

Łódź, dn. 21.01.2023r.

Strona | 1

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Magdaleny Więdołchy

pt.: „*Biochemiczne uwarunkowania obrazu klinicznego schizofrenii*”

Promotor: prof. dr hab. Agata Szulc

Współczesność ma ogromne oddziaływanie na ludzką psychikę. Społeczeństwo zмага się z wieloma zaburzeniami o podłożu psychicznym, które dotyczy zarówno dzieci, młodych ludzi jak i osób starszych. Dane epidemiologiczne wyraźnie wskazują, że rozpowszechnienie schizofrenii wynosi ok. 1%, co liczbowo przekłada się na ponad 300 tysięcy osób w Polsce.

Mimo, iż rozumienie etiologii schizofrenii i wdrażanie leczenia nowszej generacji jest szeroko zrozumiałe i pożyteczne, to niestety odsetek pacjentów, którym udaje się osiągnąć zadowalający poziom funkcjonowania w społeczeństwie jest nieustannie na niskim poziomie. Rzeczywistość bywa dla chorych trudna i niezrozumiała, większość osób, których dotyka schizofrenia rozwija pewien rodzaj niesprawności, przez co nie obędą się bez większego wsparcia ze strony bliskich lub instytucji państwowej. Choroba ta, podobnie jak depresja ma przebieg zmienny z tendencją do nawrotów. Obecnie wznowienie omawianej jednostki chorobowej w przybliżeniu dotyka ok. 80% zdiagnozowanej populacji w sposób przewlekły lub postępujący. Objawy rozpoczynają się najczęściej w okresie wczesnej dorosłości, czyli w czasie intensywnego rozwoju społecznego i zawodowego. Badania epidemiologiczne wyraźnie prezentują dane świadczące o tym, że diagnoza schizofrenii wpływa znacząco na skrócenie długości życia, aż o koło 25 lat. Zdecydowanie niekorzystnie rzutuje na ogólny stan zdrowia osoby chorej sytuacja, gdy omawiana jednostka chorobowa zostaje rozpoznana w



późniejszym stadium życia, wówczas mogą się pojawić u pacjenta dodatkowo i z dużym prawdopodobieństwem choroby sercowo- naczyniowe. Z analizy statystycznej można wyciągnąć wniosek, że około 5-6% osób zmagających się ze schizofrenią popełnia samobójstwa, zaś 20% podejmuje przynajmniej jedną próbę samobójczą w ciągu swojego życia. Dane te budzą wysoki niepokój patrząc na stan psychiczny społeczeństwa. Najwyższe ryzyko popełnienia tego czynu dotyczy młodych mężczyzn, którzy dodatkowo używają substancji psychoaktywnych. Natomiast czynniki takie jak: niedbałość o własne zdrowie, nieprawidłowy styl odżywiania się, niska aktywność fizyczna, palenie tytoniu, zaburzenia metaboliczne związane z działaniami niepożądanymi stosowanej farmakoterapii mają wpływ na wzrost ryzyka występowania u pacjentów chorujących na schizofrenię przewlekłych chorób somatycznych.

Zgodnie z etiopatogenezą, schizofrenia charakteryzuje się zmianami patologicznymi w zakresie, co najmniej jednej z następujących pięciu domen: urojenia, omamy, dezorganizacja myślenia (mowy), znacznie zdezorganizowane lub nieprawidłowe zachowanie ruchowe (w tym katatonia) oraz objawy negatywne.

W rozprawie autorka zagłębiła się w uwarunkowania biochemiczne obrazu klinicznego schizofrenii. Obecnie model patogenezy schizofrenii zakłada wielopoziomowe zaburzenia interakcji między trzema układami: glutaminergicznym, GABAergicznym i dopaminergicznym, których fundamentem dysfunkcji mogą być zaburzenia równowagi oksydacyjno-redukcyjnej oraz powstający stan zapalny w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. Lekarka Magdalena Więdołcha podjęła próbę określenia biochemicznych okoliczności obrazu klinicznego schizofrenii. Przeprowadzone przez nią badanie zakładało weryfikację wpływu kilku czynników: markerów stanu zapalnego, wykładników prooksydacyjnych i antyoksydacyjnych, początkowych metabolitów szlaku kinureninowego oraz BDNF, na nasilenie objawów poszczególnych wymiarów schizofrenii: pozytywnego, negatywnego, poznawczego i depresyjnego. W swojej dysertacji doktorantka podjęła się identyfikacji czynników biochemicznych mogących stanowić predyktory zaostrzenia procesu schizofrenicznego oraz określenia ich zależności pomiędzy badanymi biomarkerami u pacjentów chorujących na schizofrenię.

Recenzowana rozprawa ma typową konstrukcję. Dysertacja liczy 130 stron i składa się ze spisu treści oraz kilku części prezentujących tło teoretyczne badania, założenia, cele pracy, metodologię badania, uzyskane wyniki, dyskusję wyników, a także wnioski. Praca zawiera również streszczenie rozprawy w dwóch językach: polskim i angielskim, spis zawartych tabel, rycin i skrótów.

Bibliografia pracy jest obszerna, składająca się z odpowiednio dobranych i prawidłowo zapisanych 234 pozycji, gdzie większość stanowią pozycje anglojęzyczne, prezentujące wyniki współczesnych badań.

W pracy znajduje się aneks z zastosowanym w badaniu kwestionariuszem oraz zgoda Komisji Bioetycznej na przeprowadzenie badania.

W pierwszej części pracy Autorka prezentuje bardzo szeroko podstawy teoretyczne przeprowadzonych przez siebie badań, cel badań oraz uzasadnienie kliniczne ich prowadzenia.

W kolejnych częściach pracy doktorantka przedłożyła w sposób zrozumiały i poprawny opis ogólnie zastosowanych narzędzi badawczych, procedurę badania wraz z warunkami uczestnictwa, kryterium wykluczające uczestnictwo oraz charakterystykę badanych grup, prezentację wyników przeprowadzonych badań oraz dyskusję.

Do badania doktorantka zakwalifikowała 82 pacjentów dorosłych z rozpoznaniem schizofrenii paranoidalnej (F20.0 wg ICD-10), w tym 46 pacjentów z zaostrzeniem procesu schizofrenicznego (grupa Z) (w wieku 18-65 lat) i 36 pacjentów (grupa NZ). Grupę badaną stanowili pacjenci znajdujący się w oddziałach ogólnie psychiatrycznych Mazowieckiego Specjalistycznego Centrum Zdrowia w Pruszkowie w latach 2017-2019. Każdy z pacjentów wyraził pisemnie świadomą zgodę na udział w badaniu.

Przed przystąpieniem do badania wszyscy uczestnicy zostali zbadani psychiatrycznie, fizycznie i neurologicznie. Przeprowadzono ustrukturyzowany wywiad z pacjentami, dokonano pomiarów parametrów życiowych oraz przeprowadzono badania laboratoryjne uwzględniając parametry stanu zapalnego (WBC, CRP). Do oceny nasilenia objawów pozytywnych i negatywnych, depresyjnych oraz zaburzeń funkcji poznawczych doktorantka zastosowała odpowiednio następujące skale kliniczne: PANSS, CDSS, BACS. Zostały

przeprowadzone analizy biochemiczne następujących parametrów surowicy krwi żyłnej: interleukiny-6, enzymów antyoksydacyjnych (CAT, GPx), GSH, 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. Czynności te miały na celu określenie wpływu poszczególnych zmiennych na występowanie zaostrzenia objawów schizofrenii za pomocą modelu regresji logistycznej.

W dalszej części swojej pracy lekarka zaprezentowała wyniki przeprowadzanych badań.

W badanej grupie stwierdzono dodatnią zależność z poziomu IL-6 z wartościami TOS, OSI z poziomem N-formylkinureniny oraz ujemną z aktywnością CAT. Analiza wieloczynnikowa wykazała, że wyższe wartości TOS i AOPP wraz z niższym poziomem aktywności CAT związane są z większym ryzykiem przynależności do grupy pacjentów z zaostrzeniem schizofrenii. W dalszej kolejności modele regresji liniowej wykazały, że:

1. wyższe wartości MDA, N-formylkinureniny, AOP, AGE oraz TOS wiążą się z wyższym całkowitym wynikiem PANSS,
2. wyższe wartości MDA wraz z niższym poziomem GSH i BDNF wiążą się z wyższym wynikiem podskali objawów negatywnych PANSS,
3. wyższe wartości TOS oraz kinureniny wiążą się z wyższym wynikiem podskali objawów pozytywnych PANSS,
4. wyższe wartości TAS oraz niższe N-formkinureniny wiążą się z wyższym wynikiem podskali BACS oceniającej pamięć roboczą,
5. wyższe wartości TAS oraz niższe AOPP i CDSS wiążą się z wyższym wynikiem całkowitym BACS.

W ostatniej części pracy autorka prezentuje dyskusję i formułuje wnioski z osiągniętych wyników badań.

Formalna struktura pracy doktorskiej nie budzi logiczno-metodologicznych zastrzeżeń. Doktorantka rzeczowo zaplanowała i przeprowadziła swoje badania. Plan analiz został przygotowany i przeprowadzony prawidłowo i konsekwentnie z wykorzystaniem

różnorodnych metod analizy statystycznej.

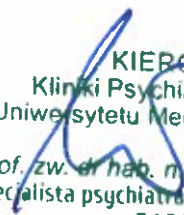
W realizacji programu badań oraz redagowaniu tekstów naukowych Doktorantka wykazała się dogłębnym rozeznaniem zastanej wiedzy teoretycznej oraz dojrzałością warsztatu badawczego. Badania niewątpliwie były czasochłonne, wymagały pracowitości, wnikliwości i rzetelności.

Pani doktor Więdłocha dokonała obszernej analizy zebranych danych, przedstawiła uzyskane wyniki w przejrzysty i zrozumiały sposób. Przeprowadzona dyskusja również nie odbiega swą treścią od pozostałych etapów pracy i wskazuje na dobry warsztat naukowy autorki. Z obowiązku recenzenta zaznaczę, że tabele i ryciny powinny być samoopisujące się. Rozprawa doktorska stanowi twórczy wkład w rozwój nauki.

W związku z tym, uważam, że praca lek. Magdaleny Więdłochy odgrywa niezwykle wartościową rolę w psychiatrii ujawniając tym samym nowe spojrzenie na biochemiczne uwarunkowania obrazu schizofrenii u chorych i dających poczucie, że wiedza na temat tejże choroby wciąż się rozwija i budzi nadzieję dla chorych.

Praca spełnia wszelkie wymagania stawiane rozprawom doktorskim, dlatego mam zaszczyt przedstawić Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych wniosek o dopuszczenie lek. Magdaleny Więdłochy do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

„Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. 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 psychiatrii, specjalista seksuolog
5192357