


Akceptuję


Łódź, dn. 27.04.2023r

Strona | 1

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Michała Piotrkowicza
pt.: „ *Wpływ psychoterapii na obwodowe markery neuroplastyczności* ”

Promotor: prof.dr.hab. Agata Szulc

Neurobiolog Eric Kandel, laureat nagrody Nobla z medycyny w roku 2000 napisał: „Psychoterapia jest leczeniem biologicznym, terapią mózgu. Skutkuje ona trwałymi, możliwymi do zbadania, fizycznymi zmianami w mózgu, podobnie jak proces uczenia się”.

Psychoterapia nie jest czymś ulotnym, wywołuje funkcjonalne i strukturalne zmiany w mózgu. Obecnie dostępność wiedzy na temat komórkowego i molekularnego podłoża tych zmian jest wciąż ograniczona i niezbadana. Czynnikiem wzrostu neuronów pochodzenia mózgowego jest potencjalnym obszarem badań, z uwagi na udział w procesach neuroplastyczności związanych z nauką jak sam Kandel dowiódł. Ponadto innym równie ciekawym celem badań jest powiązanie zaburzeń psychicznych ze stanem zapalnym, w tym ze szlakiem kinureniowym. Temat pracy lekarza Michała Piotrkowicza jest interesujący, obejmujący zakres obszaru, który nadal nie jest wystarczająco zbadany w leczeniu zaburzeń psychiatrycznych. Warto podkreślić, że mimo wielu możliwości zastosowania BDNF oraz metabolitów szlaku kinureninowego, nadal publikacji nt. biologicznych predyktorów terapii jest stosunkowo niedużo, a dostępna literatura zasadniczo nie wyczerpuje potrzeb.

Swoją pracę autor podzielił na osiem rozdziałów, w tym uwzględniając podrozdziały. Kolejno doktorant wnikliwie opisał założenia i cele badań, metodologię badań, uzyskane wyniki i ich omówienie oraz przedstawił wnioski. Rozprawa ta zawiera również streszczenia



rozprawy w języku polskim i języku angielskim.

Przewodnią myślą pracy lek. Michała Piotrkowicza jest przeanalizowanie powiązań pomiędzy wybranymi cechami procesu terapeutycznego i wskaźnikami skuteczności psychoterapii, a zmianą stężeń BDNF oraz metabolitów szlaku kinureninowego. Zmiennymi zależnym, wziętymi pod uwagę są markery biochemiczne, a niezależnymi są zmienne psychologiczne. Jak autor rozprawy zaznacza redukcja objawów, rozwój zdolności do mentalizacji w trakcie psychoterapii, w stosunku do ekspresji BDNF stymulowanej przez aktywność neuronalną, mogą znacząco wpływać wzajemnie na siebie. Autor w swojej dysertacji krok po kroku opisał niezbędne etapy swojej analizy, przedstawił hipotezy, materiały i zastosowane metody badawcze wraz z wynikami przeprowadzonego badania. W ostatnim dziale podjął dyskusję dotyczącą zmianom obwodowych stężeń biomarkerów oraz wartościom predykcyjnych obwodowych stężeń biomarkerów. Zaprezentował również istniejące ryzyko zbyt wczesnego zakończenia psychoterapii oraz ograniczenia i możliwości kontynuowania rozwoju badań.

Pierwszy rozdział dysertacji lek. Michała Piotrkowicza przedstawia tło teoretyczne samej psychoterapii. Doktorant przytoczył znaną terminologię wg Amerykańskiego Towarzystwa Psychologicznego, która definiuje psychoterapię, jako psychologiczną usługę dostarczaną przez specjalistę, który stosuje głównie różnego rodzaju formy komunikacji i interakcji w celu uzyskania oceny, diagnozy i leczenia dysfunkcyjnych reakcji emocjonalnych, sposobów myślenia i wzorców zachowań. Psychoterapia sama w sobie, jako jedna z dostępnych metod leczenia należy do dziedziny zróżnicowanej. Lekarz w swojej rozprawie po krótko zaprezentował etiologię psychoterapii w oparciu o obecny jej wizerunek. Tym samym zaznaczył istotną rolę innych czynników niż osoba psychoterapeuty czy pacjenta, w przebiegu psychoterapii, w której duże znaczenie na efekt przeprowadzonej psychoterapii ma powstający związek terapeutyczny, nowe doświadczenia emocjonalne, nowa wiedza i nowe zachowania pojawiające się w trakcie przebiegu psychoterapii. Głównym mechanizmem zmiany jest uzyskanie przy pomocy psychoterapeuty wglądu w procesy intrapsychiczne i ich przepracowanie. Jak już wiadomo same efekty psychoterapii są



widoczne w badaniach obrazowych: strukturalnych, jak i czynnościowych, jednakże mimo to nadal brakuje szerszego zakresu wiedzy na temat zmian mechanizmów zachodzących na poziomie molekularnym i komórkowym, która miałyby znaczenie w medycynie.

Strona | 3

W dalszej części rozprawy autor zaprezentował teorie głównych nurtów psychoterapeutycznych, w tym specyfikę psychoterapii grupowej, szanse i zagrożenia stosowania psychoterapii, podkreślając, że obecnie istnieje dostęp do licznych badań potwierdzających skuteczność psychoterapii w leczeniu wielu zaburzeń psychicznych, w tym depresji, zaburzeń osobowości z pogranicza, zaburzeń lękowych i odżywiania. W tym miejscu zdecydowanie należy podkreślić, że istnieją dowody na zbliżoną skuteczność różnych form psychoterapii, które wspólnie osiągałyby bardzo dobre wyniki leczenia.

Neuroplastyczność, o której napisał w swojej dysertacji doktorant również została rzeczowo opisana, jej dwa rodzaje: synaptyczna i strukturalna oraz jaki ma związek z nauką. wysnuwając śmiały wniosek, że psychoterapia sama w sobie jest formą nauki, zatem neuroplastyczność ludzkiego mózgu umożliwia osobom z zaburzeniami podjęcie się pracy nad sobą i uczeniem się w toku rozwoju podczas przechodzenia przez psychoterapię. Plastyczność rozwojowa występuje w okresie dojrzewania ośrodkowego układu nerwowego na styku wpływu genów i czynników środowiskowych. Ponadto autor rozprawy przytoczył dwa nowe przeglądy systematyczne powiązania psychoterapii i zmian ekspresji omawianego BDNF. Jak słusznie zaznaczył dotychczasowe wyniki badań nie są jednoznaczne, z uwagi na nie uwzględnienie w nich psychoterapii psychodynamicznej, co w konsekwencji pozostaje w dalszym ciągu obszarem niezbadanym.

O szlaku kinureninowym i jego roli w ośrodkowym układzie nerwowym, w zaburzeniach neuropsychiatrycznych możemy się dowiedzieć za pomocą, przytoczonych przez autora rozprawy, kilku prac analizujących zmiany funkcjonowania tego szlaku metabolicznego pod wpływem ketaminy. Z uwagi na ograniczony zakres przeprowadzonych badań w tym obszarze, lekarz podsumował, że wciąż stanowi on pole do zgłębiania wiedzy.

Drugi i trzeci rozdział został poświęcony opisaniu założeń i celu pracy oraz materiałów i metod, które autor zastosował w pracy doktorskiej.



W czwartym rozdziale rozprawy lekarz szczegółowo zaprezentował osiągnięte wyniki z przeprowadzonych badań stawiając kolejno 14 hipotez i każde z nich skrupulatnie wyjaśniając.

Strona | 4

Piąty rozdział pracy został poświęcony dyskusji poszczególnym tematom:

1. Zmianie obwodowych neuronów pochodzenia mózgowego:

a) Czynniki wzrostu neuronów pochodzenia mózgowego. Wyniki przeprowadzonych badań wyraźnie nie wskazały na zmianę BDNF w surowicy pacjentów uczestniczących w psychoterapii ani też nie wykazały korelacji zmiany stężenia BDNF z poprawą objawową, bądź w zakresie mentalizacji. Wynik ten może świadczyć że powiązanie psychoterapii ze zmianami funkcjonalnymi wraz z poprawą w zaburzeniach psychicznych nie wynika ze wzrostu ekspresji BDNF, co więcej nie stwierdzono również zależności między zmiennymi psychologicznymi, a zmianą stężenia tego białka. Autor pracy w myśl, że tego rodzaju badania są pierwszymi badaniami skupiającymi się na oddziaływaniu psychoterapii psychodynamicznej na stężenie BDNF podkreśla ważność faktu kontroli zmiennych zakłócających takich jak: aktywność fizyczna, medytacja, przyjmowanie suplementów diety zawierających kurkuminę lub Laminaria japonica, które dotychczas nie były brane pod uwagę w innych badaniach. Autor odnajduje zgodność przedstawionych wyników z odkryciami opisanymi w innych publikacjach niemniej jednak wyszczególnił pewne czynniki mogące mieć wpływ na wynik końcowy. Jednym ważniejszych faktów, o których wspomina w swojej pracy lekarz Piotrkowicz jest fakt, że leki przeciwdepresyjne i przeciwpsychotyczne powodują zwiększenie stężenia BDNF.

b) Metabolity szlaku kinureninowego:

Przeprowadzone badanie jest pierwszym, które mierzyło zmianę stężenia metabolitów kwasu kinureninowego u pacjentów biorących udział w programie psychoterapeutycznym. Uzyskane wyniki jak sam autor wspomina w pracy pozwalają stwierdzić, że u pacjentów którzy ukończyli cały program



terapeutyczny, stężenie kinureniny do tryptofanu było istotnie niższe w odniesieniu do stanu na wejściu do badania. Jednakże zmiany tych 2 parametrów biochemicznych nie wykazało zależności ani ze zmianą objawów ani ze zmianą zdolności do mentalizacji. Ponadto nie stwierdzono by zmienne psychologiczne były powiązane ze zmianą stężeń omawianych metabolitów. Wymienione rezultaty mogą świadczyć o tym, że udział w programie terapeutycznym zmniejszył aktywność szlaku kinureninowego.

2. Wartość predykcyjna obwodowych stężeń biomarkerów

a) BDNF:

Powiązanie stężenia BDNF z potencjałem rozwoju zdolności do mentalizowania, czyli procesu zachodzącym podczas interakcji społecznych, zarówno w kontakcie indywidualnym oraz grupowym, jest kolejnym nowym spojrzeniem niniejszych badań. Stężenie tego białka różnicowało pacjentów pod względem zmiany w zakresie zdolności do mentalizacji. Osoby o wyższym początkowym stężeniu BDNF po udziale w pełnej terapii charakteryzują się większą zdolnością do mentalizacji niż osoby o niższym stężeniu BDNF. W związku z tym autor stwierdza, że włączenie do programów terapeutycznych interwencji takich jak ćwiczenia fizyczne, medytacje czy stosowanie niektórych suplementów diety mogłyby tym samym podnosić stężenie BDNF.

b) Metabolity szlaku kinureinowego:

W tym przypadku autor podsumował, iż wyniki badań nie potwierdziły założonej hipotezy. Efekt okazał się zupełnie odwrotny, początkowy wyższy poziom kinureniny korelował z poprawą w zakresie objawów depresyjnych. Dodatkowo w grupie osób, które rozpoczynając terapię wykazywały wyższe stężenie kinureniny wiązało się z większym nasileniem objawów depresyjnych, co potwierdzają dotychczasowe badania o których autor wspomina w pracy. Wniosek nasuwa się, że cząsteczka kinureniny nie jest predyktorem udanej terapii ale może być uznana za potencjalny biomarker odpowiedzi na leczenie



lekami przeciwdepresyjnymi.

3. Ryzyko przedwczesnego zakończenia psychoterapii.

Osoby, które przerywały i nie dokończyły procesu psychoterapii osiągały wyższe wyniki w skali agorafobii. Ponadto zaobserwowano, że osoby te nawiązywały stosunkowo gorsze efekty terapeutyczne w porównaniu do osób, które przeszły cały ten proces, co nie jest niczym zaskakującym i jest spójne z dotychczasowymi wynikami badań w tym zakresie.

4. Ograniczenia i możliwy dalszy rozwój badań.

Głównym ograniczeniem niniejszej pracy i badań przeprowadzonych na potrzeby rozprawy była relatywnie mała grupa pacjentów wybranych do uczestniczenia w badaniu. Według autora wynikało to, z uwagi na specyfikę dobieranych pacjentów oraz innymi czynnikami niezależnymi od autora pracy.

Częstą przyczyną odmawiania był strach przed zabiegiem pobierania krwi lub udostępnieniem informacji o swoich dolegliwościach osobom obcym. Pandemia Covid-19 również odegrała znaczącą rolę w dobraniu pacjentów do grupy badawczej. Przyczyniła się ona do ograniczenia możliwości przeprowadzenia badań na większej liczbie pacjentów z uwagi na zamykanie oddziałów, tudzież reorganizację pracy personelu terapeutycznego w tym czasie. Kolejną istotną przeszkodą był brak grupy kontrolnej, przez co nie możliwe jest stwierdzenie, czy faktycznie oddziaływania terapeutyczne wpłynęły na zmianę badanych korelatów biologicznych. Z tego powodu w pracy posługiwano się określeniem „analiza powiązań” zamiast „analiza wpływu”. Dodatkowo małe zróżnicowanie płci w grupie badawczej nie mogło oddać wiarygodności wyników w stosunku do innych badań, gdzie dokonano stwierdzenia, że w przypadku wysiłku fizycznego płęć męska jest ważnym moderatorem zmiany stężenia BDNF. Kolejnym ograniczeniem była heterogenność pod kątem rozpoznawczych psychiatrycznych dlatego nie można wykluczyć, że na różne przypadki zaburzeń psychicznych decydują różne mechanizmy o zmianie przebiegu terapii. Przyjmowanie psychofarmakoterapii również stanowiło pewną trudność w ocenieniu jakości



przebiegu psychoterapii i zapewnieniu pełnej wiarygodności jej oddziaływania w uzyskanych wynikach.

Rozdział szósty i jednocześnie merytorycznie ostatni, został poświęcony krótkiemu podsumowaniu i wyciągnięciu zaprezentowanych poniżej wniosków:

Strona | 7

1. W uzyskanych danych empirycznych nie znajduje potwierdzenia hipoteza o zmianie stężenia BDNF w przebiegu psychoterapii
2. W przebiegu psychoterapii następuje zmniejszenie aktywności szlaku kinureninowego, wyrażone redukcją stężenia kinureny i stosunku stężeń kinureny do tryptofanu.
3. Stężenie BDNF jest predyktorem wyników psychoterapii: poprawy w zakresie objawów depresji i agorafobii, a także wzrostu zdolności do mentalizacji. Wyższe początkowe stężenie BDNF jest związane z większą poprawą.
4. W uzyskanych danych empirycznych nie znajduje potwierdzenia hipoteza o predykcijnym znaczeniu stężenia kinureny dla wyników psychoterapii.
5. W uzyskanych danych empirycznych nie znajduje potwierdzenia hipoteza o związku stężenia BDNF z ryzykiem przedwczesnego zakończenia psychoterapii. Pacjenci, którzy zakończyli przedwcześnie psychoterapię charakteryzowali się wyższymi wynikami w skali agorafobii i tendencją do nawiązywania słabszego sojuszu terapeutycznego.

Uczestnikami badań były 33 osoby z Pododdziału Leczenia Nerwic Oddziału Dziennego Psychiatrycznego w Mazowieckim Specjalistycznym Centrum Zdrowia im. prof. Jana Mazurkiewicza włączeni do badania według oznaczonych kryteriów:

- a) Rozpoznane F3x, F4x, F6x
- b) Wiek 18-55 lat
- c) Kwalifikacja do oddziału dziennego
- d) Brak modyfikacji farmakoterapii w trakcie badania
- e) Brak wywiadu w kierunku nadużywania substancji psychoaktywnych w ciągu 6 miesięcy.



W tym z wyłączeniem wg. kryteriów:

- a) Modyfikacja leczenia farmakologicznego w trakcie pobytu w oddziale dziennym
- b) Wystąpienie tendencji samobójczych
- c) Ostre objawy somatyczne.

Strona | 8

W ostateczności, w badaniach wzięło udział 33 pacjentów w przedziale wiekowym 19-48 lat, w tym, 7 mężczyzn i 26 kobiet. W trakcie badania 10 osób badanych przerwało terapię, u pozostałych 23 wykonano pomiar przed i po pobycie w oddziale. 36,4% osób badanych posiadało wykształcenie wyższe, 54,5%- średnie, 3%- zawodowe i 6,1%- podstawowe. W badanej grupie osób 90,9% zadeklarowało farmakoterapię stałą, 9,1% zaprzeczyło przyjmowaniu leków psychotropowych.

Recenzowana rozprawa ma typową konstrukcję. Dysertacja liczy 107 stron i składa się ze spisu treści, spisu rycin, tabel, wykazu stosownych skrótów, abstraktu i podsumowania.

Formalna struktura pracy nie budzi logiczno-metodologicznych zastrzeżeń. Doktorant prawidłowo zaplanował i przeprowadził swoje badania. Zamierzony plan analiz został przygotowany i przeprowadzony konsekwentnie z wykorzystaniem różnorodnych metod analizy statystycznej.

W pracy znajduje się załącznik z pozytywną opinią Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym, ankieta SCL-27-plus, kwestionariusz Funkcjonowania Refleksyjnego, Working Alliance Inventory-Short Revised (WAI-SR).

Reasumując, w redagowaniu tekstów naukowych oraz przeprowadzeniu badań lek. Michał Piotrkowicz zaprezentował szerokie spektrum wiedzy teoretycznej oraz wykazał się dojrzałością warsztatu badawczego zważywszy na ograniczenia niezależne od doktoranta. Metodologia i badania miały podstawy w przedstawionym rozdziale teoretycznym przeglądzie literatury. Przeprowadzone badania z pewnością wymagały poświęcenia czasu. Lekarz Michał Piotrkowicz dokonał logicznej analizy zebranych danych, przedstawił precyzyjnie i zrozumiale uzyskane wyniki. Omówienie rezultatów wynikających z przeprowadzonych badań, stanowi ważną część pracy, która nie odbiega od pozostałych jej etapów i potwierdza całokształt dobrego warsztatu naukowego autora. Tym samym oceniam



omawianą rozprawę doktorską za ważny wkład w rozwój nauki.

Oceniając całościowo, jestem zdania, że praca lek. Michała Piotrkowicza stanowi wartość dodaną w odkrywaniu i badaniu wpływu psychoterapii na obwodowe markery neuroplastyczności.

Strona | 9

Praca spełnia wszelkie wymagania stawiane rozprawom doktorskim, dlatego mam zaszczyt przedstawić Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie lek. Michała Piotrkowicza do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Rozprawa doktorska 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.) w związku z art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018r. Przepisy wprowadzające ustawę - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018r. poz. 1669 z późn. zm.).

KIEROWNIK
Kliniki Psychiatrii Dorosłych
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
prof. zw. dr hab. n. med. Piotr Galecki
specjalista psychiatra, specjalista seksuolog
5192357

