



INSTYTUT PSYCHIATRII I NEUROLOGII

ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa
tel. (22) 4582-800, fax (22) 642-53-75
e-mail: wichniak@ipin.edu.pl

Oddział Dzienny III Kliniki Psychiatrycznej
Kierownik Oddziału: Prof. dr hab. n. med. Adam Wichniak

Warszawa, 2020-05-04

Recenzja pracy doktorskiej lek. Marcina Sochala pt. „Rola zaburzeń snu i wybranych neuromodulatorów w badaniu osi mózgowo-jelitowej u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna” wykonanej w Zakładzie Medycyny Snu i Zaburzeń Metabolicznych Katedry Fizjologii Doświadczalnej i Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Zaburzenia snu, szczególnie bezsenność, są jednymi z najczęstszych problemów zdrowotnych w społeczeństwach krajów rozwiniętych. Czynnikiem je wywołującym są m.in. zły stan psychiczny, przewlekły ból, procesy zapalne, ograniczenie aktywności fizycznej, konieczność wstawania w nocy w celu pójścia do toalety. Często występuje u chorych na nieswoiste choroby zapalne jelit, negatywnie wpływając na jakość snu. Zła jakość snu z kolei obniża jakością życia chorych, może zaostrzać przebieg chorób zapalnych jelit oraz prowadzi do pogorszenia ogólnego stanu zdrowia, zarówno somatycznego jak i psychicznego. Wybór w pracy doktorskiej jako obszaru badań oceny roli zaburzeń snu i wybranych neuromodulatorów w badaniu osi mózgowo-jelitowej u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna uważam za trafny i ciekawy. Dodatkowo w rozprawie doktorskiej oceniono wpływ 14-tygodniowej terapii przeciwciałami anti-TNF- α , na jakość snu oraz na stężenia serotoniny i neurotroficznego czynnika pochodzenia mózgowego w surowicy krwi. Ten oryginalny aspekt pracy sam w sobie jest w tym obszarze badawczym. Dostrzeżenie zostało to już przez innych recenzentów. Na wykonanie badania Doktorant otrzymał grant badawczy, którym kierował, badanie było finansowane przez Narodowe Centrum Nauki w ramach konkursu Preludium 16.

Przedstawiona do recenzji praca ma typowy dla rozprawy doktorskiej układ. Zawiera 117 stron, 34 tabele, 19 rycin oraz 318 pozycji bibliografii. Informacje zawarte w pracy przedstawione są przejrzysto w 7 częściach zatytułowanych wstęp, cele pracy, hipotezy badawcze, materiał i metody, wyniki, dyskusja, wnioski. Ponadto praca zawiera także spis tabel, spis rycin, spis skrótów, streszczenia w języku polskim i angielskim oraz wykaz bibliografii. Praca przygotowana jest starannie. Elektroniczna wersja pracy zawiera aktywny spis treści, który umożliwia czytelnikowi szybkie uzyskanie dostępu do określonych obszarów pracy w pliku PDF.

Sposób przygotowania licznych tabel, rycin, obszernego spisu pi miennictwa wiadcz o tym, e Doktorant nabył du ej biegło ci w edycji tekstów naukowych.

W składaj cym si z 5 cz ci wst pie Doktorant przedstawia najwa niejsze wiadomo ci o chorobie Le niowskiego-Crohna, osi mózgowo-jelitowej, fizjologii snu i zmianach wzorca snu w chorobie Le niowskiego-Crohna, neuromodulatorach i ich roli jako mediatorów snu w nieswoistych chorobach jelit. Sposób przygotowania wst pu wskazuje, e Doktorant zdobył du wiedz w ka dym z tych obszarów zarówno w zakresie klinicznym jak i nauk podstawowych. Na podkre lenie zasługuje fakt, e posługuje si on prawidłow terminologi z zakresu fizjologii snu, wła ciwe u ywaj c okre le fazy, cykle i stadia snu oraz stosuje aktualn klasyfikacj stadiów snu, co cz sto jest problem w pi miennictwie naukowym z tego obszaru w j. polskim.

Jako cele pracy wskazane s cztery zagadnienia badawcze.

1. Analiza i porównanie jako ci snu w grupie chorych na chorob Le niowskiego-Crohna i zdrowych ochotników.
2. Ocena st e neuromodulatorów w surowicy krwi: serotoniny i BDNF w grupie chorych na chorob Le niowskiego-Crohna oraz zdrowych ochotników, a tak e w grupach pacjentów podzielonych ze wzgl du na nasilenie choroby.
3. Zbadanie wpływu 14-tygodniowej terapii anty-TNF- na jako snu oraz na st enia serotoniny i BDNF w surowicy krwi.
4. Ocena zwi zków poziomu nastroju, nasilenia bólu i st e wybranych neuromodulatorów z jako ci snu u chorych na chorob Le niowskiego-Crohna,

W kolejnym rozdziale s one uzupełnione przez jasno sformułowane hipotezy badawcze.

W rozdziale materiał i metody Doktorant wła ciwe przedstawia informacje potrzebne do interpretacji wyników. Opisuje charakterystyk grupy pacjentów i grupy kontrolnej, metody laboratoryjne oraz starannie opisuje u yte skale i kwestionariusze. Uwag zwraca wy szy wiek grupy badanej pacjentów z chorob Le niowskiego-Crohna (mediana 36,5 lat) w porównaniu do grupy kontrolnej osób zdrowych (31,0 lat) oraz to, e w grupie badanej wy szy był odsetek kobiet (62%) w porównaniu do grupy kontrolnej (42%). Ró nice te nie osi gn ły poziomu istotno ci statystycznej, grupa kontrolna była jednak znacznie mniej liczna ni grupa badana (26 osób w porównaniu do 58 chorych). Bior c pod uwag staranno pozostałych ocen wykonanych w badaniu zastania mnie, dlaczego podobnie starannie nie dobrano grupy kontrolnej, tak aby dokładnie odpowiadała ona grupie badanej liczebno ci , wiekiem i rozkładem płci. Bior c pod uwag , ze zarówno wy szy wiek jak i płe e ska zwi zane s z wi ksz cz sto ci i nasileniem

wystąpienia objawów bezsenności ci mam pewne wątpliwości, czy wszystkie stwierdzone różnice w jakości snu pozostałyby istotne, w przypadku grupy kontrolnej o 5 lat starszej i składającej się w 60% z kobiet. Dobór skal i kwestionariuszy do wykonanych ocen jest właściwy. W ocenie Ateńskiej Skali Bezsenności ci Doktorant uzyskał wartość ci na poziomie 6 pkt, w polskiej adaptacji tej skali (Fornal-Pawłowska i wsp. 2011) wskazano, że dla polskiej populacji powinna to być wartość 8 pkt. Nie jest to w mojej ocenie błędem, ponieważ umożliwia porównanie uzyskanych wyników z wynikami innych badań. Warto jednak pamiętać, że w interpretacji skal w celach diagnostycznych powinny być stosowane normy polskie. Wartość jest wykonana przez Doktoranta ocena objawów depresji, uzupełniająca ocenę snu i aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna np. odczuwanego bólu. Jest to często pomijane w pracach naukowych i uniemożliwia całościową ocenę uzyskanych wyników. Metody statystyczne przedstawione są prawidłowo. W związku z brakiem normalnego rozkładu zmiennych w analizie statystycznej użyto testów nieparametrycznych, a zmienne ilościowe przedstawiono jako mediany i przedziały międzykwartylowe. W mojej ocenie, korzystne byłoby jednak także podanie wartości średnich.

W kolejnym rozdziale pracy Doktorant prezentuje uzyskane wyniki zgodnie z przedstawionymi celami pracy. Opis wyników jest adekwatnie i w uporządkowany sposób uzupełniony tabelami i rycinami, które bardzo ułatwiają zapoznanie się z wynikami pracy. W badaniu stwierdzono, że pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna mają gorszą jakoś snu i większe nasilenie senności w ciągu dnia w porównaniu do grupy kontrolnej. Różnice te powodowały przede wszystkim wyniki pacjentów z zaostrzeniem choroby. Różni się oni istotnie gorszą jakoś snu nie tylko od osób zdrowych, ale także od chorych w okresie remisji choroby. Natomiast pacjenci w remisji w porównaniu do zdrowych ochotników uzyskali podobne wyniki w kwestionariuszach jakości snu. Stężenie serotoniny w surowicy krwi u pacjentów z rozpoznaniem choroby Leśniowskiego-Crohna było wyższe niż w grupie kontrolnej. Stężenia serotoniny były również wyższe u pacjentów w stadium zaostrzenia w porównaniu do pacjentów w stanie remisji choroby i korelowały dodatnio ze stopniem nasilenia choroby. W ocenie stężenia w surowicy krwi BDNF stwierdzono istotne różnice pomiędzy chorymi a grupą kontrolną, ale nie między pacjentami w zaostrzeniu i remisji choroby. Analiza regresji liniowej jako czynniki istotnie wpływające na jakość snu wskazała nasilenie objawów depresji ocenianych inwentarzem depresji Becka, czas trwania choroby i nasilenie bólu. Nie wskazano, czy oceniano także jak wpływał na niego wiek badanych. Biorąc pod uwagę, że długość trwania choroby najczęściej powiększana jest z wiekiem pacjenta, zapewne tak było.

W ocenie wpływu leczenia preparatami anti-TNF- stwierdzono poprawę jakości snu, ale nie senność w ciągu dnia. Stężenie BDNF w surowicy krwi nie uległo zmianie, natomiast stężenie serotoniny istotnie się zmniejszyło.

Dyskusja jest rzeczowa i wnikliwa. Doktorant podsumowuje najważniejsze wyniki pracy. Właściwie je komentuje w odniesieniu do nielicznych publikacji związanych z tematem jego pracy doktorskiej, podkreśla oryginalność wykonanej oceny wpływu terapii anti-TNF- stężenia serotoniny u chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna. Ta część pracy ponownie wskazuje, że Doktorant zdobył znaczną wiedzę teoretyczną z zakresu zasad oceny zaburzeń snu i nieswoistych chorób jelit. Wskazanie ograniczeń wykonanego badania wskazuje również, że posiada umiejętność krytycznej oceny uzyskiwanych wyników.

Potwierdza to także właściwe sformułowanie w kolejnym rozdziale pracy czterech wniosków z badania.

Podsumowując przedstawiona przez Pana Marcina Sochała praca doktorska dotyczy oryginalnego i trafnie wybranego problemu badawczego, wskazuje, że Doktorant potrafi poprawnie formułować cele badawcze, poznał metodologię badań naukowych, właściwie dobiera narzędzia badawcze, przedstawia i interpretuje wyniki oraz wykorzystuje różdża literaturowe. Rozprawa doktorska jest prawidłowo skonstruowana oraz zredagowana. Przedstawione poglądy są właściwie uzasadnione, a uzyskane wyniki mają w mojej ocenie istotne znaczenie dla praktyki w zakresie opieki nad osobami chorującymi na chorobę Leśniowskiego-Crohna.

Na podstawie wykonanej oceny stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska spełnia warunki określone w Ustawie z dnia 20 lipca 2018 r. - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. 2018 poz. 1668). Na tej podstawie mam zaszczyt przedłożyć Radzie Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosek o dopuszczenie lek Marcina Sochała do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Kierownik Oddziału Dziennego
III Kliniki Psychiatrycznej IPiN
prof. dr hab. n. med. Adam Wichniak
specjalista psychiatrii

Prof. dr hab. n. med. Adam Wichniak
Zastępca Kierownika III Kliniki Psychiatrycznej
Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie