie zmienia to faktu, że selekcja prób była bardzo rygorystyczna i świadczy o wysokiej wartości pracy.

Rozdział szósty stanowi dziesięć wniosków sformułowanych na podstawie uzyskanych wyników. Najważniejsze wnioski dotyczą tego, że ADHD u dorosłych jest związane

z podwyższonymi wskaźnikami agresji, osłabieniem procesów poznawczych i pogorszeniem zadowolenia z życia nawet przy braku współwystępowania innych zaburzeń psychicznych. Ostatni akapit to krótkie podsumowanie znaczenia praktycznego uzyskanych wyników.

W rozdziale siódmym zawarto streszczenie w języku polskim i angielskim, oba podzielone na wstęp, cel pracy, materiał i metody, wyniki i wnioski.

Rozdział ósmy zawiera piśmiennictwo rozprawy, na które składa się 447 pozycji, głównie z ostatnich 15 lat. Rozdział dziewiąty jest spisem stosowanych skrótów, a rozdział dziesiąty – spisem tabel i rycin.

Monografię wieńczy rozdział jedenasty, czyli załączniki do pracy, wśród których znalazł się skan zgody Komisji Bioetycznej oraz egzemplarze wykorzystanych kwestionariuszy, co podobnie jak sposób opisu metody badawczej świadczy o dużej transparentności pracy i jest jej zaletą.

Całość pracy oceniam pozytywnie, szczególnie wobec jej niewątpliwego waloru nowatorskiego i praktycznego, choć pragnę wskazać niedopatrzenia, które zwróciły moją uwagę w toku recenzji:

1. Przy przedstawieniu kryteriów diagnostycznych zabrakło mi komentarza na temat podobieństw i różnic między ICD i DSM. Ponadto, opublikowana została już nowa wersja DSM-5TR – czy niesie ona zmiany względem DSM-5 w zakresie diagnostyki ADHD?
2. Imponująca liczba zmiennych uwzględnionych w analizie statystycznej stanowi próbę możliwie najszerszej charakterystyki ADHD u osób dorosłych i ma charakter eksploracyjny, ale jednocześnie jest ograniczeniem niniejszej pracy wobec względnie niewielkiej badanej próby. Należy pamiętać, że wykonywanie dużej liczby porównań znacznie obniża moc zastosowanych testów statystycznych, jeżeli nie zostanie zastosowana odpowiednia poprawka, np. Holma-Bonferoniego. Dodatkowo, warto rozważyć też próbkowanie metodą *Bootstrap* celem skorygowania o rozkłady inne niż normalne i celem poprawy mocy statystycznej wyników. Być może na dalszym etapie prac warto doprecyzować stawiane hipotezy (i tym samym ograniczyć liczbę zmiennych i porównań), a także zastosować wyżej wspomniane poprawki bądź modele regresji wielorakiej albo analizę ścieżek, aby lepiej uchwycić wielowymiarowy charakter obserwowanych zależności.
3. Choć opis wyników jest bardzo obszerny, tak niepozbawiony potknięć interpretacyjnych. Należy pamiętać, że „p” to nie poziom istotności, ale prawdopodobieństwo w danym teście. Poziom istotności odnosi się do przyjętego

poziomu alfa (zazwyczaj i tak jak w tym badaniu przyjmuje się $\alpha=0,05$). Ponadto, jeżeli wynik testu nie jest istotny statystycznie, to nie oznacza, że obserwowana zależność (lub różnica) nie jest istotna statystycznie, a nie, że tej zależności nie ma. Brak zależności to interpretacja badacza, którą można podjąć na etapie dyskusji. W opisie regresji pojawia się określenie wpływu stężenia IL-6 na występowanie ADHD – rozumiem, że słowo wpływ zostało użyte w sensie statystycznym i wynika z zastosowanej metody, a nie z rzeczywistych możliwości wnioskowania przyczynowo-skutkowego. Takie bowiem nie jest możliwe w przypadku niniejszego badania z uwagi na jego obserwacyjny charakter.

4. Praktyczne implikacje wynikające z przeprowadzonego badania zostały zawarte zaledwie w krótkim akapicie na koniec wniosków. Biorąc pod uwagę obszerność prac wydaje mi się, że sekcję tę można było rozszerzyć, szczególnie, że oceniano siły efektów w ramach analizy statystycznej. Wnioski dotyczące znaczenia praktycznego dotyczą zresztą głównie terapii ADHD, a nie kwestii wynikających z tematu i celu niniejszej pracy, czyli diagnozy, przebiegu klinicznego i rokowania. Ponadto, we wstępie teoretycznym nie scharakteryzowano leczenia ADHD.

5. Doktorantka naprzemiennie stosuje sformułowania „satisfakcja z życia” i „poczucie jakości życia”. Należy zauważyć, że konstrukty zadowolenia z i jakości życia nie są tożsame, choć blisko ze sobą powiązane. Jakość życia odnosi się bowiem do określonych ogólnych standardów, a satisfakcja z życia jest postawą i osobistą oceną swojej egzystencji w różnych jej aspektach. Wyjaśnienia tej zawilości terminologicznej brakuje we wstępie teoretycznym.

6. Dostrzegam niewielki brak precyzji w terminologii biomedycznej pracy. Podtytuł pierwszej subsekcji w podrozdziale dotyczącym czynników etiologicznych ADHD jest nieco mylący – omawia bowiem nie tyle przyczyn biologiczne, co bardziej szczegółowo – neuroanatomiczne i neurofunkcjonalne. Omawiane bowiem czynniki genetyczne w kolejnej subsekcji również można zaliczyć do czynników biologicznych. Niewłaściwym jest też termin „stan zapalny”, który powtarza się w różnych punktach pracy – właściwym jest po prostu „zapalenie”.

7. W pracy pojawiają się drobne, choć powtarzane błędy edytorskie – brak ujęcia kursywą nazw obcojęzycznych oraz stosowanie kropki zamiast przecinka celem zaznaczenia wartości dziesiętnych w liczbach.

8. Zauważyłem też pojedyncze błędy w stosowanej terminologii neuroanatomicznej, np. „w centralnym i ośrodkowym układzie nerwowym” (str. 38),

czy „grzbietowo-brzuszną korą przedczołową” (str. 23) – rozumiem, że chodziło odpowiednio o ośrodkowy i obwodowy układ nerwowy oraz o grzbietowo-boczną korę przedczołową. Terminologia neuroanatomiczna bywa niezwykle zawiła, ale jej precyzyjne przedstawienie jest konieczne, szczególnie, że praca zawiera wątek neuropsychologiczny.

Powyższe uwagi należy jednak uznać za niewielkie niedociągnięcia wobec znaczącej wartości naukowej i praktycznej całości omawianej rozprawy doktorskiej. Rozumiem je jako wskazówki dla dalej prowadzonych prac, w tym przygotowań do publikacji uzyskanych rezultatów w renomowanym czasopiśmie z listy filadelfijskiej.

Podsumowanie

Rozprawa doktorska mgr Zuzanny Rosy prezentuje ogólną wiedzę teoretyczną kandydatki oraz umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Praca stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego. Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w Art. 13 ust. 1 Ustawy z dn. 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2017 r. poz. 1789 oraz określone w Art. 187 Ustawy z dn. 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce.

W związku z tym przedstawiam Wysokiej Radzie Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosek o dopuszczenie mgr Zuzanny Rosy do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Tomasz Mokros