



**Klinika Diabetologii i Chorób Wewnętrznych  
Warszawski Uniwersytet Medyczny**  
UCK WUM CSK ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa  
Tel. 599 25 83; fax: 599 25 82  
**Kierownik: dr hab. n. med. Leszek Czupryniak**

---

**Recenzja rozprawy doktorskiej  
lek. Marcina Sochala**

***Rola zaburzeń snu i wybranych neuromodulatorów w badaniu osi mózgowo-jelitowej  
u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna***

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska lek. Marcina Sochala dotyczy bardzo ciekawego zagadnienia współzależności występowania zaburzeń snu i przewlekłej choroby zapalnej jelit – ciekawego, gdyż ma ono bardzo duże znaczenie kliniczne, a zarazem nie stanowi częstego przedmiotu badań, w dużym stopniu ze względu na konieczność prowadzenia badań na pograniczu dwóch odległych naukowo dziedzin medycyny – gastroenterologii i somnologii. Ponadto obydwa stany patologiczne – zaburzenia snu i przewlekłe zapalenie jelit – stanowią niezmiennie wyzwanie terapeutyczne dla współczesnej medycyny, gdyż i leczenie bezsenności w różnorodnych jej postaciach jest trudne i często mało skuteczne, i podobnie przewlekłe choroby zapalne jelit u wielu chorych nie poddają się łatwo terapii zazwyczaj trwającej do końca życia pacjenta. I chociażby ze względu na kliniczne znaczenie współwystępowania obu badanych zaburzeń należy wysoko ocenić wybór tematu pracy doktorskiej przez lek. Marcina Sochala.

Praca doktorska została przygotowana w formie tradycyjnej rozprawy o klasycznym układzie. Na jej 117 stron składa się wstęp stanowiący niemal jedną piątą całości, opis grup badanych i zastosowanych, prezentacja wyników badania zawierająca tabele i wykresy (21 stron) i dziesięciostronicowa Dyskusja, stanowiąca najbardziej wartościową część pracy. Całość uzupełnia spis 34 tabel, 19 rycin, spis skrótów, zwięzłe streszczenia w językach polskim i angielskim oraz spis piśmiennictwa składający się z 318 (!) pozycji, a kończy wzmianka o finansowaniu badania ze środków Narodowego Centrum Nauki przyznanego w ramach konkursu Preludium 16.

We Wstępie lek. M. Sochal opisuje obszernie chorobę Leśniowskiego-Crohna, od definicji poczynając poprzez rys historyczny, epidemiologię, etiologię, objawy kliniczne, powikłania, zasady diagnostyki, klasyfikację nasilenia aż do aktualnych możliwości leczenia. Niedosyt pozostawia brak danych epidemiologicznych o populacji chorych w Polsce, ale jest to niedomoga dotycząca wielu chorób, na które zapadają Polacy. Następnie lek. M. Sochal przechodzi do przedstawienia podstawowych informacji o śnie i jego zaburzeniach, przytaczając dane na temat zaburzeń snu wśród osób z chorobą Leśniowskiego-Crohna, by następnie zakończyć Wstęp prezentacją aktualnego stanu wiedzy o neuromodulatorach, ze szczególnym uwzględnieniem serotoniny i mózgowego czynnika neurotroficznego (BDNF). Wstęp jest bardzo dobrze napisany pod względem merytorycznym i językowym i pozostawia odbiorcę pod dużym wrażeniem erudycji Doktoranta w zakresie badanych, dość mocno rozbieżnych, zagadnień.

Lek. M. Sochal wyznaczył 4 poprawnie pod względem merytorycznym sformułowane cele przeprowadzonego badania:

1. Analiza i porównanie (subiektywnie ocenianej) jakości snu osób z chorobą Leśniowskiego-Crohna i zdrowych ochotników,
2. Ocena stężeń serotoniny i BDNF u osób z chorobą Leśniowskiego-Crohna oraz zdrowych ochotników,

3. Ocena wpływu 14-tygodniowej terapii choroby Leśniowskiego-Crohna na jakość snu oraz na stężenia serotoniny i BDNF w surowicy krwi.

4. Ocena związków poziomu nastroju, nasilenia bólu i stężeń serotoniny i BDNF z jakością snu w chorobie Leśniowskiego-Crohna.

Cele te korespondują z wyusniętymi przez Doktoranta hipotezami badawczymi, w których ogólnie założono, że istnieją różnice w jakości snu oraz stężeniach serotoniny i BDNF w surowicy krwi pomiędzy osobami z chorobą Leśniowskiego-Crohna a osobami zdrowymi oraz że leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna ma wpływ na stężenie serotoniny i BDNF w surowicy krwi oraz na jakość snu i że ta ostatnia zależy od nastroju, nasilenia bólu i stężeń badanych neuromodulatorów w tej grupie pacjentów.

W badaniu wzięły udział łącznie 84 osoby – 58 z chorobą Leśniowskiego-Crohna w stadium remisji lub zaostrzenia (n=17) oraz 26 zdrowych ochotników. W części Materiał i metody wyczerpująco przedstawiono zasady rekrutacji pacjentów oraz procedury badawcze, które składały się z pobrania krwi na badania laboratoryjne (ta część zawiera szczegółowy opis procedury analitycznej oznaczania serotoniny i BDNF w surowicy krwi), oceny nasilenia choroby Leśniowskiego-Crohna według skali Harvey'a i Bradshawa (indeks HBI) oraz wypełnienia przez uczestników projektu szeregu kwestionariuszy dotyczących jakości snu (Pitsburski Indeks Jakości Snu, Ateńska Skala Bezsenności, Skala Senności Epworth), objawów depresji (Skala Depresji Becka), nasilenia bólu (skala VAS, Skala Bólu Laitinena). Zasadnicza część pracy miała charakter badania przekrojowego, ale u 17 chorych, których zaklasyfikowano jako pacjentów z zaostrzeniem choroby Leśniowskiego-Crohna, powtórzono wszystkie procedury po 14 tygodniach terapii – stanowiło to część obserwacyjną, prospektywną badania. Opis metodyki badania kończy szczegółowy opis zastosowanych z wykorzystaniem najnowszej polskojęzycznej wersji pakietu Statistica metod statystycznych – których wybór był trafny, a wybór ten również właściwie uzasadniono.

W części poświęconej wynikom przedstawiono najpierw w sposób bardzo bogaty i wyczerpujący, z licznymi tabelami i rycinami rezultaty wszystkich przeprowadzonych badań w części przekrojowej i obserwacyjnej, zaczynając od charakterystyki grup badanych, a następnie podano starannie, w sposób uporządkowany i w logicznym układzie dane na temat częstości, średnich lub median z kwartylami oraz licznych korelacji liniowych i analizy regresji wielorakiej badanych parametrów. Ilość danych zaprezentowanych w części Wyniki jest tak przytłaczająca, że gdy nastąpi ich pełne zrozumienie, dla odbiorcy staje się ono następnie źródłem głębokiej satysfakcji intelektualnej.

Jak wspomniano na początku recenzji, najciekawszą częścią rozprawy lek. M. Sochała jest Dyskusja. Doktorant z bardzo dużą biegłością i swobodą odnosi się do uzyskanych danych. Bez tak częstego w tego typu opracowaniach przytaczania wyników *in extenso* wyczerpująco i w ocenie recenzenta właściwie interpretuje ich znaczenie w świetle dostępnych choć nielicznych wyników uzyskanych przez innych badaczy. Dyskusja nacechowana jest błyskotliwością intelektualną, czyta się ją wartko i z dużym zainteresowaniem. Sposób, w jaki Autor analizuje dostępne dane literaturowe, porównuje je z uzyskanymi własnymi rezultatami i wyciąga wnioski zasługuje na uznanie. Szacunek budzi umiejętność krytycznej oceny przeprowadzonego badania, wymienienie jego faktycznych ograniczeń i ich uwzględnienie w interpretacji wyników własnych. Dyskusja, będąca zazwyczaj najtrudniejszą do napisania częścią pracy, jest w wypadku niniejszego opracowania najbardziej wartościową jego częścią. O trudności podjętego tematu świadczy liczba cytowanych publikacji – 318! – co w głównym stopniu wynika z konieczności omówienia przez Doktoranta zagadnień tak naprawdę nie z dwóch, a z trzech obszarów medycyny – gastroenterologii, somnologii oraz nauki o neuromodulatorach.

Pracę wieńczą 4 ostrożnie – i bardzo słusznie – sformułowane wnioski, odpowiadające postawionym w pracy celom. Autor stwierdza bowiem, że w przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna występuje obniżona jakość snu, szczególnie w okresie zaostrzenia choroby; że w grupie chorych obserwuje się zwiększone stężenia serotoniny i BDNF w surowicy krwi, ale tylko

stężenia serotoniny mają związek ze stopniem nasilenia choroby; że terapia anti-TNF wpływa na stężenie serotoniny w surowicy i jakość snu, a nie zmienia stężenia BDNF w surowicy; oraz że istnieje zależność pomiędzy poziomem nastroju, nasileniem bólu i jakością snu, a stężenie BDNF w surowicy krwi może mieć związek ze stopniem nasilenia bezsenności.

Przy bardzo pozytywnej ocenie całej pracy recenzent ma także obowiązek wskazać niedopatrzenia i niedociągnięcia, których dostrzeżenie pomoże Doktorantowi uniknąć ich w przyszłych projektach badawczych. Poniżej wymieniono uwagi, w rzeczywistości o niewielkim znaczeniu dla wartości naukowej całości opracowania, jakie nasuwają się w trakcie oceniania rozprawy doktorskiej lek. M. Sochała:

1. We Wstępie punktem wyjścia są ogólnie nieswoiste zapalne choroby jelit (NZChJ), a dopiero w dalszej części Doktorant koncentruje się na chorobie Leśniowskiego-Crohna, bez podania przyczyny dlaczego właśnie ta choroba z grupy NZChJ stała się przedmiotem badania, a nie np. wrzodziejące zapalenie jelia grubego. Podobnie brak jest uzasadnienia wyboru do analizy takich, a nie innych neuromodulatorów.
2. W części przekrojowej badania wzięła udział grupa porównawcza osób zdrowych. optymalnie powinna ona też być poddana ocenie w drugiej części badania obserwacyjnego wraz z grupą chorych z zaostrzeniem (n=17) po 14 tygodniach stosowania przez nich terapii.
3. Nie podano czy w jakikolwiek sposób monitorowano *compliance* wobec terapii anti-TNF chorych z zaostrzeniem w ciągu 14 tygodni terapii – w tak niewielkiej grupie chorych wyniki kilku osób nie poddających się regularnie leczeniu mogłyby istotnie zniekształcić prawdziwy obraz badanych biologicznych mechanizmów. Być może przykładem znaczenia tego zagadnienia są ryc. 19C, D i E – u 1 chorego (u dwóch na ryc. 19D) doszło do znacznego nasilenia bezsenności i dolegliwości bólowych w badaniu po 14 tygodniach terapii – czy chory ten źle tolerował leczenie? Nie

przyjmował leku? Mimo leczenia doszło u niego do nasilenia zaostrzenia choroby?  
Czy to ten sam chory na trzech rycinach? Jeżeli chory ten nie stosował się do zaleceń, wówczas należałoby go usunąć z grupy obserwowanej, gdyż przy tak niskiej liczebności grupy (n=17) bezpieczniej jest przeprowadzić analizę *per protocol* niż *intention-to-treat*.

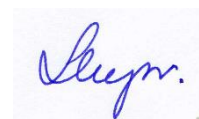
4. Cennym uzupełnieniem wykorzystywanych kwestionariuszy byłby choć jeden oceniający jakość życia i jej zmianę pod wpływem leczenia – czy były jakieś przyczyny, z powodu których Doktorant nie sięgnął po takie narzędzie?
5. Ryc. 14 – trzech chorych bardzo wyraźnie było „outlierami” – czy różnili się oni czymś istotnie pod innymi względami od pozostałych chorych? Ich usunięcie z obliczeń mogłoby dać wyniki pozwalające na ich większe uogólnienie.
6. I z drobnych uwag:
  - szczegółowy opis metod laboratoryjnych oznaczania stężenia serotoniny i BDNF jest zbędny (nawet jeśli zestawy pochodziły z Wuhan w Chinach) – chyba że Doktorant własnoręcznie wykonywał te oznaczenia i wykreślał krzywe absorbancji;
  - obecnie używa się terminu TNF (bez „-alfa”);
  - zamiast „spektrofotometr” powinno być „spektrofotometr” (str. 48, 49);
  - a cytat z „Syzyfowych prac” S. Żeromskiego otwierający rozprawę nie jest zbyt szczęśliwie dobrany – picie wody morskiej rzeczywiście wywołuje pragnienie, ale nie ze względu na bezkres akwenu, ale zasolenie (sam Żeromski nie lubił, gdy przytaczano ten cytat, zdawał sobie sprawę z jego niepoprawności biologicznej).

Powyższe uwagi nie umniejszają ogólnie bardzo pozytywnej oceny pracy doktorskiej lek. Marcina Sochala. Przedstawiona do recenzji rozprawa stanowi wartościową i oryginalną analizę istotnego i złożonego problemu współczesnej medycyny – zaburzeń snu w przewlekłej chorobie

przeowdu pokarmowego, a uzyskane wyniki mają – co już podkreślano – dużą wartość naukową i kliniczną.

Przedstawiona do recenzji rozprawa spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. *Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce* i w związku z powyższym przedstawiam Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosek o dopuszczenie lek. Marcina Sochała do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Ponadto, ze względu na szczególną wartość i wielodyscyplinarność koncepcji badania, złożoność jego metodyki, a także na wybitną sprawność pracy naukowej i oryginalność rozwiązania problemu naukowego będącego przedmiotem rozprawy przedstawiam Wysokiej Radzie Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosek o wyróżnienie pracy doktorskiej lek. Marcina Sochała.



prof nadzw. dr hab. med. Leszek Czupryniak

Warszawa, 4 maja 2020 r.