

Prof. dr hab. Jerzy Samochowiec
Katedra i Klinika Psychiatrii PUM w Szczecinie
Broniewskiego 26
71 - 460 Szczecin

Szczecin 2023-01-03

Akceptuję
olgr

**Ocena rozprawy doktorskiej lek. Magdaleny Więdołchy
„Biochemiczne uwarunkowania obrazu klinicznego schizofrenii”**

Dane epidemiologiczne wskazują, że schizofrenia dotyka ponad 300 tysięcy osób (tj.: ok. 1% populacji Polski). Pomimo coraz głębszego rozumienia etiopatogenezy choroby i wdrażania leków o nowych, bardziej specyficznych mechanizmach działania, odsetek pacjentów, którym udaje się osiągnąć zadowalający poziom funkcjonowania społecznego i zawodowego jest wciąż niewielki.

Nowoczesny model patogenezy schizofrenii zakłada wielopoziomowe zaburzenia interakcji pomiędzy układem glutaminergicznym, GABAergicznym i dopaminergicznym, których podłożem dysfunkcji mogą być zaburzenia równowagi oksydacyjno-redukcyjnej i stan zapalny w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. Identyfikacja zależności między markerami biochemicznymi tych procesów a nasileniem objawów z poszczególnych wymiarów schizofrenii może pomóc zindywidualizować leczenie i zwiększyć jego skuteczność.

Dysertacja zawarta jest na 129 stronach. Po spisie treści i rycin oraz wykazie stosowanych skrótów następują kolejno: streszczenie w języku polskim i angielskim, Wstęp, Cele badania, Materiał i metody, Wyniki, Dyskusja, Wnioski oraz Załączniki. Piśmiennictwo zawiera 234 polskich i zagranicznych pozycji, zostało dobrane prawidłowo, ze znajomością prezentowanego zagadnienia.

We Wstępie opisano zagadnienia dotyczące obrazu klinicznego schizofrenii, jej etiopatogenezę (czynniki genetyczne, czynniki środowiskowe, model neurorozwojowy, Zaburzenia neurotransmisji dopaminergicznej i serotonergicznej, zaburzenia przekaźnictwa glutaminergicznego i GABA-ergicznego, rolę stresu oksydacyjnego i nitrozacyjnego, rolę czynników zapalnych oraz rolę układu endokannabinoidowego). Następnie omówiono temat

obwodowych biomarkerów w schizofrenii, w tym czynników zapalnych, czynników SO (stres oksydacyjny) i SN (stres nitrozacyjny) oraz metabolity szlaku kinurenionowego.

Celem pracy było zbadanie wpływu markerów stanu zapalnego, wykładników prooksydacyjnych i antyoksydacyjnych, początkowych metabolitów szlaku kinureninowego oraz BDNF (neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego (*brain-derived neurotrophic factor*)) na nasilenie objawów poszczególnych wymiarów schizofrenii: pozytywnego, negatywnego, poznawczego i depresyjnego. Kolejne cele to identyfikacja czynników biochemicznych mogących stanowić predyktory zaostrzenia procesu schizofrenicznego oraz określenie zależności pomiędzy badanymi biomarkerami u pacjentów chorujących na schizofrenię.

Grupę badaną stanowiło 82 pacjentów hospitalizowanych z rozpoznaniem schizofrenii paranoidalnej, w tym 46 pacjentów z zaostrzeniem procesu schizofrenicznego. Do oceny nasilenia objawów pozytywnych i negatywnych, depresyjnych oraz zaburzeń funkcji poznawczych zastosowano odpowiednio następujące skale kliniczne: PANSS, CDSS, BACS.

Wykonano analizy biochemiczne następujących parametrów surowicy krwi żyłnej: interleukiny-6, enzymów antyoksydacyjnych (CAT, GPx), GSH (glutation zredukowany, parametrów równowagi oksydacyjno-redukcyjnej (TOS, TAS, OSI), produktów oksydacyjnych uszkodzeń białek i lipidów (AOPP, MDA), produktów gliko-oksydacji białek (AGE, dityrozyny, kinureniny, N-formylkinureniny), markerów stresu nitrozacyjnego (tlenku azotu, nadtlenoazotynu, 3-nitrotyrozyny) oraz BDNF (neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego). Celem określenia wpływu poszczególnych zmiennych na występowanie zaostrzenia objawów schizofrenii posłużono się modelem regresji logistycznej. Do identyfikacji czynników będących predyktorami większego nasilenia objawów psychopatologicznych poszczególnych wymiarów schizofrenii oraz zaburzeń funkcji poznawczych zastosowano modele regresji liniowej.

Doktorantka sformułowała następujące wnioski płynące z wyników jej badań:

1. Większe nasilenie stanu zapalnego jest związane z wyższym poziomem stresu oksydacyjnego, niższą aktywnością katalazy oraz bardziej nasilonym metabolizmem tryptofanu w obrębie szlaku kinureninowego.
2. Nasilenie stresu oksydacyjnego i obniżenie potencjału antyoksydacyjnego może być związane z wystąpieniem ostrego epizodu psychiatrycznego w przebiegu schizofrenii. TOS (całkowity potencjał oksydacyjny) i AOPP (zaawansowanych produktów utleniania białek) i niższa aktywność katalazy mogą być predyktorami większego ryzyka wystąpienia zaostrzenia procesu schizofrenicznego.
3. Nasilenie stresu oksydacyjnego, procesów oksydacji i glikacji białek oraz peroksydacji lipidów może być predyktorem większego nasilenia objawów psychopatologicznych w schizofrenii.
4. Wyższy poziom stresu oksydacyjnego wraz z wyższym stężeniem kinureniny może być predyktorem większego nasilenia objawów pozytywnych w schizofrenii. Bardziej nasilony proces peroksydacji lipidów wraz z niższym poziomem glutationu i neurotroficznego czynnika pochodzenia mózgowego (BDNF) jest związany z silniej wyrażonymi objawami negatywnymi.
5. Predyktorami większego nasilenia zaburzeń funkcji poznawczych w schizofrenii mogą być niższy potencjał antyoksydacyjny wraz z wzmożonym procesem oksydacji białek i bardziej nasilonymi objawami depresyjnymi. Większe nasilenie zaburzeń pamięci roboczej w schizofrenii jest związane z niższym potencjałem antyoksydacyjnym i wyższym stężeniem N-formylokinureniny. Wyższy poziom parametrów stresu nitrozacyjnego i bardziej nasilony proces oksydacji białek mogą być predyktorami silniej wyrażonych zaburzeń uwagi, szybkości przetwarzania informacji i funkcji wykonawczych w schizofrenii. Wyższy poziom BDNF w surowicy pacjentów chorujących na schizofrenię wiąże się z mniejszym nasileniem zaburzeń fluencji słownej i pamięci werbalnej oraz zaburzeń depresyjnych.

Badanie uzyskało pozytywną opinię Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym z dnia 13.12.2016 r.

Analiza statystyczna została wykonana przy wykorzystaniu pakietu Statistica w wersji 13.3, skryptów zrealizowanych w języku R (wersja 4.1.2) oraz arkuszy kalkulacyjnych Excel.

Do pracy nie mam uwag merytorycznych: napisana jest poprawną polszczyzną, tekst sformułowany jest jasno. Praca spełnia kryteria rozprawy doktorskiej, stanowi samodzielne rozwiązanie problemu naukowego przez Doktorantkę.

Zatem w końcowej ocenie stwierdzam, iż praca doktorska **lek. Magdaleny Więdłochy** „*Biochemiczne uwarunkowania obrazu klinicznego schizofrenii*” odpowiada warunkom określonym w art. 13 ust. 1 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku 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 2018 r. poz. 1669 z późn.zm.) i spełnia wymogi stawiane rozprawom doktorskim.

Z uwagi na fakt, iż Doktorantka opublikowała, jako pierwszy autor manuskrypty w wysoko punktowanych czasopismach z listy filadelfijskiej (zarówno artykuły przeglądowe jak i uwzględniające badania własne), wnioskuję do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Warszawie o dopuszczenie **lek. Magdaleny Więdłochy** do dalszych etapów przewodu doktorskiego oraz o wyróżnienie pracy.

6567572 prof. dr hab. Jerzy Samochowiec
specjalista psychiatra
certyfikowany psychoterapeuta PTP
nr 75