

Marta Anczewska, dr hab. n. med., prof. nadzw.
I Klinika Psychiatryczna
Instytut Psychiatrii i Neurologii
Ul. Sobieskiego 9
02-957 Warszawa

Recenzja

rozprawy doktorskiej lek. med. Marty Grancow-Grabki p.t.: *Wpływ suplementacji preparatem kwasów tłuszczowych omega-3 na wybrane funkcje poznawcze u chorych z pierwszym epizodem schizofrenii*, zgłoszonej do Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

I. Celowość podjęcia badania

Zaburzenia schizofreniczne należą do grupy chorób, uznanych za najbardziej obciążające pod względem doświadczania niepełnosprawności (WHO, 2011). Według Międzynarodowej Klasyfikacji Funkcjonowania, Niepełnosprawności i Zdrowia Światowej Organizacji Zdrowia – *The International Classification of Functioning, Disability and Health – ICF*, (WHO, 2001), schizofrenia ogranicza funkcjonowanie osób w obszarze funkcji psychicznych, aktywności i uczestnictwa. Pomimo wieloletnich badań i ogromnego zaangażowania naukowego, współczesny stan wiedzy wciąż nie pozwala na jednoznaczne wyjaśnienie etiologii tej grupy zaburzeń – określa się ją, jako wieloczynnikową. Tradycja prognostyczna zakłada niepomyślny przebieg zaburzeń, co przejawia się wyraźną dezadaptacją życiową połączoną ze stygmatyzacją, marginalizacją i społecznym wykluczeniem. Osoby z rozpoznaniem zaburzeń schizofrenicznych mierzą się nie tylko z wymiarem psychopatologicznym choroby, z trudnościami w obszarze psychologicznym i społecznym (Haro i wsp., 2011), ale również z przewlekłymi chorobami somatycznymi (np.: sercowo-naczyniowymi, zespołem metabolicznym), skracającymi długość życia (Douzenis i wsp., 2012) – przeciętna długość życia tych osób jest od 10 do 20 lat krótsza. Choroba ta lub grupa chorób ma więc zdecydowanie negatywny wpływ na życie osób nią dotkniętych, szczególnie, że jej początek przypada na najbardziej produktywny okres funkcjonowania życiowego. Duże koszty psychologiczne ponosi rodzina i bliscy osób chorujących.

Szczególnym obszarem psychopatologii zaburzeń schizofrenicznych są zaburzenia funkcji poznawczych. Ukazało się wiele prac poświęconych tym dysfunkcjom (Censits i wsp., 1997; Cullum i wsp., Rubin i wsp., 1995). U pacjentów zaobserwowano osłabienie procesów uwagi i pamięci zarówno długoterminowej, jak i krótkotrwałej, trudności w uczeniu się nowego materiału, sztywność i perseweratywność w rozwiązywaniu zadań, pogorszenie percepcji wzrokowej, funkcji wykonawczych (Bhatia i wsp., 2009; Wood i wsp., 2007). Uważa się,

że gorsze funkcjonowanie intelektualne jest funkcją ostrości lub przewlekłości przebiegu choroby (McKenna, Oh, 2005). Wyniki badań neuropsychologicznych i neurofizjologicznych pozwoliły na określanie schizofrenii mianem „choroby pamięci operacyjnej”, zaburzeniu podlega także między innymi poznanie społeczne. Ma ono istotny wpływ na wgląd, współpracę w leczeniu i rehabilitacji, a zatem szeroko pojęty proces zdrowienia, jak również na koszty ponoszone przez społeczeństwo.

Prowadzone od ponad 100 lat badania i obserwacje kliniczne zmierzają do tego, aby wyjaśnić fenomen zaburzeń schizofrenicznych – różnorodność ich obrazu klinicznego i przebiegu, uwarunkowania procesu zdrowienia w rozumieniu indywidualnym. Poszukuje się nowych, co raz bardziej skutecznych oddziaływań farmakologicznych i psychospołecznych.

Jedną z innowacyjnych propozycji terapeutycznych jest suplementacja wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3, omega-6. Z literatury przedmiotu wiadomo, że dzięki swojemu wielokierunkowemu działaniu kwasy omega-3 znajdują zastosowanie w terapii niektórych schorzeń np.: układu krążenia, zespołu metabolicznego, są również wykorzystywane jako środki umożliwiające obniżenie dawki leków podstawowych, czy zmniejszające działania niepożądane innych leków. Zaletą tej grupy związków jest stosunkowo niewiele występujących działań niepożądanych.

Grupę kwasów omega-3 stanowią: kwas α -linolenowy (ALA), kwas eikozapentaenowy (EPA), kwas dokozaheksaenowy (DHA). Stwierdzono, że są niezbędne do prawidłowego funkcjonowania organizmu, gdyż są ważnym składnikiem fosfolipidów błon komórkowych – mają tym samym wpływ na transport jonów, wiązanie wapnia oraz syntezę prostaglandyn (obecność kwasów omega w błonie komórkowej zwiększa jej płynność, zapewniając prawidłowe funkcjonowanie komórek, ponadto biorą udział w budowie dopaminy i serotoniny (Lok i wsp., 2012).

Kwasy omega-3 nie są wytwarzane w organizmie człowieka. Głównym, naturalnym ich źródłem są pokarmy np.: ryby morskie, a także owoce morza. „Poza naturalnym” źródłem są suplementy diety oraz żywność wzbogacana w te substancje.

Wielonienasycone kwasy tłuszczowe wpływają na poprawę funkcjonowania osób z zaburzeniami psychicznymi oraz są obiecującymi składnikami terapii skojarzonej lub monoterapii w leczeniu depresji (McNamara, Strawn, 2013; Mello i wsp., 2014; Qureshi, Al-Bedah, 2013).

Autorka rozprawy ocenia wpływ suplementacji preparatem kwasów tłuszczowych omega-3 na funkcje poznawcze u chorych z pierwszym epizodem schizofrenii. Uważam, że jest to bardzo istotne naukowo, klinicznie i praktycznie zagadnienie. Jestem przekonana, że poszukiwanie w tym obszarze dowodów naukowych otworzy nowe możliwości służące

poprawie klinicznej, jakości życia i ułatwieniu indywidualnego procesu zdrowienia osób z rozpoznaniem zaburzeń schizofrenicznych.

Przeanalizowane na podstawie literatury zagadnienia służą Autorce rozprawy do opracowania programu badań własnych.

II. Struktura formalna pracy

Przedstawiona rozprawa doktorska składa się ze 127 stron tekstu, 19 tabel, 5 rycin, 5 wykresów, 1 załącznika i 25 stron piśmiennictwa. Na początku rozprawy Doktorantka umieściła objaśnienie stosowanych skrótów, co bardzo ułatwia czytanie tekstu, na końcu streszczenie pracy, spis tabel, rycin i załącznik.

Rozprawa podzielona jest na pięć głównych części: wstęp teoretyczny, hipotezy badawcze i cele badania, metodyka badań, wyniki, omówienie wyników badania i dyskusja z wnioskami.

Doktorantka we wstępie rozprawy, dokonuje analizy publikacji naukowych, których zakres znacznie przekracza badane zagadnienie. Za szczególnie wartościowe uważam przedstawienie roli wielonienasyconych kwasów tłuszczowych w rozwoju i funkcjonowaniu ośrodkowego układu nerwowego, jak również teorii patogenetycznych rozwoju schizofrenii z odniesieniem do hipotezy błonowej i zaburzeń procesów immunologicznych. Chcę podkreślić, że rozdziały wstępu opracowane są bardzo wnikliwie i rzetelnie.

W części badawczej Autorka stawia hipotezy badawcze i przedstawia cele pracy. Informuje o uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym w Łodzi na przeprowadzenie swojego badania. Bardzo dużym atutem pracy jest przeprowadzenie randomizowanego, kontrolowanego placebo (olej z oliwek) badania. Doktorantka opisuje kryteria włączające i wyłączające do eksperymentu, przedstawia grupę badaną, sposób randomizacji i zaślepienia.

Do realizacji celu badawczego stosuje narzędzia:

1. neuropsychologiczne:
 - test fluencji słownej,
 - powtarzanie cyfr wprost i wstecz – modyfikacja testu powtarzania cyfr,
 - test łączenia punktów (*Trail Making Test, TMT*),
2. skale psychometryczne:
 - Polską wersję skali zespołów pozytywnego i negatywnego (*Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS*),
 - Skalę Calgary do oceny depresji w schizofrenii (*Calgary Depression Scale for Schizophrenia, CDSS*),

3. tabele ekwiwalencji leków przeciwpsychotycznych, opracowanych przez Grunera i współpracowników.

Do analizy statystycznej wyników Autorka stosuje program STATISTICA 12.5 PL. Przy wnioskowaniu statystycznym dla wszystkich analiz za maksymalną dopuszczalną wartość prawdopodobieństwa popełnienia błędu pierwszego rodzaju przyjęła $\alpha=0,05$. Doktorantka wykorzystuje podstawowe miary statystyki opisowej, jak również test Shapiro-Wilka, test Levene'a, transformację Boxa-Coxa, analizę kowariancji (ANCOVA), test niezależności Chi². Przy niskich liczebnościach oczekiwanych stosuje poprawkę Yatesa lub wyliczenie prawdopodobieństwa, korzystając z testu Fishera.

III. Struktura merytoryczna pracy

Głównym celem badania jest ocena wpływu suplementacji wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 na sprawność wybranych funkcji poznawczych u osób z pierwszym epizodem schizofrenii leczonych lekami przeciwpsychotycznymi. Doktorantka wyznacza też trzy cele szczegółowe: cel 1 – identyfikacja domen funkcjonowania poznawczego ulegających największej zmianie pod wpływem suplementacji trwającej 8 i 26; cel 2 – porównanie krótkoterminowej suplementacji (8 tygodni) z długoterminową (26 tygodni) w zakresie wpływu na funkcje poznawcze; cel 3 – ocena związku między zmianą nasilenia objawów psychopatologicznych mierzonych skalami PANSS i CDSS a zmianą sprawności funkcji poznawczych u osób z pierwszym epizodem schizofrenii leczonych lekami przeciwpsychotycznymi i preparatem kwasów tłuszczowych omega-3.

Autorka stawia trzy hipotezy:

1. interwencja z wykorzystaniem WKT omega-3 wiąże się z istotną poprawą funkcji poznawczych obserwowaną po 8 i 26 tygodniach w grupie chorych z pierwszym epizodem schizofrenii leczonych lekami przeciwpsychotycznymi;
2. długoterminowa (26 tygodni) interwencja z użyciem WKT omega-3 wiąże się z istotnie większym wzrostem sprawności funkcji poznawczych w porównaniu z interwencją krótkoterminową (8 tygodni);
3. istnieje istotna korelacja pomiędzy zmianami sprawności funkcji poznawczych a zmianami nasilenia objawów psychopatologicznych mierzonych za pomocą skali zespołów pozytywnego i negatywnego (PANSS) i skali Calgary do oceny depresji w schizofrenii (CDSS) po 8 i 26 tygodniach interwencji aktywnej z wykorzystaniem WKT omega-3 w grupie pacjentów z pierwszym epizodem schizofrenii leczonych za pomocą leków przeciwpsychotycznych.

Do badania Autorka zakwalifikowała pacjentów hospitalizowanych w oddziałach psychiatrycznych Centralnego Szpitala Klinicznego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi oraz Szpitala im. Babińskiego w Łodzi. Pacjenci byli oceniani pod względem spełniania kryteriów i włączani do badania w kolejności zgłoszenia do szpitala. Spośród 203 osób objętych kwalifikacją, do badania włączono 71. Doktorantka wyjaśniła, że włączenie do badania 36 uczestników w każdym z ramion badawczych pozwoli na uzyskanie 80% mocy pozwalającej na wykrycie średnich efektów (d Cohena = 0,3) na poziomie istotności dwustronnej $\alpha=0,05$. Autorka pracy zweryfikowała postawione hipotezy w sposób bardzo rzetelny. Przeprowadziła dyskusję uzyskanych wyników szczegółowo i kompetentnie, konfrontując je ze współczesnym, prawidłowo dobranym piśmiennictwem, co świadczy o bardzo dobrym warsztacie naukowym. Z naukowego punktu widzenia istotne znaczenie mają, moim zdaniem, części poświęcone kolejno potencjalnym mechanizmom obserwowanych w badaniu zmian, dalej modulacji działania systemu immunologicznego i wpływu na przebieg procesów zapalnych w OUN, modulacji procesów neurotransmisji. W zakończeniu tej części pracy Doktorantka zwraca uwagę na ograniczenia zrealizowanych badań, które są do zaakceptowania w pełnym zakresie. Opis potencjalnych korzyści płynących z uzyskanych w badaniu wyników, jak również rekomendacje dotyczące potrzeby badań z użyciem co najmniej dwuletniej suplementacji wielonienasyconymi kwasami tłuszczowymi omega-3 połączonej z programem rehabilitacji funkcji poznawczych w schizofrenii są przemyślane i cenne.

Z obowiązku recenzenta zwracam uwagę na niedociągnięcia redakcyjne: np.: w wykazie skrótów SAS widnieje, jako skala oceny objawów negatywnych, na stronie 110 przy nazwisku Dominguez Autorka nie podaje roku publikacji – czy chodzi o de Gracia Domiguez, 2009?, wdała się też pewna niejednorodność w cytowaniu: i in., i wsp., (strona 109 i 110), na stronie 62 diagram przepływu pacjentów – rycina 5 jest błędnie podany numer strony, w bibliografii od pozycji o numerze 100 tekst jest graficznie inny.

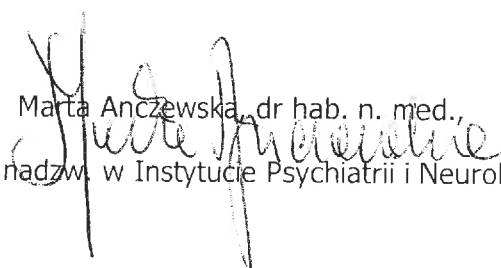
Wszystkie te drobne uwagi nie wpływają na ostateczną ocenę recenzowanej rozprawy, którą oceniam bardzo wysoko. Niewątpliwym jej walorem jest interdyscyplinarność, unikalny temat oraz ogrom włożonej pracy. Moim zdaniem Autorka powinna rozważyć opublikowanie tekstu w formie podręcznikowej, jako kompendium wiedzy na temat stosowania suplementacji kwasów tłuszczowych omega-3 u osób chorujących na schizofrenię.

Uważam, że przedstawioną pracę należy uznać za **wyróżniającą się**.

Podsumowując stwierdzam, że przedstawiona do recenzji rozprawa pt.: *Wpływ suplementacji preparatem kwasów tłuszczowych omega-3 na wybrane funkcje poznawcze u chorych z pierwszym epizodem schizofrenii*, odpowiada w pełni wymogom stawianym pracom

na stopień naukowy doktora zgodnie z art.13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 o stopniach naukowych oraz art.251 Ustawy z dnia 27 lipca 2005 roku – stanowi oryginalne rozwiązanie zagadnienia naukowego oraz dowodzi ogólnej wiedzy teoretycznej i umiejętności tworzenia warsztatu badawczego. Mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosek o dopuszczenie lek. med. Marty Grancow-Grabki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Warszawa dn. 08.XII.2016r.


Marta Anczewska, dr hab. n. med.,
Prof. nadzw. w Instytucie Psychiatrii i Neurologii